

# Dieta ciężarnej a ryzyko wad wrodzonych dziecka

Lucyna Kapka-Skrzypczak<sup>1,2</sup>, Joanna Niedźwiecka<sup>1</sup>, Maciej Skrzypczak<sup>3</sup>, Julia Diatczyk<sup>4,5</sup>, Andrzej Wojtyła<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

<sup>2</sup> Katedra Zdrowia Publicznego, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

<sup>3</sup> II Katedra i Klinika Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>4</sup> Zakład Promocji Zdrowia, Żywności i Żywienia, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

<sup>5</sup> Instytut Filologii Słowiańskiej, Wydział Humanistyczny, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

## Streszczenie

Kobieta będąca w ciąży lub planująca potomstwo powinna w szczególny sposób zadbać o skład swojej diety. Niezwykle ważne w tym okresie jest unikanie używek oraz właściwy skład jakościowy i ilościowy pożywienia. Zapewnia to prawidłowy przyrost masy ciała ciężarnej i wysycenie jej organizmu niezbędnymi składnikami odżywczymi, witaminami i minerałami. Pozwala to na prawidłowy rozwój prenatalny dziecka, zmniejsza ryzyko rozwoju wad wrodzonych oraz powikłań w życiu pozapłodowym. W artykule przedstawiono związek właściwej masy ciała ciężarnej oraz podaży wybranych składników mineralnych i witamin z prawidłowym rozwojem płodu. Wskazano również na teratogenne działanie alkoholu oraz na konieczność otoczenia szczególną troską i specyficznym postępowaniem dietetycznym kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę i fenyloketonurię, ponieważ właściwa dietoterapia pozwala w tych przypadkach na zmniejszenie ryzyka rozwoju wad wrodzonych u potomstwa, jak i komplikacji poporodowych.

## Słowa kluczowe

cięża, dieta, wady wrodzone, cukrzyca, fenyloketonuria

## WPROWADZENIE

Odpowiednia dieta kobiety ciężarnej jest ważnym czynnikiem wpływającym na zdrowie, zarówno niej samej, jak i rozwijającego się płodu. Zapewnia prawidłowy przebieg ciąży i minimalizuje możliwość wystąpienia komplikacji w trakcie i po porodzie [1]. Modyfikacja diety w tym okresie wiąże się ze wzrostem zapotrzebowania organizmu matki nie tylko na energię, której dostarczają podstawowe składniki odżywcze – białka, tłuszcze i węglowodany – ale też na wiele składników mineralnych i witamin [2]. Brak dostosowania diety do potrzeb kobiety ciężarnej może być przyczyną przedwczesnego porodu, poronienia bądź wad wrodzonych dziecka. Te ostatnie pojawiają się z częstością 3% na 135 milionów narodzin rocznie [3]. Definiuje się je jako odstępstwa od normy budowy anatomicznej i dzieli na wady duże – o groźnych dla zdrowia bądź śmiertelnych następstwach, oraz małe – będące głównie defektem kosmetycznym, które nie powodują żadnych implikacji zdrowotnych [4]. Celem pracy jest wykazanie związku pomiędzy stanem odżywienia kobiety przed ciążą oraz sposobem odżywiania się w ciąży z prawidłowym rozwojem płodu.

## MASA CIAŁA KOBIETY CIĘŻARNEJ A ROZWÓJ PŁODU

Prawidłowy rozwój płodu zależy zarówno od wagi kobiety przed zajściem w ciążę, jak i przyrostu masy ciała w jej trakcie. Aby zapobiec niedoborom żywieniowym, kobiety planujące macierzyństwo powinny przyswoić prawidłowe nawyki ży-

wieniowe i uregulować swoją wagę do prawidłowego zakresu BMI już na kilka miesięcy przed zajściem w ciążę. Zarówno niedowaga jak i nadwaga matki są przyczyną nieprawidłowości w rozwoju płodowym dziecka. Istotnym aspektem jest także właściwy przyrost masy ciała kobiety ciężarnej, który wynosi średnio od 12-16 kg. Może być jednak mniejszy lub większy w zależności od wagi wyjściowej kobiety [5]. Kobiety mające przed ciążą niedowagę i jednocześnie zbyt mało przybierające na wadze w czasie ciąży rodzą dzieci z niską masą urodzeniową (poniżej 2500 g). Częściej też, w stosunku do kobiet o prawidłowej masie ciała, obserwowane są u ich dzieci zgony okołoporodowe. Ryzyko urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej jest szczególnie wysokie u młodych, nastoletnich ciężarnych, których organizm znajduje się jeszcze w fazie rozwoju i konkuruje niejako o składniki odżywcze z płodem. Ryzyko to wzrasta też, gdy odstępy pomiędzy kolejnymi ciążami są zbyt krótkie, ze względu na brak możliwości uzupełnienia zapasów składników mineralnych i witamin w organizmie matki, które zostały wyczerpane w poprzedniej ciąży [6]. Niska masa urodzeniowa dziecka predysponuje do rozwoju cukrzycy, nadciśnienia i chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym wieku [1,7]. Kobiety z nadwagą często rodzą dzieci z makrosomią czyli dużą wagą urodzeniową przekraczającą 4000 g. Mają one większe ryzyko nadwagi i otyłości w wieku młodzieńczym oraz dorosłym, częstsze występowanie insulinooporności, zwiększone ryzyko ujawnienia się zespołu metabolicznego, nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy w dzieciństwie. U noworodka makrosomicznego częściej występują wrodzone wady układowe, dotyczące układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, kostnego, moczowego czy pokarmowego. Makrosomia często pojawia się u potomstwa kobiet z cukrzycą ciężarnych bądź cukrzycą występującą już przed zajściem w ciążę [8,9].

Aby zapewnić prawidłowy przyrost masy ciała kobiety ciężarnej opracowano odpowiednie zalecenia związane ze wzrostem jej zapotrzebowania kalorycznego. W pierwszym trymestrze ciąży – jeżeli nie stwierdzono niedowagi – nie ma potrzeby zwiększania dziennej ilości kalorii ponad standardowe zapotrzebowanie. W II trymestrze ciąży należy zwiększyć kaloryczność o 340 kcal a w III trymestrze dodatkowo o 452 kcal [10]. To zwiększone zapotrzebowanie spowodowane jest wzrostem płodu, łożyska oraz tkanek matczynych. Zwiększa się podstawowa przemiana materii ze względu na wzrost ilości tkanek aktywnych metabolicznie, obciążenie układu krwionośnego i oddechowego kobiety ciężarnej a także intensywną syntezę białek budujących nowe tkanki [5].

## WITAMINY I ZWIĄZKI MINERALNE A ROZWÓJ WAD WRODZONYCH

Ciąża jest okresem zwiększonego zapotrzebowania, nie tylko na energię, ale też witaminy i składniki mineralne. Niedostateczny rezerwuar, zbyt mała albo nadmierna podaż niektórych mikrośladków wywiera negatywny efekt na stan zdrowia matki (nadciśnienie, anemia, gestoza), jak i płodu, co może w konsekwencji prowadzić do wad rozwojowych, poronień, przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej, niedorozwoju organów wewnętrznych czy upośledzenia funkcji układu odpornościowego dziecka [11, 12].

### Kompleks witamin z grupy B

Spośród tych witamin na szczególną uwagę zasługuje **kwasy foliowe**. Uczestniczy w syntezie krwinek czerwonych, naprawie i metylacji DNA oraz stanowi kofaktor wielu enzymów, między innymi tych, które odpowiadają za przemiany metaboliczne homocysteiny. Powiązanie zwiększonego ryzyka rozwoju wad cewy nerwowej (WCN) z deficytem folianu wykazano po raz pierwszy w 1960 roku [13]. Cewa nerwowa jest elementem strukturalnym embrionu, z którego rozwija się mózg oraz rdzeń kręgowy. Proces zamykania cewy ma miejsce w ciągu 28 dni od momentu zapłodnienia i jeżeli przebiegnie nieprawidłowo, wykształcają się WCN [14]. Zalicza się do nich deformacje czaszki (bezmózgowie, beczaszki, przepuklina mózgowa) oraz deformacje kręgosłupa (rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowa lub oponowo-rdzeniowa) [15]. Wady te występują w Polsce z częstością 2-3 urodzeń na 1000 [15], natomiast w Wielkiej Brytanii jest to 700-900 przypadków w ciągu roku [13]. Najczęściej występującymi wadami są rozszczep kręgosłupa i bezmózgowie. Implikacją rozszczepu kręgosłupa może być paraliż kończyn dolnych o różnym stopniu zaawansowania oraz problemy z kontrolą pęcherza moczowego. Innym następstwem jest wodogłowie stanowiące 30% przypadków WCN. Dziecko z wodogłowiem cechuje się poważnym niedorozwojem mózgu i czaszki. Deficyt tkanki mózgowej i otaczających ją struktur jest przyczyną śmierci przed lub krótko po urodzeniu [14]. Ponieważ wady cewy nerwowej wykształcają się w ciągu pierwszego miesiąca ciąży a kobieta może nie zdawać sobie sprawy ze swojego stanu, należy zadbać, aby poziom kwasu foliowego w jej organizmie był odpowiedni jeszcze przed zapłodnieniem. W związku z tym istnieje konieczność propagowania zwiększenia spożycia produktów będących naturalnym lub wzbogaconym źródłem folianu i zalecić suplementację kwasem foliowym wszystkim

kobietom w wieku rozrodczym w ilości 0,4 mg na dobę [13, 14]. Suplementacja tą witaminą jest szczególnie wskazana dla kobiet, które urodziły już dziecko z WCN bądź przypadki takie pojawiły się w ich rodzinie. Zaleca się wówczas suplementację 5 mg kwasu foliowego na dobę co najmniej miesiąc przed planowanym poczęciem. Podobne zalecenia powinny być kierowane do kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe i przeciwnowotworowe, nadużywających alkoholu, chorujących na cukrzycę, schorzenia nerek lub wątroby a także przy otyłości w której BMI > 30 [14]. Poza prewencją wad cewy nerwowej kwas foliowy może wpływać na zmniejszenie ryzyka wad wrodzonych serca, twarzoczaszki i przewodu moczowego. Wady te częściej występują u kobiet przyjmujących leki o charakterze antagonistów kwasu foliowego (inhibitory reduktazy dihydrofolianu). Hernández-Díaz i wsp. wykazali, że podanie w początkowym okresie ciąży (drugi i trzeci miesiąc) preparatu multiwitaminowego zawierającego kwas foliowy wraz z tymi lekami spowodowało obniżenie częstości występowania powyższych wad [16].

Niedobory pozostałych witamin z grupy B mogą być przyczyną niskiej masy urodzeniowej dziecka i wad wrodzonych twarzoczaszki. Heinze i Weber wykazali, że poziom **tiaminy** (witamina B<sub>1</sub>) we krwi kobiet ciężarnych, które urodziły dziecko z hipotrofią wewnątrzmaciczną (IUGR – *intrauterine growth retardation*) był niższy, niż u kobiet, które urodziły zdrowe dzieci [17]. Deficyt **pirydoksyny** (witamina B<sub>6</sub>) został powiązany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych twarzoczaszki (OFC – *orofacial clefts*), takich jak rozszczep podniebienia i/lub wargi. Pojawiają się one z częstością 1/1000 urodzeń a ich etiologia jest złożona [18]. Krapels i wsp. donoszą o redukcji ryzyka OFC poprzez dobowe spożycie tiaminy powyżej 1,08 mg/dl i pirydoksyny powyżej 1,51 mg/dl odpowiednio o 21-64% i 29-65%. Autorzy nie wykazali związku pomiędzy spożyciem **ryboflawiny** (witamina B<sub>2</sub>), **niacyny** (witamina B<sub>3</sub>, PP) i **kobalaminy** (witamina B<sub>12</sub>) a spadkiem częstości OFC. Większy odsetek matek, których potomstwo urodziło się z wadami twarzoczaszki występował jednak wśród tych, które wykazywały niższy poziom spożycia witamin z grupy B. Zasugerowano także, że większą efektywność w zmniejszaniu ryzyka rozwoju OFC można uzyskać zwiększając spożycie tiaminy, niacyny i pirydoksyny łącznie z kwasem foliowym [19]. Witaminy B<sub>1</sub>, PP oraz B<sub>6</sub> uczestniczą w metabolizmie białek, węglowodanów i tłuszczów pełniąc istotną rolę w pozyskiwaniu z tych substratów energii dla komórek. Obecne są w produktach mięsnych, nabiałowych i pełnoziarnistych. Niewłaściwa dieta, bogata w produkty rafinowane, obfitujące w cukry, tłuszcze i białka a deficytowe względem tych witamin negatywnie oddziałuje na rozwój płodu [19, 20].

### Retinol, witaminy z grupy D

Z grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach największy wpływ na rozwój płodu ma **witamina A**. Określa się tym mianem grupę związków wykazujących biologiczną aktywność retinolu. Źródłem tej witaminy w diecie są produkty pochodzenia zwierzęcego: wątroba i nabiał, produkty wzbogacone i suplementy diety. Prekursorem witaminy A jest powszechnie występujący w roślinach barwnik  $\beta$ -karoten, który po dostaniu się do organizmu jest częściowo przekształcany do retinolu [21]. Witamina ta stymuluje tworzenie i różnicowanie się nowych komórek, regenerację nabłonków oraz zapewnia prawidłowy proces widzenia. Retinol posiada też właściwości antyoksydacyjne [20]. Zapotrzebowanie dobowe na witaminę

A u kobiet w ciąży wynosi 750 µg na dobę [5]. Niedobór tej witaminy w diecie matki może być przyczyną upośledzonego wzrostu wewnątrzmacicznego oraz powstania przepukliny przeponowej u płodu, w wyniku czego trzewia przedostają się do klatki piersiowej dziecka przez otwór w przeponie. W około 40% skutkuje to śmiertelnymi powikłaniami związanymi z niewydolnością oddechową [6, 22, 23]. Niebezpieczne jest też przedawkowanie retinolu, bo jak wykazały dotychczasowe badania, retinoidy mogą działać teratogennie [6, 22]. Najpierw wykazano teratogenne działanie syntetycznej pochodnej retinolu – izotretynoiny stosowanej w leczeniu trądziku u kobiet. W badaniach na zwierzętach dowiedziano, że substancja ta zwiększa ryzyko rozwoju wad wrodzonych aż 25-krotnie. Zespół wad wrodzonych wykształcający się po ekspozycji na ten związek nazwano *syndromem kwasu retinoidowego*. Charakteryzuje się występowaniem wad centralnego układu nerwowego, twarzoczaszki, układu sercowo-naczyniowego i tarczycy. Podobne zaburzenia rozwoju zarodkowego obserwowano u płodów kobiet, które zaszły w ciążę podczas terapii kwasem retinoidowym [21, 24]. Rothman i wsp. przedstawili wyniki badań prospektywnych populacji ponad 22 000 kobiet ciężarnych, gdzie badano związek wielkości spożycia witaminy A z ryzykiem wad wrodzonych. Wykazano, że u kobiet które spożywały więcej niż 15,000 IU (4500 µg) retinolu dziennie występował większy odsetek dzieci z wadami wrodzonymi [21].

Wśród mieszkańców krajów północnych dość często zdarzają się niedobory **witamin z grupy D**, co jest wynikiem obniżonej endosyntezy skórnej w okresie jesienno-zimowym. Może to prowadzić do zrzeczotnienia, porowatości, rozmiękania i kruchości kości a u dzieci do krzywicy [20]. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują, że deficyt witaminy D w czasie ciąży może zakłócać prawidłowy rozwój mózgu, serca oraz stanowić przyczynę nieprawidłowej mineralizacji układu kostnego płodu [25]. Weiler i wsp. wykazali, że noworodki we krwi których stwierdzono zbyt niskie stężenie witaminy D cechowały się większą masą urodzeniową, ale ogólna mineralizacja ich układu kostnego była zbyt niska w stosunku do osiągniętej wagi [26].

### Cynk, żelazo, jod

Odpowiednia ilość związków mineralnych w diecie matki zapewnia przede wszystkim prawidłowy wzrost i masę urodzeniową dziecka. Jednym z najważniejszych minerałów o udokumentowanym wpływie na prawidłowy przebieg rozwoju płodu jest **cynk**. Jest on mikropierwiastkiem obecnym we wszystkich płynach i tkankach organizmu człowieka. Reguluje procesy związane z rozwojem jak i przemianami metabolicznymi, jest kofaktorem ponad 80 enzymów, odgrywa istotną rolę w ekspresji genów oraz pełni funkcję przekaźnika drugorzędowego. Obecny jest w ciemnym pieczywie, kaszy gryczanej, suchych nasionach roślin strączkowych, serach podpuszczkowych, mięsie [20]. W latach 60-tych ubiegłego wieku w badaniach na zwierzętach po raz pierwszy wykazano, że deficyt cynku w diecie ssaków zwiększa ryzyko rozwoju wad wrodzonych u potomstwa [27]. Niedobór tego pierwiastka związany jest też z większym ryzykiem spontanicznego poronienia, niskiej masy urodzeniowej, hipotrofią wewnątrzmaciczną czy porodem przedwczesnym [11, 28]. Co więcej, niedobory cynku w okresie ciąży mogą negatywnie wpływać na rozwój neurobehawioralny potomstwa oraz zwiększać ryzyko rozwoju wad cewy nerwowej i wad rozszczepowych twarzoczaszki [28, 29]. Niepokojący jest fakt,

że 82% kobiet ciężarnych na świecie spożywa zbyt małą ilość cynku w stosunku do zalecanej normy (11 mg/dobę). W krajach rozwijających się odsetek ten sięga niemalże 100% [12, 28]. Badania obserwacyjne różnych grup ludności wykazały istnienie zależności pomiędzy wielkością podaży cynku a stopniem wzrostu i rozwoju płodu [28]. Jednakże badanie Osendarp i wsp. nie potwierdziło tej zależności. Podawanie 30 mg cynku podczas dwóch ostatnich trymestrów ciąży – okresie, w którym deficyt tego pierwiastka w organizmie matki jest największy – mieszkańcom Bangladeszu o niskim statusie socjoekonomicznym nie wpłynęło na poprawę parametrów urodzeniowych ich potomstwa. Powodem braku skuteczności przedsięwzięcia może być konieczność podawania cynku łącznie z innymi minerałami, co pozwoliłoby na uzyskanie synergistycznego działania [30].

Kolejnym ważnym mikroelementem jest **żelazo**, które pełni w układach biologicznych wiele istotnych funkcji. Będąc składnikiem mioglobiny i hemoglobiny uczestniczy w transporcie tlenu, jako składnik cytochromów i innych enzymów pośredniczy w transporcie elektronów, bierze udział w syntezie elementów morfotycznych krwi, neuroprzekaźników i pośrednio w powstawaniu związków wysokoenergetycznych [20]. Wśród kobiet w wieku rozrodczym niedobory żelaza spotykane są często, szczególnie w krajach rozwijających się. Deficyt żelaza jest przyczyną niedokrwistości, co w przypadku kobiet ciężarnych przyczynia się do gorszych parametrów urodzeniowych dziecka [10, 11]. Cogswell i wsp. wykazali, że suplementacja ciężarnych tym mikropierwiastkiem spowodowała średni wzrost masy ciała noworodków o 200 g [31]. Obecnie zaleca się uzupełnianie codziennej diety wszystkich ciężarnych o 27 mg żelaza na dobę, a przy stwierdzeniu anemii nawet do 60 mg na dobę [10]. Warto wspomnieć także o **jodzie**. Jest składnikiem hormonów tarczycy – tyroksyny ( $T_4$ ) i trójjodotyroniny ( $T_3$ ) – wpływających na szybkość metabolizmu komórkowego oraz prawidłowy wzrost i rozwój od momentu poczęcia do 2 roku życia. Większość kobiet w Europie wykazuje niedobory jodu podczas ciąży, a preparaty multiwitaminowe zalecane ciężarnym zazwyczaj nie zawierają tego pierwiastka [32]. Fall i wsp. przytaczają wyniki badań przeprowadzonych w Algierii, gdzie suplementacja ciężarnych jodem przyczyniła się do zmniejszenia liczby poronień, martwych urodzeń i zwiększenia masy urodzeniowej dziecka [33]. Odpowiednia podaż jodu w czasie ciąży zapewnia prawidłowy rozwój układu nerwowego płodu.  $T_3$  i  $T_4$  odgrywają istotną rolę w proliferacji komórek nerwowych i zbyt niskie ich stężenia – na skutek niedoborów jodu w diecie – stanowią przyczynę nieodwracalnego opóźnienia umysłowego u dziecka (kretynizm) [22].

### DIETA W ZABURZENIACH METABOLICZNYCH CIĘŻARNEJ A RYZYKO WAD WRODZONYCH

Prawidłowy rozwój płodu uzależniony jest nie tylko od właściwej podaży związków odżywczych, ale także od prawidłowego wyrównania takich schorzeń metabolicznych jak cukrzyca i fenyloketonuria. Niezwykle istotną rolę odgrywa tu właściwa dieta. O ile w przypadku cukrzycy poziom glukozy może być stabilizowany za pomocą insuliny, o tyle w fenyloketonurii stężenie fenyloalaniny we krwi można obniżyć tylko za pomocą stosowania odpowiedniej, restrykcyjnej diety.



## Cukrzyca u ciężarnej – ryzyko wad wrodzonych u potomstwa

Według WHO cukrzyca jest zaburzeniem metabolicznym o złożonej etiologii, charakteryzującym się występowaniem przewlekłej hiperglikemii z zaburzeniem metabolizmu węglowodanów, białek i tłuszczów, na skutek nieprawidłowego wydzielania bądź aktywności insuliny. Prowadzi do dysfunkcji wielu narządów i groźnych powikłań ze strony układu krwionośnego zwiększając ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [34]. Ta jednostka chorobowa jest szczególnie niebezpieczna dla kobiet w ciąży i ich potomstwa. Cukrzycę u kobiet ciężarnych klasyfikuje się jako przedciążową (PGDM – *pregestational diabetes mellitus*) lub ciążową (GDM – *gestational diabetes mellitus*). Pierwsza ujawnia się u kobiety zanim zajdzie w ciążę (cukrzyca typu 2) bądź towarzyszy jej od urodzenia (cukrzyca typu 1). Cukrzyca ciążowa natomiast manifestuje się po raz pierwszy podczas ciąży a stwierdzona u ciężarnej nietolerancja węglowodanów często ustępuje po porodzie [35]. Warto zaznaczyć, że okres ciąży sprzyja zaburzeniom gospodarki węglowodanowej i może nasilić istniejące już wcześniej, bezobjawowe zaburzenia metabolizmu glukozy. Wynika to z antagonistycznego w stosunku do insuliny działania hormonów, których ilość wzrasta w ciąży: (estrogeny, progesteron, hormon wzrostu, prolaktyna) [36].

Najpoważniejszymi niepowodzeniami położniczymi u kobiet z PDGM są zgony okołoporodowe (częstość 2-9%) i wady wrodzone płodu (częstość 1,6-14% w stosunku do 1-3% w populacji ogólnej) [36, 37, 38]. Na występowanie wad wrodzonych narażone są w szczególności płody matek z wysoką glikemią w pierwszym trymestrze ciąży [39]. Tkanki i narządy płodu są najbardziej wrażliwe na zaburzenia metaboliczne w okresie organogenezy, czyli w ciągu pierwszych 7 tygodni ciąży [36, 37]. O ile trudno jest wskazać wadę typową dla cukrzycy, można wyróżnić kilka najczęściej występujących. 200-600 razy częściej niż w populacji ogólnej stwierdzany jest u noworodków matek z cukrzycą zespół zanikowy okolicy krzyżowej, 5-krotnie częściej rozwijają się wady układu sercowo-naczyniowego a 10-krotnie częściej pojawiają się wady centralnego układu nerwowego. U kobiet ze źle wyrównaną cukrzycą częstość poronień wzrasta nawet o 30% w stosunku do kobiet z normoglikemią [36]. GDM występuje w Polsce u około 4-5% ciężarnych [39]. Sheaffer i wsp. badając grupę 3743 kobiet z cukrzycą rozpoznaną w ciąży wykazali liniową zależność pomiędzy stężeniem glukozy na czczo w momencie wykrycia cukrzycy a ryzykiem poważnych wad wrodzonych. Przy stężeniu < 120 mg/dl ryzyko to wynosiło 2,1%, przy stężeniu w zakresie 121-260 mg/dl było to 5,2% i aż 30,4% przy stężeniu > 260 mg/dl [40]. Najczęściej występujące wady wrodzone u noworodków matek z cukrzycą przedstawia tabela 1.

**Tabela 1.** Wady wrodzone u dzieci matek z cukrzycą [36-38]

Układ	Przykłady wad wrodzonych
Sercowo-naczyniowy	Kardiomiopatia przerostowa, ubytek przegród: międzykomorowej, międzyprzedsionkowej, niedomykalność zastawki trójdziałelnej
Nerwowy	Bezmózgowie, wodogłowie, małogłowie, przepuklina oponoworodzeniowa, wady cewy nerwowej
Kostny	Zespół zanikowy okolicy krzyżowej, hipoplazja kości udowej, rozszczep podniebienia, rozszczep kręgosłupa, zniekształcenia kończyn, stopy końsko-szpotaawe
Moczowy	Agnezja nerek, torbielowatość nerek, podwójny moczowód, spodziectwo
Pokarmowy	Zarośnięcie odbytu, odbytnicy, dwunastnicy, dróg żółciowych

Innym powikłaniem ciąży cukrzycowej jest nadmierna masa ciała noworodka [38]. Makrosomia jest czynnikiem rzutującym na zdrowie dziecka w późniejszym wieku. Predysponuje do rozwoju cukrzycy i otyłości a 50% makrosomicznych noworodków ma nadwagę w dzieciństwie. Z nadmierną masą urodzeniową związana jest też kardiomiopatia przerostowa [35]. U kobiet z cukrzycą makrosomia płodu występuje 10 razy częściej, przy czym w przypadku cukrzycy ciążowej w 30-50%, a przy cukrzycy przedciążowej w 26% przypadków [41]. Celem terapii cukrzycy ciążowej jest niedopuszczenie do rozwoju wspomnianych wad wrodzonych indukowanych wysokim stężeniem glukozy jak i powikłań zdrowotnych u kobiety ciężarnej. Sposób leczenia zależy od stopnia glikemii na czczo i po posiłku. W przypadku łagodnej hiperglikemii opiera się na stosowaniu diety cukrzycowej, natomiast przy wysokich stężeniach glukozy włącza się dodatkowo insulinoterapię [36]. Odpowiednia dieta w cukrzycy ciążowej polega na ograniczeniu lub całkowitym wyeliminowaniu produktów o wysokim indeksie glikemicznym i dużej zawartości cukrów prostych. Przy prowadzeniu intensywnego leczenia pomocne jest stosowanie wymienników węglowodanowych, które określają ilość produktu spożywczego zawierającego 10 g węglowodanów. Należy też pamiętać o zastosowaniu odpowiedniej obróbki termicznej pokarmów opierającej się na gotowaniu i pieczeniu, spożywaniu odpowiedniej ilości warzyw i pełnoziarnistego pieczywa, błonnika oraz pełnowartościowego białka [42].

## Fenyloketonuria – zespół fenyloketonurii matczynej

Fenyloketonuria (PKU) jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie. Postać klasyczna związana jest z defektem aktywności hydroksylazy alaninowej (PAH) co uniemożliwia reakcję hydroksylacji fenyloalaniny (aminokwasu egzogenne-go) do tyrozyny [43]. Podłożem są w tym wypadku mutacje punktowe genu hydroksylazy fenyloalaninowej leżącym na 12 chromosomie, które prowadzą do całkowitego braku lub znacznego spadku aktywności tego enzymu. Nietypowe postacie PKU związane są z upośledzoną aktywnością bądź brakiem kofaktora PAH – tetrahydrobiopteryny. Skutkiem powyższych zaburzeń jest zbyt wysoki poziom fenyloalaniny we krwi, która gromadzi się w strukturach CUN płodu indukując zaburzenia neurologiczne i niedorozwój umysłowy, który manifestuje się już w ciągu kilku miesięcy od urodzenia [44]. Przyczyną jest inhibitorowy efekt wywierany przez wysokie stężenie fenyloalaniny na transport innych aminokwasów niezbędnych do syntezy białek i neurotransmiterów [45]. Od 1985 roku wprowadzono w Polsce badania przesiewowe celem identyfikacji noworodków z PKU. Umożliwia to wczesne wdrożenie restrykcyjnej, niskofenyloalaninowej diety z wykorzystaniem specjalnych preparatów medycznych, dostarczających niezbędnych aminokwasów egzogennych w odpowiednich proporcjach. Znacznemu ograniczeniu podlegają produkty pochodzenia zwierzęcego. Pozostałymi komponentami diety są głównie warzywa i owoce naturalnie ubogie w ten aminokwas [44, 45]. Zaleca się prowadzenie dietoterapii przez okres całego życia, jednak często po osiągnięciu wieku dorosłego osoby z fenyloketonurią przechodzą na bardziej liberalną dietę. Jest to niewskazane w szczególności dla kobiet, ponieważ wysoki poziom fenyloalaniny we krwi w momencie zajścia w ciążę działa teratogennie na rozwijający się płód. Cięższe kobiet cierpiących na to schorzenie winny być planowane, a stężenie fenyloalaniny we krwi na 3 miesiące przed poczęciem

powinno zostać obniżone poniżej 6 mg/dl i utrzymywane na takim poziomie przez cały okres ciąży. W innym przypadku dochodzi do zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. Obserwuje się u noworodka tzw. zespół fenylketonurii matczynej, na który składają się następujące objawy: zaburzenia wzrostu płodu, małopłowie, zaburzenia rozwojowe twarzoczaszki, wady wrodzone serca, przewodu pokarmowego oraz cewy nerwowej [43]. Malaton i wsp. badając potomstwo 251 kobiet ciężarnych chorujących na fenylketonurię wykazali, że u dzieci kobiet osiągających stężenie fenylalaniny > 6 mg/dl w ciągu pierwszych 8 tygodni ciąży częściej występowało małopłowie (92% wszystkich przypadków). Co więcej, tylko w tej grupie zaobserwowano rozwój wrodzonych wad serca u noworodków. Autorzy wykazali, że czynnikami dodatkowo obniżającymi ryzyko rozwoju wad wrodzonych u dzieci matek z fenylketonurią są prawidłowy przyrost masy ciała w ciąży oraz prawidłowa podaż białka przy jednoczesnym utrzymaniu niskiego stężenia fenylalaniny [46].

## UŻYWKI A WADY WRODZONE

### Alkohol

Do spożywania alkoholu w czasie ciąży przynajmniej od 21 do 30% kobiet w Polsce [47]. Etanol łatwo przenika przez łożysko, a płód – ze względu na niewykształcone układy enzymatyczne służące do jego eliminacji – ma niską tolerancję na ten związek. Narażenie płodu na duże stężenia etanolu może być przyczyną nagłego zgonu, poronienia, bądź alkoholowego zespołu płodowego (FAS – *fetal alcohol syndrome*) [48]. W warunkiem rozpoznania FAS jest nieprawidłowa wysokość ciała, nieprawidłowa masa urodzeniowa i jej przyrost, dysmorfia twarzy i zaburzenia w funkcjonowaniu układu nerwowego [47]. Skutkiem działania alkoholu w okresie prenatalnym są też wady wrodzone (ARBD – *Alcohol-Related Birth Defects*) do których zaliczamy: anomalie czaszkowo-twarzowe (małe szpary oczne, płaska twarz, zapadnięty grzbiet nosa, brak rynienki podnosowej, mała żuchwa, zmarszczka nakątna, niedorozwój nerwu wzrokowego, mały obwód głowy), uszkodzenia mózgu o różnym stopniu zaawansowania, wady sercowo naczyniowe (ubytki przegród międzykomorowych i międzyprzedsińkowych, zaburzenia rozwoju kardiomiocytów, zmniejszenie masy mięśnia sercowego i upośledzenie jego kurczliwości) wady układu moczowo-płciowego, oraz nieprawidłowości w układzie kostnym [47, 49]. Długotrwałe spożycie alkoholu może być przyczyną niedożywienia wynikającego z uboższej diety matki oraz gorszego wchłaniania się składników mineralnych i witamin, co wzmacnia działanie teratogenne etanolu. Badania na szczurach wykazały, że przy wysokim spożyciu alkoholu może dojść do zwiększonego uwalniania witaminy A z wątroby i wzrostu jej stężenia w tkankach płodu, co wraz z oddziaływaniem etanolu zwiększa ryzyko wad rozwojowych. Etanol może ponadto upośledzać transport witaminy D i B<sub>6</sub> przez łożysko [50].

### Kofeina

Kofeina jest składnikiem wielu powszechnie spożywanych napojów (kawa, herbata, cola) i stanowi najczęściej konsumowany ksenobiotyk w czasie ciąży [51]. Jest związkiem łatwo przenikającym przez łożysko. Podobnie jak w przypadku etanolu, płód nie jest w stanie metabolizować kofeiny ze względu na brak odpowiednich układów enzymatycznych. Czas metabolizowania kofeiny w organizmie matki w dru-

gim i trzecim trymestrze ulega wydłużeniu nawet do 10,5 h w porównaniu z 2,5-4,5 h u kobiet niebędących w ciąży [52]. Brak jest zgodnych wyników badań co do negatywnego wpływu kofeiny na wzrost i rozwój płodu [51]. Fernandes i wsp. donoszą o umiarkowanym aczkolwiek istotnym statystycznie związku pomiędzy średnim i wysokim spożyciem kofeiny w ciąży a ryzykiem poronienia czy urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej [52]. Natomiast badania przeprowadzone przez Bech i wsp., gdzie badano 1207 kobiet, które przed 20 tygodniem ciąży zaczęły pić co najmniej 3 filiżanki rozpuszczalnej kawy kofeinowej (568 kobiet) bądź bezkofeinowej (629 kobiet) wykazały brak istotnych różnic w średniej wadze urodzeniowej dzieci i czasie trwania ciąży pomiędzy obiema grupami kobiet [53].

## PODSUMOWANIE

Sposób odżywiania się kobiety ciężarnej – jeżeli jest niewłaściwy – może wywierać efekt teratogeny w stosunku do płodu, zwłaszcza przy współwystępowaniu takich jednostek chorobowych jak cukrzyca czy fenylketonuria. Troska o zapewnienie odpowiedniej podaży energii oraz witamin i związków mineralnych, zwłaszcza tych o potwierdzonej roli w embriogenezie powinna stać się stałym elementem perinatologii. Wiele danych na temat wpływu deficytowej lub nadmiernej podaży poszczególnych witamin i mikroelementów na rozwój płodu nie jest jednoznacznych. Istnieje więc potrzeba prowadzenia dalszych badań, które pozwolą na bardziej precyzyjne określenie roli poszczególnych składników odżywczych w rozwoju prenatalnym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Arkkola T. Diet during pregnancy. Dietary patterns and weight gain rate among finnish pregnant women. Oulu University Press, Oulu; 2009.
2. Stachowiak G. Właściwa podaż witamin i mikroelementów w ciąży – ciągle aktualny problem. *Gin Prakt* 2009;3:52-57.
3. Botto DL, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C* 2004;125:12-21.
4. Korniszewski L. Dziecko z zespołem wad wrodzonych: diagnostyka dysmorfologiczna. Warszawa: PZWL; 1994.
5. Hąsik J, Gawęcki J. Żywność człowieka zdrowego i chorego, Warszawa: PWN; 2008.
6. Mrzygłód S. Wpływ odżywiania matki na rozwój płodu. *Probl Hig Epidemiol* 2007;88(4):402-407.
7. Suliga E. Zachowania żywieniowe kobiet w ciąży. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism* 2011;17(2):76-81.
8. Szejniuk W, Szymankiewicz M. Makrosomia i inne zaburzenia występujące u noworodka matki z cukrzycą. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008;1(4):253-259.
9. Kanadys WM, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Otyłość u kobiet. Aspekty kliniczne otyłości podczas ciąży. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2009;2(4):254-265.
10. ADA REPORTS. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108:533-561.
11. Black RE. Micronutrients in pregnancy. *Br J Nutr* 2001;85:193-197.
12. Christian P. Micronutrients and Reproductive Health Issues: An International Perspective. *J Nutr* 2003;133(6):1969-1973.
13. Talaulikar V, Arulkumaran S. Folic acid in pregnancy. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2011;21(5):147-148.
14. Green NS. Folic Acid Supplementation and Prevention of Birth Defects. *J Nutr* 2002;132(8):2356-2360.
15. Wyka J, Mikołajczak J. Podaż kwasu foliowego w racjach pokarmowych Wrocławianek w wieku 20-25 lat oraz ocena wiedzy o jego znaczeniu dla zdrowia. *RPZHAW* 2007;58(4):633-540.

16. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchel AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-1614.
17. Heinze T, Weber W. Determination of thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) in maternal blood during normal pregnancies and pregnancies with intrauterine growth retardation. *Z Ernährungswiss* 1990;29(1):39-46.
18. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 1999;8(10):1853-1859.
19. Krapels IPC, van Rooij IALM, Ocké MC, van Cleef BAGL. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring. *Eur J Nutr* 2004;43:7-14.
20. Gertig H, Przysławski J. Bromatologia – zarys nauki o żywności i żywieniu, Warszawa: PZWL; 2007.
21. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen UDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333:1369-1373.
22. Ramakrishnan U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzáles-Cossío T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome: A review of the literature. *Nutr Res* 1999;19(1):103-159.
23. Major D, Cadenas M, Fournier L, Leclerc S, Lefebvre M, Cloutier R. Retinal status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998;13:547-549.
24. Azañs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1325-1333.
25. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):717-726.
26. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, Yuen CK. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005;172(6):757-761.
27. Hurley LS. Zinc Deficiency in the Developing Rat. *Am J Clin Nutr* 1969;22(10):1332-1339.
28. Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Meriandi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):499-508.
29. Hozyasz KK, Rusczyńska A, Bulska E. Niskie stężenia cynku i wysokie stężenia miedzi w surowicy matek dzieci z izolowanym rozszczepem wargi i podniebienia. *Wiad Lek* 2005;58(7-8):382-385.
30. Osendarp S, Raaij JMA, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, Fuchs GJ. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1):114-119.
31. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):773-781.
32. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1206-1212.
33. Fall CHD, Yajnik CS, Rao S, Davies AA, Brown N, Farrnt HJW. Micronutrients and fetal growth. *J Nutr* 2003;133(5):1747-1756.
34. Report of a WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva: 1999. [http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmc.htm](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm) (dostęp: 2011.07.27)
35. Wilczyński J, Dziatosz K. Cukrzyca ciążowa – ryzyko dla matki i jej dziecka. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2009;2(2):85-89.
36. Łagoda K, Kobus G, Bachórzewska-Gajewska H. Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i noworodka. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2008;4(4):168-173.
37. Czajkowski K, Malinowska-Polubiec A, Sotowska A, Świetlik A, Zaręba-Szczudlik J, Tołoczko J, Kornacka MK. Niepowodzenia położnicze w cukrzycy przedciążowej. *Klin Perinatol Ginekol* 2007;43(3):32-35.
38. Szejniuk W, Szymankiewicz M. Makrosomia i inne zaburzenia występujące u noworodka matki z cukrzycą. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2008;1(4):253-259.
39. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A, Zaręba-Szczudlik J, Świetlik A, Tołoczko J, Kornacka MK. Zgony okołoporodowe i wady wrodzone w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2008;1(3):169-174.
40. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1165-1171.
41. Zaręba-Szczudlik J, Romejko E, Ahmed S. Makrosomia płodu jako problem kliniczny – rozpoznawanie i postępowanie. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2010;3(2):117-123.
42. Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część III) Dieta w cukrzycy. *Farm Współ* 2009;2:110-116.
43. Didycz B, Domagała L, Pietrzyk JJ. Zespół fenylketonurii matczynej – problem nadal aktualny. *Przeg Lek* 2009;66(1-2):4-10.
44. Jarochołowicz S, Mazur A. Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007;1:76-90.
45. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:145-152.
46. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and Birth Defects. *Pediatrics* 2003;112:1534-1537.
47. Szczepańska J, Szydłowska-Walendowska B, Lubowiedzka-Gontarek B, Pawłowska E. Cechy kliniczne części twarzowej czaszki oraz stan jamy ustnej dzieci narażonych na działanie alkoholu etylowego w okresie prenatalnym. *Czas Stomatol* 2009;62(6):464-477.
48. Czech E, Hartleb M. Poalkoholowe uszkodzenia płodu jako niedocenia przyczyna wad rozwojowych i zaburzeń neurobehawioralnych u dzieci. *Alkohol Narkom* 2004;17(1-2):9-20.
49. Warren KR, Foudin LL. Alcohol-Related Birth Defects-The Past, Present and Future. *Alcohol Res Health* 2001;25:153-158.
50. Cogswell M, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr* 2003;133:1722-1731.
51. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a2332.full> (dostęp: 2011.08.03).
52. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998;12(4):435-444.
53. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. <http://www.bmj.com/content/334/7590/409.full> (dostęp: 2011.08.05).

## Diet in pregnancy and risk of birth defects

### Abstract

Women planning or being in pregnancy should care about proper diet. It is important to avoid stimulants, which could be teratogenic and include adequate amounts of nutrients such as carbohydrates, protein and fats, which are responsible for correct weight gain during pregnancy. A supply of specified amounts of micronutrients and vitamins is responsible for accurate growth and development of the fetus. It reduces the risk of birth defects and postdelivery complications. A specialist dietary treatment is required for pregnant women with diabetes or phenylketonuria because high level either glucose or phenylalanine in plasma exerts a deleterious effect on the embryo development.

### Key words

pregnancy, diet, congenital abnormalities, diabetes, phenylketonuria