

## Cukrzyca u matki i jej konsekwencje dla dziecka

## The maternal diabetes mellitus and consequences for newborn

Dorota Pawlik, Renata Radziszewska

Klinika Neonatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Clinic of Neonatology, Jagiellonian University Medical College

### Słowa kluczowe

cukrzyca ciążowa, cukrzyca przedciążowa, wady wrodzone, makrosomia, zaburzenia metaboliczne

### Key words

gestational diabetes, pregestational diabetes, congenital defects, macrosmia, metabolic disturbances

### Streszczenie

Cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) należy do najczęstszych powikłań występujących w czasie ciąży. Zarówno cukrzyca ciążowa, jak i przedciążowa u matki są odpowiedzialne za szereg powikłań w okresie okołoporodowym i noworodkowym. Wczesne rozpoznanie GDM i podjęcie leczenia jest jednym z głównych elementów profilaktyki powikłań cukrzycy ciążowej. U noworodków matek z cukrzycą znacznie częściej występują: wady wrodzone, makrosomia, urazy okołoporodowe, zespół zaburzeń oddechowych, przejściowe zaburzenia oddychania, kardiomiopatia, hiperbilirubinemia, zaburzenia metaboliczne. Praca omawia w zarysie stan wiedzy na temat wpływu cukrzycy u matki na rozwój potomstwa.

### Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most frequently complications of a pregnancy. Pre-gestational and gestational diabetes mellitus are responsible for a lot of variety perinatal and neonatal complications. Early diagnosis and treatment of GDM is a very important of the prevention of GDM. In the newborn born of mother with GDM congenital defects, macrosmia, perinatal traumas, respiratory distress syndrome, transient respiratory disturbances, cardiomyopathy, hyperbilirubinemia, metabolic disturbances are the much often incidence. We present the outline of the current knowledge on the impact maternal diabetes on child development.

Endokrynol. Ped. 2015.14.1.50.43-51.  
© Copyright by PTEIDD 2015

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.1.50.43-51.  
© Copyright by PTEIDD 2015

### Wstęp

W październiku 1989 r. w miejscowości St. Vincent we Włoszech odbyło się spotkanie specjalistów diabetologów, przedstawicieli wielu krajów europejskich, pod egidą WHO (*World Health Organization*) i IDF (*International Diabetes Federation*). Powodem spotkania była stale zwiększająca się liczba osób chorych na cukrzycę, co pociągało za sobą konieczność ich długotrwałego leczenia oraz

powikłania będące przyczyną wysokiej umieralności lub trwałego kalectwa. Celem spotkania była ocena skali problemu oraz opracowanie strategii walki z chorobą [1]. Zapadalność na cukrzycę dotyczy wszystkich grup wiekowych. W roku 2013 na świecie na cukrzycę zachorowały 382 miliony ludzi, a 5,1 mln zmarło z powodu tej choroby. Prognozuje się, iż w przypadku nieskutecznej profilaktyki w roku 2035 liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do ponad 500 milionów. Uznano więc,

iż w obecnych czasach cukrzyca pozostaje nadal ważnym i stale narastającym publicznym problemem zdrowotnym [2]. Grupę osób wymagającą szczególnej uwagi stanowią kobiety w wieku rozrodczym. Trendy zachorowalności w tej populacji stale rosną, a powikłania dotyczą nie tylko chorych kobiet, ale także ich potomstwa. Efektem rozwijania się płodu w niekorzystnym środowisku wewnątrzmacicznym mogą być przemijające zaburzenia adaptacyjne, poważne wady, zwiększona umieralność, ale również utrwalenie nieprawidłowości pogarszających stan zdrowia w wieku dorosłym. W 2013 r. 21,4 miliona żywych urodzeń na świecie (ok. 17%) stanowiły dzieci kobiet, u których w ciąży występował wysoki poziom glukozy. U ok. 20% kobiet ciężarnych przyczyną tej nieprawidłowości była cukrzyca typu 1 lub częściej typu 2, występująca przed zajściem w ciążę. Pozostałe 80% przypadków to nietolerancja glukozy rozpoznana dopiero w trakcie trwania ciąży, tzw. cukrzyca ciążowa [5,3]. Jej przyczyną, podobnie jak w typie 2 cukrzycy, jest oporność na insulinę, niepozwalająca na metabolizowanie dostarczonej do organizmu glukozy. W każdej nawet prawidłowo przebiegającej ciąży występuje tendencja do wytworzenia stanu „oszczędzania” glukozy. W procesie tym udział biorą zarówno hormony produkowane przez łożysko, laktogen i somatotropina, jak również hormon wzrostu oraz czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF). W konsekwencji zmniejsza się wrażliwość receptorów na insulinę, której wydzielanie w ciąży jest skrajnie niskie. Po 20 tygodniu, wraz ze zwiększeniem się masy łożyska, wzrasta ilość wydzielanych hormonów. W niektórych przypadkach nietolerancja glukozy jest znaczna, co powoduje występowanie okresów hiperglikemii. Taki stan, wykrywany testem obciążenia glukozą, określa się mianem cukrzycy ciążowej [18]. Może ona przebiegać bez objawów klinicznych. W czasach, kiedy przesiewowa ocena tolerancji glukozy nie była wykonywana rutynowo, wiele niepowodzeń ciąży oraz powikłań dotyczących noworodków mogło być wynikiem, niezdiagnozowanych wcześniej, zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Obecnie, co nie podlega dyskusji, każda ciężarna bezwzględnie musi być poddana badaniom przesiewowym w kierunku nietolerancji glukozy. Standardy kliniczne tych badań różnią się w zależności od regionu świata, co utrudnia rzetelną ocenę częstości występowania cukrzycy ciążowej. Zaostrzenie kryteriów rozpoznania nietolerancji glukozy przyczynia się do zwiększenia wykrytych przypadków. W Stanach

Zjednoczonych w latach 1989–2004, po zmianie kryteriów rozpoznania cukrzycy ciążowej, zanotowano wzrost liczby przypadków o 122%. Kolejnym etapem strategii walki z cukrzycą były opracowanie i realizacja modelu opieki perinatalnej, pozwalającego na zmniejszenie powikłań u kobiety i jej potomstwa. W populacjach objętych intensywną opieką perinatalną i dobrą kontrolą stanu glikemii ciężarnej, jak np. Diabetes Control and Complication Trial (1996), uzyskano prawie 30-krotną redukcję zgonów okołoporodowych noworodków, a ilość wad wrodzonych była zbliżona do tej, jaka występuje w zdrowej populacji, czyli 2–3% [3, 6]. Wzrost wydatków na leczenie, jaki obserwowano po wprowadzeniu zaostrzonych kryteriów rozpoznawania cukrzycy, okazał się pozorny. W końcowym etapie obserwacji nastąpiła bowiem redukcja powikłań, takich jak: nadciśnienie indukowane ciążą (4,1% vs 3,5%), porody przedwczesne (6,4% vs 5,7%), cesarskie cięcia (25,4% vs 19,7%). Mniej noworodków urodziło się z zaburzeniami wzrastania wewnątrzmacicznego, stan dzieci po urodzeniu był lepszy, zmniejszyła się liczba hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii. Tak więc w rezultacie koszty leczenia zostały zredukowane [4].

Płód dojrzewający w środowisku metabolicznym kobiety chorej na cukrzycę jest narażony na wiele nieprawidłowości zaburzających jego rozwój. W przypadku cukrzycy potencjalnymi czynnikami uszkodzającymi są hiper i hipoglikemia, hiperketonemia, zaburzenia gospodarki lipidowo-białkowej. W zaawansowanych postaciach choroby dodatkowym elementem naruszającym rozwój płodu są zmiany morfologiczne w ścianach naczyń włosowatych i tętnic, ograniczające funkcjonowanie łożyska. W latach 50. XX wieku Jorgen Pedersen jako pierwszy stwierdził, iż nadmierne wzrastanie płodu kobiety chorej na cukrzycę (makrosomia) jest spowodowane zwiększonym wydzielaniem insuliny przez jego trzustkę na skutek stymulacji wysokim stężeniem przechodzącej przez łożysko glukozy. Hipoteza J. Pedersena została potwierdzona w wielu badaniach eksperymentalnych oraz klinicznych badaniach obserwacyjnych. W jednym z nich wykazano zależność pomiędzy stężeniem peptydu C we krwi pępowinowej NMC – noworodków matek cukrzycowych – a stanem ich glikemii. Peptyd C jest markerem funkcji komórek beta trzustki. Powstaje w procesie produkcji insuliny w trzustce, ale znacznie wolniej ulega degradacji (20). Poprawa współczynników umieralności i chorobowości okołoporodowej noworodków kobiet chorych na cukrzycę, poddanych restryk-

cyjnej kontroli i regulacji glikemii, jest dodatkowym potwierdzeniem teorii Pedersena [8]. Efekt uszkadzającego działania hiperglikemii jest różny w zależności od okresu ciąży, w którym występuje. W pierwszym trymestrze (cukrzyca przedciążowa) w okresie implantacji zarodka oraz organogenezy powodować może poronienia, wady płodu oraz wczesne zahamowanie wzrastania. Nie obserwuje się w tym czasie zwiększonego uwalniania insuliny u płodu w odpowiedzi na wysokie stężenie glukozy. Trzustka płodowa wykazuje aktywność już od 8 tygodnia, jednakże wtedy stymulatorem wydzielania insuliny nie jest glukoza, lecz aminokwasy. Dopiero po 20 tygodniu ciąży trzustka płodu przejmuje regulację glikemii i odpowiada na zwiększone stężenie glukozy wyrzutem insuliny. Tak więc patologia stwierdzana u dziecka matki chorej na cukrzycę, związana z hiperglikemią występującą w drugiej połowie ciąży, jest konsekwencją hiperinsulinemii. Klasyczny obraz kliniczny prezentuje noworodek z fetopatią cukrzycową.

Klasyfikację ciężarnych chorych na cukrzycę, uwzględniającą wiek pojawienia się choroby, czas jej trwania, konieczność leczenia insuliną oraz obecność powikłań naczyniowych, zaproponowała Priscilla White. Cukrzyca ciążowa sklasyfikowana jako G1 i G2 pojawia się w drugiej połowie ciąży. Dominować będzie wtedy obraz kliniczny spowodowany hiperinsulinemią płodu. Nie można wykluczyć jednakże sytuacji, w której zaburzenia homeostazy glikemii w rzeczywistości są zbyt późno rozpoznana cukrzyca typu 2, w której hiperglikemia występująca w pierwszej połowie ciąży nie dawała objawów klinicznych u kobiety. Wtedy u dziecka mogą pojawić się zaburzenia będące efektem uszkadzającego działania hiperglikemii na płód we wczesnej fazie jego rozwoju. Grupy B i C w klasyfikacji White oznaczają cukrzycę, która rozpoczęła się przed ciążą i trwała, odpowiednio, mniej niż 10 lub 10–19 lat. W tych klasach cukrzyca ryzyko hiperglikemii występuje w każdym trymestrze ciąży. Cukrzycę typu D, F, R i H charakteryzują powikłania naczyniowe. Ograniczają one transfer substancji odżywczych przez łożysko, przez co są dodatkowym czynnikiem niekorzystnym dla rozwoju płodu, niezależnym od regulacji stężenia glukozy. Ostatni typ cukrzycy – T oznacza chorobę bardzo zaawansowaną, w której z powodu niewydolności nerek dokonano przeszczepu narządu, co wymaga stosowania leków immunosupresyjnych, a więc należy liczyć się z możliwością ubocznych działań farmakoterapii na płód.

## Wady wrodzone

Częstotliwość występowania wad wrodzonych u potomstwa kobiet chorych na cukrzycę waha się od 2,7% do 16,8% [9]. Taka rozbieżność wynika ze zróżnicowania poziomu opieki perinatalno-diabetologicznej, bowiem udowodniono, iż w populacjach objętych restrykcyjną kontrolą poziomu glikemii częstotliwość wad zbliża się do takiej, jaka występuje w zdrowej populacji (2–3%). W patofizjologii wad uwzględnia się wiele czynników. Ustalenie, który z nich i w jakim okresie znacząco zwiększa ryzyko embriopatii, jest trudne. Każdy z metabolitów powstających w wyniku nieprawidłowych przemian nadmiaru glukozy posiada, jak wykazały badania *in vitro*, potencjał dysmorfogenetyczny [2]. Głównymi teratogenami są: hiperglikemia (szczególnie D- glukoza), ciała ketonowe (beta hydroksymaślan, acetoctan), wolne rodniki tlenowe, niskocząsteczkowe inhibitory somatomedyny. Nie odrzuca się również możliwości udziału w teratogenezie niedoboru niektórych substancji: kwasu arachidonowego, mioinozytolu, witamin A i E, glukozy (hipoglikemia), magnezu czy mioinozytolu. Mechanizm działania wymienionych wyżej substancji jest różny. Sorbitol powoduje osmotyczny uraz komórki, z kolei glikacja białek enzymów antyoksydacyjnych zwiększa ilość wolnych rodników tlenowych. Aktywacja ketogenezy w następstwie hipoinsulinemii doprowadza do gromadzenia nieprawidłowych metabolitów, takich jak acetoctan, hydroksymaślan, ketony. Do tej pory najlepiej udokumentowano, zarówno w badaniach eksperymentalnych jak i obserwacjach klinicznych, działanie hiperglikemii. Wykazano, że jeżeli stężenie hemoglobiny glikowanej u kobiet ciężarnych było mniejsze niż 7%, co świadczy o dobrej kontroli glikemii, to częstość występowania wad była porównywalna do populacji zdrowej. Natomiast stężenie powyżej 10% korelowało ze wzrostem częstości występowania wad do 22% [5]. W największym stopniu ryzyko urodzenia dziecka z wadą dotyczy kobiet, które zachorowały na cukrzycę przed ciążą. W cukrzycy ciążowej ryzyko to jest niewielkie [18]. Wadą płodu najbardziej charakterystyczną dla cukrzycy, aczkolwiek bardzo rzadko występującą, jest zespół zanikowy okolicy krzyżowej (*caudal regression syndrom*), polegający na sekwencji zmian malformacyjnych obejmujących atrezję odbytu, agenezję kręgosłupa krzyżowego, lędźwiowego i dolnej części piersiowego. Związek pomiędzy powstaniem tego zespołu u płodu a cukrzycą u matki jest wy-

rażny. Występuje on 200–600 razy częściej u noworodków kobiet chorych na cukrzycę w porównaniu do zdrowej populacji [3,19]. Duża częstotliwość występowania wad dotyczy również ośrodkowego układu nerwowego (bezmózgowie, wodogłowie, małogłowie, przepuklina oponowa-rdzeniowa). Stwierdza się 16-krotny wzrost częstości występowania tego typu malformacji. Inne wady obserwowane w ciąży powikłanej cukrzycą dotyczą: układu sercowo-naczyniowego (przełożenie dużych naczyń, VSD, ASD, atrezja tętnicy płucnej, wspólny pień tętniczy, koarktacja aorty) układu moczowego (agenezja i torbielowatość nerek, podwójny moczowód) i układu pokarmowego (agenezja odbytu, zarośnięcie dwunastnicy czy odwrotne położenie trzewi).

---

### Small left colon syndrom

Ta jednostka chorobowa, niejednokrotnie zaliczana do malformacji rozwojowych, powstaje u płodu dopiero w drugiej połowie ciąży. Jest przyczyną zwężenia dystalnej części jelita i najczęściej wymaga interwencji chirurgicznej w okresie noworodkowym. Jak wiadomo, ruchy perystaltyczne przewodu pokarmowego są niezbędne do stymulacji wzrastania i różnicowania jelit. W sytuacji znacznego obniżenia stężenia glukozy na skutek hipoglikemii matczynej u płodu dochodzi do aktywacji układu autonomicznego oraz uwalniania glukagonu, który bezpośrednio hamuje ruchy perystaltyczne jelit. Należy pamiętać, iż w źle regulowanej cukrzycy, kiedy glikemia podlega znacznym wahaniom, ryzyko obniżenia się stężenia glukozy u płodu jest duże, ponieważ zmniejszenie transferu glukozy od matki współistnieje z hiperinsulinemią u płodu [5,9].

---

### Zaburzenia wzrastania płodu

Obecnie, dzięki poprawie opieki położniczo-diabetologicznej, większość dzieci matek chorych na cukrzycę rodzi się jako noworodki eutroficzne. Wzrastanie płodu u kobiety chorej na cukrzycę podlega wpływowi niekorzystnych warunków wewnątrzmacicznych. W zależności od tego, w której fazie rozwoju pojawi się oddziaływanie czynników uszkodzających, efektem może być zahamowanie wzrastania dziecka lub nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej.

### Zahamowanie wzrastania płodu (IUGR, *intrauterine growth restriction*)

Wśród dzieci kobiet chorych na cukrzycę IUGR występuje dwukrotnie częściej niż w populacji potomstwa zdrowych ciężarnych. Dotyczy to tych postaci cukrzycy, w których ryzyko hiperglikemii występuje w pierwszym trymestrze, oraz przypadków powikłanych angiopatią. Zahamowanie wzrastania płodu jest wynikiem bezpośredniego toksycznego działania hiperglikemii na tkanki dziecka we wczesnym okresie rozwoju. Znacznie większy wpływ w etiologii IUGR przypisuje się zmianom naczyniowym będącym powikłaniem zaawansowanych postaci cukrzycy. Angiopatia ograniczając funkcjonowanie łożyska powoduje zaburzenie transportu białka, energii oraz tlenu. Zapewnienie prawidłowej glikemii u matki nie wpływa na poprawę stanu odżywienia płodu, ponieważ w tych przypadkach jest on uzależniony od stanu naczyń łożyska. U noworodków z IUGR wzrasta ryzyko powikłań okołoporodowych. Dzieci te są narażone na przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne i jego skutki, a ich rezerwy energetyczne są znacznie zmniejszone. Noworodki te są również zagrożone rozwojem otyłości, nadciśnienia, niewydolności wieńcowej czy cukrzycy typu 2 w wieku dorosłym.

### Makrosomia

Makrosomia dotyczy 15–45% noworodków pochodzących z ciąży powikłanych cukrzycą, w której hiperglikemia u matki występowała w drugiej połowie ciąży. Masa ciała, jaką dziecko z makrosomią osiąga w czasie rozwoju wewnątrzmacicznego, jest wtedy większa od 90 percentyla należącej dla danego wieku płodowego. Ponadto nadmierny przyrost wagi nie koreluje z obwodem głowy, który jest odpowiedni dla wieku płodowego lub mniejszy. Ta dysproporcja pomiędzy obwodem głowy i tułowia jest charakterystyczna dla noworodków z fetopatią cukrzycową i określa się ją mianem makrosomii niesymetrycznej. Przyczyną nadmiernego odkładania tkanki tłuszczowej, przyrostu masy mięśniowej oraz powiększenia narządów wewnętrznych jest intensywne uwalnianie insuliny z komórek beta trzustki płodowej w odpowiedzi na hiperglikemię. Insulina jest hormonem anabolicznym i w okresie rozwoju płodowego najsilniej reguluje wzrastanie dziecka. Przyspiesza ona wykorzystanie glukozy, aminokwasów oraz kwasów tłuszczowych odpowiednio do syntezy glikogenu, białka i tłuszczu. Dotyczy to przede wszystkim tkanek insulinozależnych, takich jak tkanka podskórna,

mięśnie, narządy wewnętrzne. Natomiast metabolizm komórek nerwowych, a także płuc i nerek nie zależy od insuliny. Jest to przyczyna obserwowanej u noworodków z fetopatią cukrzycową dysproporcji w budowie ciała.

Prowadzenie porodu noworodka makrosomicznego drogami natury stwarza zagrożenie z uwagi na możliwość wystąpienia niewspółmierności barkowej. Poważnym powikłaniem takiego porodu może być niedotlenienie lub/i uszkodzenie spłotu barkowego. Ryzyko wystąpienia tych powikłań u noworodka z makrosomią spowodowaną cukrzycą matczyną jest większe niż u dziecka o tej samej masie ciała, którego matka jest zdrowa [18]. Poza charakterystycznym wyglądem: cushingoidalna budowa ciała, żywo czerwona skóra, obfite owłosienie obejmujące również małżowiny uszne, u noworodków z fetopatią cukrzycową obserwuje się liczne nieprawidłowości przebiegu okresu okołoporodowego, takie jak: hipoglikemia, zaburzenia oddychania, elektrolitowe, hematologiczne, neurologiczne, kardiologiczne. Fetopatię cukrzycową obserwuje się najczęściej u potomstwa kobiet, u których rozpoznano cukrzycę klasy B i C lub cukrzycę ciążową (G1, G2) oraz u tych ze znaczną nadwagą (BMI, Body Mass Index > 27) [19].

### Hipoglikemia

Jest to najczęściej obserwowana (25–40%) nieprawidłowość w okresie okołoporodowym u dzieci matek z cukrzycą jako konsekwencja hiperinsulinemii płodowej. W związku ze stresem spowodowanym porodem u kobiety następuje wyrzut katecholamin. Efektem tego jest gwałtowny wzrost stężenia glukozy u rodzącej, a co za tym idzie – hiperglikemia u płodu stymulująca uwolnienie insuliny. W sytuacji przerwania dostawy glukozy po urodzeniu się dziecka hiperinsulinemia często może spowodować znaczne obniżenie jej stężenia u noworodka. Hipoglikemia może przebiegać zupełnie bezobjawowo, co wobec potencjalnego działania uszkadzającego mózg obliguje do ścisłego monitorowania stanu glikemii u wszystkich dzieci należących do grupy ryzyka niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych.

### Hipokalcemia, hipomagnezemia

Obniżone stężenie wapnia i magnezu u płodu koreluje ze stopniem wyrównania cukrzycy u matki. Towarzysząca hiperglikemii glikozuria prowadzi u kobiety do utraty magnezu z moczem. Obniżone stężenie magnezu we krwi matki zmniejsza transfer tego jonu do płodu. Hipokalcemia w okre-

sie okołoporodowym jest wynikiem przejściowej niewydolności przytarczyc. Gruczoły te, po urodzeniu się dziecka, zwiększają swoją aktywność w odpowiedzi na obniżone stężenie wapnia we krwi noworodka, spowodowane przerwaniem transferu przez łożysko. Sekretę parathormonu pobudza również obniżone stężenie magnezu. Stwierdzono jednakże, iż przewlekły niedobór tego pierwiastka działa odwrotnie i hamuje wydzielanie parathormonu, nasilając hipokalcemię. Klinicznie hipokalcemia i hipomagnezemia objawiają się najczęściej między 24 a 72 godziną życia.

### Niedobór żelaza

W klinicznych badaniach obserwacyjnych stwierdzono, iż niedobór żelaza może dotyczyć nawet 65 % noworodków matek z cukrzycą [3]. Jest to deficyt względny, wynikający raczej z nieprawidłowej dystrybucji żelaza w organizmie niż z ograniczenia jego zapasów. W sytuacji współistnienia polycytemii znaczna część żelaza zostaje zdeponowana kosztem komórek innych tkanek w dużych i licznych krwinkach czerwonych. Znaczenie żelaza dla prawidłowego rozwoju mózgu jest udowodnione, tak więc można przyjąć, że jego niedobór może być jednym z czynników odpowiedzialnych za występowanie powikłań neurologicznych u noworodków kobiet chorych na cukrzycę.

### Zaburzenia oddychania

Niedomoga oddechowa jest częstym powikłaniem stwierdzanym u noworodka matki chorej na cukrzycę po urodzeniu. Z jednej strony zaburzenie to jest wynikiem nieprawidłowości metabolizmu glukozy, z drugiej współistnienia dodatkowych okoliczności, takich jak: elektywne cięcie cesarskie czy przedwczesne urodzenie, pogarszających adaptację układu oddechowego noworodka. Klinicznie niedomoga oddechowa może przybierać trzy postaci: przetrwałego nadciśnienia płucnego (PPHN, *persistent pulmonary hypertension of the newborn*), przejściowego przyśpieszonego oddechu noworodka (TTN, *transient tachypnea of the newborn*) i zespołu zaburzeń oddychania (RDS, *respiratory distress syndrome*). PPHN dotyczy przede wszystkim niedotlenionych hipotroficznymi noworodków z polycytemią. Z kolei występowanie TTN najczęściej związane jest z zakończeniem ciąży przez cięcie cesarskie. Trzecia postać niedomogi oddechowej – RDS występuje u noworodków matek z cukrzycą 5-krotnie częściej niż u dzieci kobiet zdrowych [19]. Główną tego przyczyną jest niedobór oraz nieprawidłowy skład surfaktantu

będące wynikiem nadmiaru endogennej insuliny u płodu, co zaburza biosyntezę ważnego składnika surfaktantu – fosfatydylocholinę. To niekorzystne działanie odbywa się poprzez bezpośrednie ograniczenie funkcji enzymów katalizujących reakcję tworzenia surfaktantu oraz przez blokowanie działania kortyzolu na fibroblasty płucne. Skutkuje to zmniejszeniem produkcji czynnika fibroblastyczno-pneumocytarnego (FPF, *fibroblast pneumocyte factor*), który jest peptydem stymulującym pneumocyty II typu do syntezy i uwalniania surfaktantu. Działanie insuliny jako antagonisty kortyzolu i hormonów tarczycowych może dodatkowo zaburzać dojrzewanie innych struktur płucnych i naczyń krwionośnych. Dodatkowym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na syntezę surfaktantu jest występująca u dziecka hiperglikemia. Nieenzymatyczna reakcja glikacji, czyli przyłączenie cząsteczki glukozy do białka, możliwa w sytuacji jej nadmiaru, zmienia skład białek i lipidów surfaktantu. W badaniach obserwacyjnych wykazano, iż ryzyko wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania u donoszonych noworodków matek chorych na cukrzycę z ustabilizowaną glikemią nie było większe w porównaniu do populacji dzieci zdrowych kobiet [24].

### Zaburzenia hematologiczne

U noworodków matek chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia policytēmii jest większe niż u dzieci zdrowych kobiet. Jest ona wyrazem zwiększonej aktywności erytropoezy, mechanizmu wyrównawczego u płodu, występującej w sytuacji przewlekłego niedotleniania. Przyczyną tego stanu jest ograniczenie wymiany przezłożyskowej na skutek angiopatii, glikacja hemoglobiny oraz związany z hiperglikemią wzrost konsumpcji tlenu nawet o 30%. Policytēmii towarzyszy zwiększenie lepkości krwi. Najgroźniejszym powikłaniem tego stanu jest zaburzenie przepływu mózgowego i w konsekwencji zawał lub wylew krwi do tkanki mózgowej. Współistniejąca wtedy małopłytkowość, będąca efektem wypierania trombocytów przez prekursorzy układu czerwono-krwinkowego, zwiększa ryzyko wspomnianych powikłań. Znacznie mniej groźnym, ale powszechnie występującym następstwem policytēmii, jest hiperbilirubinemia.

### Zaburzenia kardiologiczne

Oprócz wrodzonych wad serca typowym zaburzeniem obserwowanym u noworodków matek chorych na cukrzycę jest kardiomiopatia przero-

stowa. Charakterystyczny dla tej jednostki chorobowej przerost przegrody międzykomorowej spowodowany jest nadmiernym gromadzeniem glikogenu. Objawy kliniczne ze strony układu krążenia występują u 12,5% NMC. W badaniu echokardiograficznym oceniającym funkcję mięśnia sercowego częstość tego powikłania wzrasta do 40%, co wskazuje na możliwość bezobjawowego przebiegu kardiomiopatii [10].

### Ryzyko zmian zakrzepowych

Ryzyko powstania zakrzepicy u noworodków matek chorych na cukrzycę jest prawie 15-krotnie większe w porównaniu do występującego w populacji dzieci kobiet zdrowych. Mechanizm tego zjawiska nie jest dobrze poznany. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują na udział wielu czynników. Zarówno przewlekłe niedotlenienie, jak i policytēmia z nadmierną lepkością krwi mają znaczący udział w powstawaniu zmian zakrzepowych. U NMC stwierdza się we krwi pępowinowej obniżone stężenie białka C, które stanowi czynnik ograniczający nadmierną aktywację układu krzepnięcia [11]. Z kolei w innym badaniu wykazano u NMC podwyższone stężenie markerów uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ICAM-1, CRP, IL-6) [23]. Wiadomo, iż odpowiedź zapalna prowadzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń kapilarnych, co również aktywuje proces wykrzepiania.

### Zaburzenia neurologiczne

W tej grupie zaburzeń znaczący udział przypada omawianym wcześniej wadom rozwojowym układu nerwowego. Natomiast u noworodków, u których nie stwierdza się poważnych zaburzeń neurologicznych, bezpośrednio po urodzeniu obserwowano często nieprawidłowy wzorzec ssania, brak koordynacji z polykaniem. Podobne nieprawidłowości występują u dzieci niedojrzałych. Badanie wideo EEG wykonane w grupie donoszonych noworodków matek z cukrzycą wykazało zaburzenia funkcji układu nerwowego oraz mniejszą dojrzałość struktur mózgowych. Znamienne jest to, iż w przypadku, kiedy poziom hemoglobiny glikowanej wynosił mniej niż 6%, co przemawia za homeostazą glikemii, dojrzałość mózgu odpowiadała dojrzałości noworodka zdrowego [12]. W grupie dzieci starszych, których matki chorowały na cukrzycę w czasie ciąży, stwierdzano znamienne częściej obniżony wskaźnik IQ, zaburzenia mowy i rozwoju motorycznego, deficyty uwagi czy nadpobudliwość.

### **Wewnątrzmaciczna śmierć płodu**

Do zgonu płodu najczęściej dochodzi w przypadku cukrzycy nieprawidłowo leczonej lub powikłanej zaawansowanymi zmianami naczyniowymi. Śmierć dziecka może nastąpić w każdym okresie ciąży. Do tej pory nie określono przyczyny. Najczęściej rozważa się niedotlenienie, hipoglikemię, kardiomiopatię i arytmie u płodu w przebiegu hipokaliemii. W badaniu sekcyjnym noworodków matek cukrzycowych znamienne częściej w porównaniu do dzieci kobiet zdrowych stwierdzano kardiomiopatię i kardiomegalie [13].

---

### **Odległe konsekwencje cukrzycy występującej w ciąży**

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że wewnątrzmaciczna hiperglikemia zwiększa u płodu ryzyko wystąpienia nietolerancji glukozy, cukrzycy i otyłości w jego późniejszym okresie życia. Również w badaniach obserwacyjnych stwierdzono u dzieci kobiet chorujących na cukrzycę w ciąży wzrost zaburzeń określanych mianem zespołu metabolicznego objawiającego się nietolerancją glukozy, otyłością, nadciśnieniem, dyslipidemią. Jak wykazały badania, u ponad 10% dzieci kobiet chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznano cukrzycę typu 2 po przekroczeniu 20 roku życia. W przypadkach cukrzycy leczonej dietą ryzyko to wzrosło do 20% [14]. W patomechanizmie tych zaburzeń rozważa się współistnienie czynników genetycznych, potęgowane zaburzeniami metabolizmu na skutek hiperglikemii występującej wewnątrzmacicznie. Szczególnie wysokie ryzyko dotyczy dzieci, u których po urodzeniu wystąpiły objawy kliniczne hiperinsulinemii płodowej, takie jak np. makrosomia. U 15% dzieci, które urodziły się z masą ciała powyżej 90 percentyla, w wieku 11 lat rozpoznano zespół metaboliczny. To ryzyko spadało do ok. 5% wtedy, gdy masa ciała była odpowiednia do wieku płodowego, przy czym fakt rozpoznania cukrzycy u matki nie miał na to wpływu [18].

W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano u potomstwa kobiet chorych na cukrzycę możliwość powstawania insulinooporności wynikającej z obniżonego stężenia kwasów omega-3 LC-PUFA. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, przy równoczesnym obniżeniu stężenia kwasów omega-3 LC-PUFA, mniejszą wrażliwość receptora insulinowego na działanie hormonu. Integralność i prawidłowe funkcjonowanie błon komórkowych jest uwarunkowane odpowiednim

stężeniem kwasów omega-3. Dotyczy to również komórek beta trzustki. W ich błonie komórkowej osadzony jest receptor insulinowy, o którego funkcji decyduje skład środowiska lipidowego. Ostatnie badania na zwierzętach wykazały, iż LC-PUFA miały korzystny wpływ na metabolizm glukozy i działanie insuliny. Efekt ten był zależny od dawki kwasów omega-3 w diecie. Nie można wykluczyć sytuacji, iż mała dostępność omega-3 LC-PUFA wewnątrzmacicznie współlistniejąca z hiperglikemią „programuje” pojawienie się insulinooporności po urodzeniu. W badaniach klinicznych stwierdzono, iż stężenie DHA we krwi ciężarnych chorych na cukrzycę w wielu przypadkach było prawidłowe, podczas gdy u dzieci tych kobiet koncentracja kwasów omega-3 była zmniejszona. Na podstawie wyników tych badań można przypuszczać, iż niedobór DHA i AA u płodu może wynikać nie tylko z obniżonego stężenia tych substancji u matki, ale również z ograniczenia transportu przez łożysko, mniejszej syntezy lub nadmiernego zużycia przez płód. Na ograniczenie endogennej syntezy wskazują badania eksperymentalne, w których u szczurów z cukrzycą typu 1 stwierdzono zmniejszenie aktywności desaturazy delta-6 i delta-5. Są to enzymy biorące udział w przemianie kwasu alfa linolenowego do DHA i EPA, a ich ekspresja jest zależna od insuliny. Brak jednakże dowodów na to, iż podobna zależność występuje u ludzi. Kolejne badanie kliniczne wykazało, iż obniżenie stężenia estrogenów, obserwowane u ciężarnych z cukrzycą, może stanowić przyczynę niedoborów omega-3. Estrogeny stymulują bowiem konwersję kwasu alfa linolenowego do DHA i EPA [15]. Przeprowadzone do tej pory badania pozwalają na wysunięcie wniosku, iż być może odpowiednia suplementacja kwasów omega-3 u kobiet ciężarnych pozwoli na ograniczenie u dzieci zjawiska powstawania insulinooporności, a co za tym idzie – zmniejszy ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w wieku dorosłym.

---

### **Laktacja**

Karmienie naturalne jest najlepszym sposobem odżywiania, zapewniającym dziecku prawidłowy rozwój. U matki z rozpoznaną w ciąży cukrzycą laktacja może zmniejszyć ryzyko utrwalenia nietolerancji glukozy w okresie poporodowym. Podobne korzyści z karmienia naturalnego obserwuje się u dzieci tych kobiet. U kobiet z cukrzycą G1 i G2, które kontynuowały karmienie naturalne przez co najmniej 4 tygodnie, stwierdzono zmniejszenie

częstości występowania otyłości i cukrzycy typu 2. Wydłużenie czasu trwania laktacji do 24 tygodni czyni te różnice znamionymi statystycznie. Najlepsze efekty prewencji cukrzycy typu 2 i otyłości uzyskiwano przy utrzymywaniu karmienia z piersi przez co najmniej rok [16]. Mechanizm tego korzystnego oddziaływania laktacji nie został jeszcze ostatecznie określony. U kobiet chorych na cukrzycę ciążową stwierdzono podwyższone stężenia greliny i trzustkowego peptydu YY. Podwyższone stężenie tych czynników, odpowiedzialnych za regulację apetytu oraz redukcję ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, utrzymywało się jeszcze przez trzy lata po zaprzestaniu karmienia [17]. Przedstawione wyniki badań eksperymentalnych i obserwacyjnych mają istotne znaczenie wobec zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 u kobiet, u których w ciąży stwierdzono nietolerancję glukozy. Dalsze badania, które potwierdzą możliwość profilaktycznego oddziaływania karmienia naturalnego na zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2, mają istotne znaczenie, ponieważ stwierdzono, iż kobiety otyłe i chore na cukrzycę karmią swoje dzieci rzadziej i krócej w porównaniu do zdrowych matek.

---

## Podsumowanie

Stale zwiększająca się liczba zachorowań i powikłań związanych z cukrzycą sprawia, iż obecnie jest to jeden z priorytetowych problemów zdrowotnych. Niezwykle ważnym zagadnieniem jest występowanie cukrzycy u kobiet w okresie rozrodczym. Podobnie jak w przypadku otyłości, częstość występowania cukrzycy u ciężarnych wykazuje tendencję wzrostową. Zaburzenia metaboliczne u ciężarnej chorej na cukrzycę zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań u jej potomstwa zarówno w okresie okołoporodowym jak i w wieku dorosłym. U dzieci urodzonych przez

kobiety chore na cukrzycę w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego dochodzi do niekorzystnego zaprogramowania przemian metabolicznych, co skutkuje nietolerancją glukozy, otyłością, rozwojem nadciśnienia i cukrzycy typu 2. W badaniach klinicznych i eksperymentalnych udowodniono, iż utrzymanie homeostazy glikemii w czasie ciąży daje szansę urodzenia zdrowego dziecka. Do realizacji tego założenia bezwzględnie konieczne jest opracowanie dobrych standardów diagnostyki, monitorowania i leczenia cukrzycy. Pierwszym etapem jest tzw. czujność diabetologiczna. Oznacza to, iż każda kobieta w drugiej połowie ciąży, niezależnie od stanu zdrowia, powinna mieć wykonany test tolerancji glukozy. Kobiety otyłe lub obciążone wywiadem rodzinnym wskazującym na występowanie cukrzycy powinny być objęte badaniem jeszcze przed koncepcją. Dalsze działania powinny obejmować monitorowanie i regulację glikemii w czasie ciąży i w okresie poporodowym. W opiece okołoporodowej istotne znaczenie przypisuje się redukcji cięć cesarskich oraz zapewnieniu wsparcia laktacyjnego. Ważnym kierunkiem działań jest również ustalenie dobrych standardów badań przesiewowych wykrywających skutki cukrzycy matczynej u dziecka. Zróznicowany obraz kliniczny oraz możliwość bezobjawowego przebiegu powikłań u noworodka, wynikających z cukrzycy u matki, sprawiają, iż należy te metody poddawać stałej weryfikacji. Powinny charakteryzować się one wysoką skutecznością w wykrywaniu nieprawidłowości, nie narażając dzieci na wykonywanie zbyt wielu, niejednokrotnie bolesnych procedur. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono, iż efektywna redukcja powikłań cukrzycy nie zależy wyłącznie od zapewnienia homeostazy glikemii. Bardzo ważne jest, aby tym działaniom towarzyszyły zachowania prozdrowotne w postaci prawidłowego odżywiania oraz zapewnienia odpowiedniej aktywności fizycznej.

---

## Piśmiennictwo / References

1. Diabetes Care and Research in Europe: The St. Vincent Declaration 1989 – adopted at the 1<sup>st</sup> Meeting of The St. Vincent Declaration Diabetes Action Programme St. Vincent, Italy, 10–12 October 1989.
2. IDF Diabetes Atlas, sixth edition; 2013; online version; [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
3. Potter Ch.F.: Infant of Diabetic Mother. Medscape Reference 2011:<http://emedicine.Medscape.com>
4. Douglas D.: New gestational diabetes screening approach reaps rewards. Reuters Health Information, July 2014.
5. Nold J.L., Georgieff M.K.: Infants of diabetic mothers. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2004 Jun;51(3), 619-637.
6. The Diabetes Control Complications Trial Research Group – Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996 Apr;174(4), 1343-1353.
7. Chantal M.: Gestational Diabetes: A Worldwide Controversial Topic, American Diabetes Association 74<sup>th</sup> Scientific Sessions. Medscape Diabetes and Endocrinology 2014.



8. Catalano P.M., Hauguel-De Mouzon S.: Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011 June:204(6), 479-487.
9. Skarsgard E.: Small Left Colon Syndrome. *Medscape*, October 2013.
10. Koraa A., Ezzat M.H., Bastawy M. et al.: Cardiac troponin I levels and its relation to echocardiographic findings in infants of diabetic mothers. *Italian Journal of Pediatrics*, 2012 Sep 4:38, 39.
11. Sarkar S., Hagstrom N.J., Ingardia C.J. et al.: Prothrombotic risk factors in infants of diabetic mothers. *J. Perinatol.*, 2005 Feb:25(2), 134-138.
12. Castro Conde J.R., Gonzales Gonzales N.L., Gonzales Barrios D. et al.: Video-EEG recordings in full-term neonates of diabetic mothers: observational study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.*, 2013 Nov:98(6), F493-498.
13. Russell N.E., Holloway P., Quinn S. et al.: Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2008 Jan-Feb:11(1), 10-14.
14. Clausen T.D., Mathiesen E.R., Hansen T. et al.: High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes; the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2008 Feb:31(2), 340-346.
15. Zhao J.P., Levy E., Fraser W.D. et al.: Circulating docosahexaenoic acid levels are associated with fetal insulin sensitivity. *PLoS One*, 2014 Jan 13:9(1), e85054.
16. Ziegler A.G., Wallner M., Kaiser I. et al.: Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in woman with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 2012 Dec:61(12), 3167-3171.
17. Stuebe A.M., Mantzoros C., Kleinman K. et al.: Duration of lactation and maternal adipokines at 3 years postpartum. *Diabetes*, 2011 Apr:60(4), 1277-1285.
18. Cheng Y.W., Caughey A.B.: Gestational diabetes: diagnosis and management. *Journal of Perinatology*, 2008:28, 657-664.
19. Jędrzejewska E.: Noworodek matki chorej na cukrzycę. *Klinika Pediatryczna*, 1999:7, 33-44.
20. The HAPO Study Cooperative Research Group.: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N. Engl. J. Med.*, May 2008, vol. 358, No 19.
21. Freinkel N.: Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: Lessons from Animal Models. *Horm. Metab. Res.*, 1988:20 (8), 463-475.
22. Murthy E.K.: Diabetes and Pregnancy. *Diabetologia Croatica*, 2002, 31-33.
23. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.: Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006 Jul:116(7), 1793-1801.
24. Mimoumi F., Miodovnik M., Whitsett J.A. et al.: Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980s: no direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstetrics & Gynecology*, 1987 Feb:69(2), 191-195.