

Co wiemy o rozwoju układu pokarmowego u noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu?

What do we know about gastrointestinal tract development in intrauterine growth retarded neonates?

Michał Mickiewicz^{1,2}, Piotr Pietrzak¹, Anna Kotunia¹, Cornelia C. Metges³, Paul Guilloteau², Romuald Zabielski¹

¹Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Polska

²Unité Mixte de Recherches Systèmes d'Élevage, Nutrition Animale et Humaine (UMR-SENAH) Domaine de la Prise, Saint-Gilles, Francja

³Research Unit Nutritional Physiology, Research Institute for the Biology of Farm Animals (FBN), Dummerstorf, Niemcy

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (1): 8–14

Słowa kluczowe: wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu, przewód pokarmowy, dojrzewanie, noworodki świń.

Key words: intrauterine growth retardation, gastrointestinal tract, maturation, neonatal pigs.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Romuald Zabielski, Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-766 Warszawa, e-mail: rzabielski@plusnet.pl

Streszczenie

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu (*intrauterine growth retardation* – IUGR) stanowi problem globalny. W Polsce co roku rodzi się ok. 6% noworodków z objawami IUGR. Aby zakwalifikować noworodka do tej grupy, musi on spełniać trzy kryteria: mieć małą masę urodzeniową, szybko kompensować jej ubytek oraz w wyniku kompensacji wzrostu wykazywać nadmierne otłuszczenie organizmu. Istnieje wiele doniesień piśmiennictwa o powiązaniu zjawiska występowania IUGR z powstawaniem u dorosłych chorób określanych mianem cywilizacyjnych. Za główną przyczynę narodzin dzieci manifestujących objawy IUGR uważa się źle zbilansowaną pod względem zawartości białka i energii dietę ciężarnej matki. Zaskakująco mało jest danych na temat rozwoju przewodu pokarmowego u noworodków z IUGR. Wyniki wstępnych badań własnych sugerują, że w wyniku modyfikacji rozwoju przewodu pokarmowego u płodów z IUGR może dojść do zaburzeń w zamykaniu bariery jelitowej oraz wchłanianiu, co mogłoby tłumaczyć powstawanie zaburzeń zdrowotnych w dalszym życiu. Poznanie tych procesów pozwoli na opracowanie nowych programów żywieniowych nakierowanych na łagodzenie konsekwencji IUGR.

Wstęp

Przeglądając piśmiennictwo dotyczące badań nad zagadnieniem wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu (*intrauterine growth retardation* – IUGR) u ludzi i zwierząt, autorzy niniejszej publikacji zauważyli, jak paradoksalnie mało wiadomo o rozwoju i funkcji układu pokarmowego u osobników z IUGR. Układ pokarmowy należy do jednych z intensywniej rozwija-

Abstract

Intrauterine growth retardation (IUGR) is a worldwide problem. In Poland 6% children every year are given birth with IUGR symptoms. In order to classify offspring as IUGR, three conditions must be fulfilled: low birth weight, fast compensation for weight loss, and in consequence excessive fat content in the body. There are many papers about connection between IUGR and development of so called civilization diseases in adults. Different protein level content and incorrect energetic balance of the diet of pregnant mothers is considered a main reason of IUGR. Surprisingly, there is nearly no data on gastrointestinal tract development in IUGR newborns. Our preliminary data suggest that in IUGR fetuses the gastrointestinal tract development is different from that in normal fetuses leading to disturbances in e.g. closing intestinal barrier and absorption which might explain further health disturbances. Better understanding of these processes will help to elaborate nutrition programs that will reduce the consequences of IUGR.

jających się w okresie płodowym i wczesnym postnatalnym, a rozwój ten poddaje się w szerokim zakresie sterowaniu poprzez składniki diety matki docierające przez łożysko i z mlekiem. Dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na wyjaśnieniu powstawania zaburzeń i patologii metabolizmu energetycznego u osobników z IUGR na poziomie hormonalnych regulacji i funkcji narządów wewnętrznych, nie zajmując się

mechanizmami pobierania pokarmu i funkcją trawienną organizmu. Na dobrą sprawę dotąd nie wiadomo, czy neurohormonalne mechanizmy pobierania pokarmu oraz podstawowe funkcje układu pokarmowego, takie jak motoryka, wydzielanie wody, elektrolitów i soków trawiennych, trawienie oraz wchłanianie, przebiegają podobnie na poszczególnych etapach życia postnatalnego u osobników z IUGR i bez IUGR.

Celem tej pracy było omówienie dostępnych informacji piśmiennictwa na temat zaburzeń związanych z IUGR, ze szczególnym uwzględnieniem nielicznych danych dotyczących rozwoju funkcji trawiennych.

Mała masa urodzeniowa – problem nadal aktualny

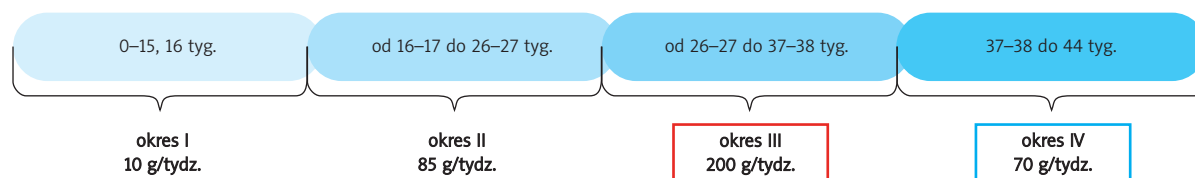
Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) małą masę urodzeniową (*low birth weight* – LBW, *small-for-gestational-age* – SGA) definiuje się jako masę noworodka poniżej 10. percentyla masy ciała odpowiedniej dla danego wieku ciążowego, z uwzględnieniem płci płodu i ciąży bliźniaczej [1]. Problem noworodków z SGA jest znany od dawna i nie traci na aktualności, ponieważ – zarówno w rozwiniętych, jak i rozwijających się krajach – niezmiennie obserwuje się stosunkowo duży odsetek narodzin dzieci o małej masie urodzeniowej. Według danych WHO z 2001 r. w krajach rozwijających się noworodki z SGA stanowią ok. 11% wszystkich porodów. Aż 75% przypadków SGA przypada na kraje Azji, 20% na Afrykę (te dane tylko pozornie wyglądają korzystnie dla Afryki ze względu na brak precyzyjnej rejestracji narodzin w większości krajów afrykańskich) oraz ok. 5% na Amerykę Łacińską [2]. W krajach rozwiniętych odsetek noworodków z SGA wynosi 8–9%, natomiast w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) odsetek ten sięga 10% – dane z 1998 r. [3]. Według raportu Ministerstwa Zdrowia z 2006 r. w Polsce co roku rodzi się 6% dzieci z masą ciała poniżej 2500 g, najmniej w województwie podlaskim (4,9%), a najwięcej w województwie zachodniopomorskim (6,8%). Mała masa urodzeniowa – jako zjawisko samo w sobie – nie jest szkodliwa dla noworodka. Problemem są towarzyszące

temu zjawisku wszelkiego rodzaju zaburzenia rozwojowe i ich konsekwencje na przyszłość, o czym poniżej.

Mała masa urodzeniowa a wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu

Mała masa urodzeniowa jest jednym z objawów zespołu IUGR. Według definicji WHO IUGR powstaje w wyniku ograniczenia wykorzystania przez płód możliwości wzrostowych w czasie ciąży, spowodowanego czynnikami zależnymi od matki [3]. Noworodki z IUGR można podzielić na dwa typy – symetryczny i niesymetryczny. Typ symetryczny (ok. 25% noworodków z IUGR) wiąże się z bardzo wczesnym ograniczeniem odżywienia płodu, charakteryzuje się jednakowym, symetrycznym zmniejszeniem głowy i tułowia oraz wysoką śmiertelnością okołourodzeniową, gdyż organizmowi jest niezwykle trudno skompensować braki wynikłe z ograniczeń w rozwoju płodowym. Typ niesymetryczny (ok. 75% noworodków z IUGR) powstaje nieco później i charakteryzuje się normalnymi rozmiarami głowy dziecka, ale zmienionymi proporcjami reszty ciała (zmniejszonym obwodem brzucha i zwiększoną długością noworodka). Śmiertelność noworodków z IUGR typu asymetrycznego jest dużo mniejsza w porównaniu ze śmiertelnością noworodków z IUGR typu symetrycznego [2, 3]. Należy zaznaczyć, że w przebiegu prawidłowej ciąży u człowieka, w której pod względem tempa wzrostu płodu wyróżnia się cztery okresy (ryc. 1), dramatyczne ograniczenie tempa wzrostu płodu obserwowane między III a IV okresem ciąży jest zjawiskiem fizjologicznym i nie ma nic wspólnego z powstawaniem zespołu IUGR [4].

Barker i wsp. zauważyli, że powstanie IUGR u noworodków może być skorelowane ze źle zbilansowaną pod względem kaloryczności oraz energii metabolicznej dietą ciężarnej matki [5]. Zjawisko wpływu odżywiania matki na wzrost i rozwój płodu, a później dziecka określa się w piśmiennictwie terminem piętna pokarmowego (*nutritional imprinting*). W tym miejscu należy zastrzec, że w niniejszym artykule będzie mowa jedynie o IUGR wywołanych niezbilansowanym żywieniem, co



Ryc. 1. Przebieg ciąży z podziałem na cztery okresy zróżnicowane tempem wzrostu płodu. Na czerwono zaznaczono okres największego tempa wzrostu, na niebiesko zaznaczono okres fizjologicznego ograniczenia wzrostu

Fig. 1. Course of pregnancy divided into four periods of different fetal growth. In red – a period of the fastest growth rate and in blue – a period of physiological reduction of fetal growth are marked

stanowi ok. 62% wszystkich przypadków noworodków z IUGR [5], z wyłączeniem innych przyczyn powstawania tego zjawiska (bakteryjnych, wirusowych, toksykologicznych i in.). Skala zjawiska jest duża. W Polsce wg szacunków noworodki ze zdiagnozowanym IUGR stanowią 5–8% wszystkich urodzeń. W badaniach przeprowadzonych na szczurach, w których ciężarnym matkom podawano dietę niskobiałkową, noworodki rodziły się z SGA, którą kompensowały po urodzeniu (*catch-up-growth* – CAG), szybko dorównując masą ciała potomstwu matek żywionych dietą prawidłowo zbilansowaną [5, 6]. Tym samym zademonstrowano kolejną charakterystyczną cechę noworodków z IUGR, którym ograniczono wzrost w III okresie ciąży. Co istotne, kompensacja, rozpatrując skład tuszy badanych szczurów, dotyczyła w większym stopniu przyrostu tkanki tłuszczowej niż mięśniowej, co w konsekwencji prowadziło do nadmiernego odtuszczenia zwierząt.

Mechanizmy powstawania IUGR są słabo poznane. Badania u ludzi są z oczywistych względów ograniczone i zastępowane badaniami modelowymi na zwierzętach. Dotychczas zaproponowano kilka modeli zwierzęcych do badania mechanizmów w okresie płodowym i postnatalnym, u których dochodzi do zwiększonej predyspozycji do rozwoju wcześniej wymienionych chorób chronicznych w wieku dorosłym [7]. Do badań *in vivo* i *in vitro* używano szczurów, myszy, świnek morskich, owiec i małą [8, 9]. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że najwięcej badań wykonano na szczurach i myszach. Problem w tym, że u obu tych gatunków rozwój przewodu pokarmowego u płodów (szczególnie rozwój błony śluzowej jelita) przebiega odmiennie niż u człowieka, wobec czego uzyskane wyniki trudno jest bezpośrednio przenosić na człowieka. Także u pozostałych gatunków stopień funkcjonalnej dojrzałości błony śluzowej jelita w chwili urodzenia jest nieco inny niż obserwowany u ludzi. Różnice odzwierciedlają odrębności w budowie żołądka, różnice czasowe w przebiegu poszczególnych procesów rozwojowych i różny czas trwania ciąży. U gniazdowników (np. myszy, szczury) ciąża trwa relatywnie krócej, a wszystkie czynności życiowe potomstwa są niezwykle zależne od matki, co może zaciemniać dynamikę rozwoju noworodka aż do odsadzenia. U tych gatunków dieta zwierząt dorosłych jest słabo tolerowana stosunkowo długo – aż do odsadzenia, a dynamika rozwoju przewodu pokarmowego niezwykle szybka. Odmiennie, u zagniazdowników (świń, owiec i naczelnych) tempo rozwoju przewodu pokarmowego u płodów jest wolniejsze i rozwój rozkłada się na okres prenatalny i postnatalny w sposób zbliżony do tego, jaki obserwuje się u człowieka. Świnie użyte jako zwierzęta modelowe dostarczają wielu reprezentatywnych danych zarówno z okresu prena-

talnego, jak i postnatalnego, szczególnie w odniesieniu do morfologii i funkcji jelita [10, 11]. Z tego powodu, biorąc pod uwagę trudności związane z prowadzeniem badań na naczelnych oraz specyfikę trawienia u przeżuwaczy, świnia staje się modelem z wyboru. Jedynym poważnym ograniczeniem może być duża masa zwierząt, chociaż istnieją rasy świń osiągające w wieku dorosłym masę nieprzekraczającą masy dorosłego człowieka.

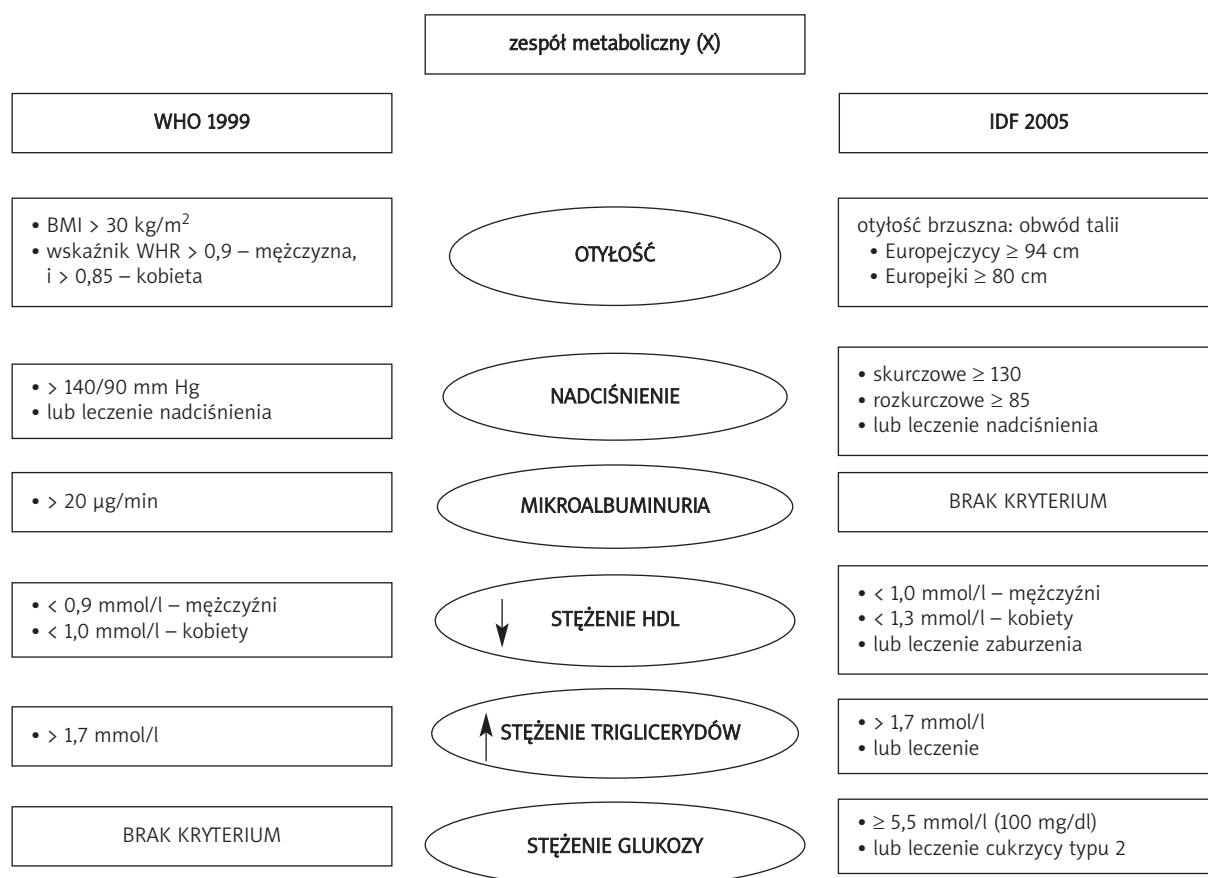
W 1997 r. Glazier i wsp. [12] zaproponowali mechanizm regulacji neurohormonalnej tłumaczący zmiany zachodzące w organizmie noworodka w czasie, kiedy matka ciężarna pobiera niezbilansowaną dietę. W powyższej publikacji autorzy przedstawili chronologiczny szlak przemian, które zachodzą w organizmie matki, płodu oraz później dziecka pod wpływem małej zawartości białka w diecie matki. Zmniejszona zawartość białka w diecie powoduje zmniejszenie stężenia leptyny, insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) w organizmie matki. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia aktywności systemu transportującego aminokwasy w łożysku, tzw. systemu A. Za prawidłowe funkcjonowanie tego systemu odpowiadają 3 białka składowe (SNAT 1, SNAT 2, SNAT 3 – produkty genu *slc38*), których ekspresja jest w tej sytuacji znacząco zahamowana. Konsekwencją upośledzonego działania systemu A w łożysku jest zredukowanie, a w wyjątkowej sytuacji zahamowanie, transportu aminokwasów do płodu. W wyniku długotrwałego narażenia na upośledzenie procesu transportu aminokwasów następuje wykształcenie insulinooporności prowadzącej do rozwoju cukrzycy typu 2 (insulinoniezależnej) oraz po urodzeniu do szybkiej kompensacji wzrostu (CAG) związanej z nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej. Inna teoria przedstawiona przez Barkera w 1992 r. [13] mówi o tym, że zmniejszony transport aminokwasów przez łożysko do płodu powoduje niedożywienie tkanek płodu, spowolnienie podziałów komórkowych, a w konsekwencji upośledzenie rozwoju niektórych narządów płodu, szczególnie trzustki, wątroby i nerek. Skutkiem odległym w czasie zaburzeń rozwoju wg Barkera może być zwiększona podatność na występowanie cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienie zależne od aktywności filtracyjnej nerek.

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu – bomba z opóźnionym zapłonem

Wyniki zarówno badań epidemiologicznych u ludzi, jak i badań modelowych na zwierzętach prowadzonych w ściśle kontrolowanych warunkach wykazały, że zwiększająca się zachorowalność na choroby o podłożu żywieniowym (tzw. choroby cywilizacyjne)

w dorosłym życiu może ściśle wiązać się ze zjawiskiem IUGR. Uzyskano wiele danych wskazujących na to, że u dzieci ze zdiagnozowanym IUGR cukrzyca typu 1 [14], otyłość lub tendencja do otyłości [8], nowotwory, tj. nerwiak płodowy [15], zaburzenia w układzie oddechowym oraz żółtaczka dziecięca [4] występują istotnie częściej niż u dzieci, u których nie stwierdzono IUGR w okresie płodowym. Zauważono również, że IUGR może mieć konsekwencje w późniejszym (dorosłym) życiu człowieka. U osobników ze zdiagnozowanym IUGR istotnie zwiększa się (ok. 3-krotnie) ryzyko wystąpienia chorób, takich jak cukrzyca typu 2, otyłość, nadciśnienie, choroby naczyniowo-sercowe, wieńcowe [16], oraz nowotworów, takich jak białaczka limfoblastyczna, guz Wilmsa [17] i rak jajnika [18]. Pełen obraz zaburzeń określa się terminem zespołu (zespołu) metabolicznego albo zespołu X. Ujednolicone kryteria, a zarazem definicję zespołu metabolicz-

nego, przedstawiło po raz pierwszy WHO w 1998 r. (ryc. 2.). Według tych ustaleń osoba, u której diagnozuje się zespół X, powinna mieć 3 z 5 wymienionych poniżej objawów: podniesione ciśnienie krwi, otyłość lub tendencja do otyłości, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, cukru we krwi oraz zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu w osoczu [19, 20]. Kryteria te jednak okazały się niekompletne. Z czasem dokonano ich modyfikacji, aby można było trafniej diagnozować zespół metaboliczny u różnych grup etnicznych i u ludzi z cukrzycą typu 2. W tym celu w 2005 r. Międzynarodowa Federacja Cukrzycy (*International Diabetes Federation – IDF*) wprowadziła zmiany do istniejących kryteriów (ryc. 2.), polegające na zróżnicowaniu klasyfikacji otyłości w określonych grupach etnicznych oraz na dodaniu nowego kryterium – stężenia glukozy w osoczu [21]. Zmodyfikowana definicja pomaga skuteczniej diagnozować zespół metaboliczny, co jest istotne dla dalszego leczenia.



Ryc. 2. Obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego (syndromu X) wg WHO (1999) oraz IDF (2005)

Fig. 2. Diagnostic criteria of metabolic syndrome (syndrome X) acc. to WHO (1999) and IDF (2005) – currently valid

Rozwój układu pokarmowego u noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu

Rozwój układu pokarmowego rozumie się jako wypadkową wzrostu komórek oraz ich dojrzewania do pełnionych funkcji. Można go podzielić na 3 etapy: I – prenatalny do chwili urodzin i pobrania pierwszej porcji siary, II – karmienia mlekiem matki do odsadzenia, i III – po odsadzeniu, kiedy organizm zaczyna przedstawiać się na pokarm stały. Proces ten dotyczy wszystkich struktur układu pokarmowego. Omówiony poniżej rozwój nabłonka błony śluzowej jelita charakteryzuje się największą dynamiką. W pierwszym etapie ważną rolę w rozwoju nabłonka jelitowego odgrywa płyn owodniowy, zawierający w składzie wiele biologicznie aktywnych czynników o charakterze troficznym [22]. Dzięki obecności w enterocytach płodowych systemu ACS (*apical canalicular system*) [23] oraz nie do końca wykształconym połączeniom między enterocytami możliwy jest transfer substancji o dużej masie cząsteczkowej ze światła jelita przez nabłonek do krwi płodu. System ACS to zestaw cystern i kanalików zlokalizowanych tuż pod błoną wierzchołkową enterocytu, umożliwiającą nieselektywne wchłanianie wysoko-cząsteczkowych składników płynu owodniowego, a następnie siary, ze światła jelita. Wypełnione pęcherzyki oddalają się od błony komórkowej i łączą się ze sobą, tworząc dużych rozmiarów wakuole zajmujące nierzadko połowę objętości komórki. Zawartość wakuoli jest następnie transportowana do błony podstawno-bocznej komórki i przekazywana do krwi bez naruszenia aktywności biologicznej transportowanych składników, co ma istotne znaczenie w przypadku wchłaniania np. immunoglobulin i hormonów siary. Enterocyty płodowe zanikają (ulegają apoptozie) i są zastępowane przez komórki pozbawione ACS (tzw. enterocyty dorosłe), co prowadzi do uszczelniania bariery jelitowej w drugim etapie rozwoju przewodu pokarmowego. Proces wymiany enterocytów płodowych na dorosłe w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego nasila się w 2.–3. dniu po urodzeniu. W dalszych odcinkach jelita następuje to nieco później, w jelicie biodrowym u prosiąt zwakuolizowane enterocyty obserwowano do 3.–4. tyg. po urodzeniu [24]. Wielkość wakuoli, odsetek zwakuolizowanych enterocytów płodowych oraz czas ich zanikania w poszczególnych segmentach jelita cienkiego mogą być użyte jako wskaźnik oceny tempa rozwoju przewodu pokarmowego u nowo narodzonych ssaków. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono żadnych danych charakteryzujących tempo rozwoju przewodu pokarmowego u noworodków z IUGR. Można jednak przypuszczać, że ulega ono spowolnieniu w stosunku do noworodków bez IUGR. Wskazują na to wstępne wyniki badań pro-

wadzonych przez autorów tej publikacji [25, 26]. W osoczu u nowo narodzonych prosiąt z IUGR obserwowano mniejsze niż u prosiąt kontrolnych stężenia peptydu glukagonopodobnego 2 (GLP-2) – istotnego stymulatora dojrzewania przewodu pokarmowego (Mickiewicz, Guilloteau, Metges, Zabielski – dane niepublikowane). U prosiąt bez IUGR w pierwszych 24 godz. po urodzeniu następuje zwiększenie masy jelita cienkiego o 70%, jego długości o 24%, wzrost głębokości krypt jelitowych o 24% i wydłużenie kosmków o 33% [27]. Oszacowana na podstawie zawartości DNA i białka populacja komórek błony śluzowej jelita zwiększa się o 50% w 1., a o 100% w 3. dniu życia [28]. Powierzchnia chłonna jelita cienkiego zwiększa się o 50% w 1. dniu życia i o 100% do 10. dnia życia u prosiąt naturalnie ssących matkę. Obecnie nie ma danych charakteryzujących tempo wzrostu jelita u osobników z IUGR w pierwszych dniach po urodzeniu. Z badań własnych dysponuje się jedynie wstępnymi wynikami uzyskanymi u prosiąt z IUGR zabitych w 2 punktach czasowych – zaraz po urodzeniu (bez pobrania siary) i w 28. dniu życia. Noworodki z IUGR charakteryzowały się mniejszą masą (bezwzględna i względna) jelita cienkiego i mniejszą jego długością w porównaniu z noworodkami z grupy kontrolnej, co wraz z istotnym skróceniem kosmków jelitowych powoduje zmniejszenie powierzchni chłonnej jelita. Wyniki badań aktywności enzymów rąbka szczoteczki w homogenatach błony śluzowej jelita prosiąt z IUGR wykazały istotne zmniejszenie aktywności aminopeptydaz, laktazy i maltazy na 1 g tkanki w stosunku do grupy kontrolnej. Niezbędne jest także dokładne prześledzenie tempa przebudowy nabłonka w pierwszych kilku–kilkunastu dniach po urodzeniu. Pomogą w tym badania immunohistochemiczne aktywności mitotycznej oraz apoptozy komórkowej. Dotychczas uzyskane wyniki badań morfologicznych i biochemicznych wykazują, że w dniu urodzin osobniki z IUGR mają słabiej przygotowany aparat trawienny w porównaniu z noworodkami z grupy kontrolnej. Część parametrów normalizuje się w 28. dniu życia prosiąt. W tym kontekście trudno wytłumaczyć zjawisko kompensacji wzrostu obserwowane w kilku pierwszych tygodniach życia u osobników z IUGR. Jednym z rozwiązań tej zagadki może być obserwowana w homogenatach trzustki aktywność lipazy, która jest wyższa u osobników z IUGR w porównaniu z grupą kontrolną [26]. W trzecim etapie rozwoju przewodu pokarmowego, kiedy organizm jest odsadzany od matki, zachodzi wiele dalszych zmian w budowie błony śluzowej jelita cienkiego. Zwiększa się pofałdowanie błony śluzowej, kosmki ulegają skróceniu, zmniejsza się ich liczba na jednostkę powierzchni oraz wzrasta głębokość krypt jelitowych [29]. Procesy apoptotyczne związane

z wymianą enterocytów, wcześniej obserwowane na całej powierzchni kosmków, po odsadzeniu ograniczają się do tzw. strefy złuszczenia w szczytowej części kosmków [24, 30]. W powstaniu tych zmian i ich zakresie ogromną rolę odgrywa stres związany ze zmianą pokarmu na stały. Modyfikacjom ulega wiele funkcji jelita, np. jego aktywność motoryczna i aktywność enzymów rąbka szczoteczki. Wśród nich najbardziej charakterystyczne jest znaczące zmniejszenie aktywności laktazy [31]. Mała aktywność maltazy u noworodków, co wskazuje na ograniczoną możliwość alternatywnego przetwarzania węglowodanów, później istotnie się zwiększa. Aktywności aminopeptydazy oraz dipeptydazy IV są największe tuż po urodzeniu i zmniejszają się z wiekiem osesków; najmniejszą aktywność notuje się po odsadzeniu [32]. Nie ma dotąd danych o kinetyce aktywności tych enzymów u osobników z IUGR.

Rozwój funkcji części zewnątrzwydzielniczej trzustki zależy głównie od rodzaju pokarmu (mleko vs pokarm stały). W kontekście IUGR nie znaleziono publikacji na temat funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki, są natomiast dostępne informacje o funkcji wysp trzustkowych. Głównymi czynnikami mającymi wpływ na stymulację rozwoju komórek β trzustki są czynniki transkrypcyjne, takie jak Pdx1, Ptf1a oraz Hlx9 [12]. U osobników z IUGR, noworodków karmionych mlekiem matki oraz zwierząt odsadzonych wykazano ponad 50-procentowe zmniejszenie mRNA wymienionych powyżej czynników, a co za tym idzie – znaczące zmniejszenie liczby komórek β trzustki [33]. Mogło to być spowodowane istotnym obniżeniem ekspresji insulinopodobnego czynnika 2 (IGF-2) w wyniku małej zawartości białka w diecie matki w czasie ciąży [22]. Ze wstępnych badań własnych wynika, że masa trzustki u noworodków – prosiąt z IUGR, których matki żywiono dietą niskobiałkową, jest mniejsza w stosunku do masy trzustki u prosiąt z grupy kontrolnej. W przypadku noworodków – prosiąt z IUGR, których matki otrzymywały dietę wysokobiałkową, powierzchnia pęcherzyków trzustkowych oraz liczba komórek je tworzących była natomiast większa w stosunku do grupy kontrolnej. Sytuacja zmieniała się po odsadzeniu prosiąt, kiedy to powierzchnia pęcherzyków trzustkowych się zmniejszała [Mickiewicz i wsp. dane niepublikowane].

W 1992 r. Barker i Hales zaproponowali hipotezę oszczędnego fenotypu (*thrifty phenotype*), mówiącą o tym, że spowodowana źle zbilansowaną dietą matki adaptacja płodu prowadzi do poprawienia bilansu energetycznego, co dzieje się kosztem zmian w budowie ciała płodu. W ramach tej adaptacji dochodzi do selektywnego ograniczenia podziałów komórkowych, co powoduje w konsekwencji zmniejszenie masy poszczególnych narządów (w tym przewodu pokarmowego)

oraz wykształcenie insulinooporności. Konsekwencją takiego stanu rzeczy jest wg autorów hipoteza wykształcenie dziecięcej cukrzycy typu 2 oraz w późniejszym wieku zespołu metabolicznego. Według autorów niniejszej publikacji zmiany w tempie rozwoju przewodu pokarmowego (co wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach na zwierzętach) mogą prowadzić do modyfikacji całego kompleksu procesów trawienych i poprzez zmianę zaopatrzenia organizmu w składniki pokarmowe może stać się istotną przyczyną powstawania zespołu metabolicznego.

Podsumowanie

W powstawaniu zjawiska IUGR duże znaczenie mają czynniki zależne od matki, a przede wszystkim ilość i skład pokarmu spożywanego podczas ciąży. Mała masa urodzeniowa związana z upośledzeniem wzrostu i dojrzewania płodu oraz szybka kompensacja wzrostu wywołana otłuszczeniem ciała prowadzą do zwiększonego ryzyka powstania chorób w wieku dziecięcym i zespołu metabolicznego w dorosłym życiu. Przyczyną niedorozwoju narządów u płodów z IUGR może być osłabienie podziałów komórkowych i niewykorzystanie potencjału programu rozwojowego płodu. Osobnik z IUGR jest od urodzenia konsekwentnie narażony na większe ryzyko rozwoju chorób cywilizacyjnych niż osobnik o normalnej masie urodzeniowej, co jest istotną przesłanką do stworzenia odpowiednich programów profilaktycznych. Kierowanie badań w stronę rozwoju przewodu pokarmowego u noworodków z IUGR jest zasadne, a zdobyta wiedza może skutkować zbudowaniem takich strategii żywieniowych, które pozwolą ograniczyć spodziewaną dużą zachorowalność na choroby cywilizacyjne.

Podziękowania

Michał Mickiewicz jest doktorantem SGGW w Warszawie i L'Institut National d'Enseignement Supérieur et de Recherche Agronomique et Agroalimentaire de Rennes we Francji w ramach programu wspótopieki nad doktorantem. Michał Mickiewicz i Piotr Pietrzak są beneficjentami projektu „Mazowieckie Stypendium Doktoranckie” realizowanego w ramach Działania 2.6 „Regionalne strategie innowacyjne i transfer wiedzy”, II Priorytetu ZPORR współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Budżetu Państwa w ramach ZPORR.

Piśmiennictwo

1. Interventions for physical growth and psychological development, Department of Child and Adolescent Health and Development, 1999 WHO.

2. We the Children: end-decade review of the follow-up to the World Summit for Children, Report of the Secretary-General, 2001 WHO.
3. Vandenbosche RC, Kirchner JT. Intrauterine growth retardation. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1384-92.
4. Neumann CH, Carroll BA. Fetal biometry and intrauterine growth retardation. Current concepts. *West J Med* 1984; 140: 414-20.
5. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-81.
6. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
7. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod* 1997; 2: 105-12.
8. Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull* 2001; 60: 103-21.
9. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, et al. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 2004; 561: 355-77.
10. Pacha J. Development of intestinal transport function in mammals. *Physiol Rev* 2000; 80: 1633-67.
11. Sangild PT, Tappenden KA, Malo C, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates intestinal nutrient absorption in parenterally fed newborn pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 160-7.
12. Glazier JD, Cetin I, Perugino G, et al. Association between the activity of the system A amino acid transporter in the microvillous plasma membrane of the human placenta and severity of fetal compromise in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 1997; 42: 514-9.
13. Hales CN, Barker DJ. Type-2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
14. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type-1 diabetes in Europe. *Diab Care* 1999; 22: 1698-702.
15. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Size at birth, childhood growth, and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 735-40.
16. Jackson JA, Wailoo MP, Thompson JR, Petersen SA. Early physiological development of infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2004; 89: F46-50.
17. Samaras TT, Erick H, Storms LH. Birthweight, rapid growth, cancer, and longevity: a review. *J Nat Med Assoc* 2003; 95: 1170-83.
18. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight gain in infancy and cancer of the ovary. *Lancet* 1995; 345: 1087-8.
19. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, et al. Developmental programming of the syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 2004; 561: 355-77.
20. Alberti K, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
21. Alberti KG, Zimmet PJ, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
22. Sangild PT, Fowden AL, Trahair JF. How does the foetal gastrointestinal tract develop in preparation for enteral nutrition after birth? *Livest Prod Sci* 2000; 66: 141-50.
23. Baitner K. Transmission of antibodies from mother to young: evolutionary strategies in a proteolytic environment. *Vet Immunol Immunopathol* 2007; 117: 153-61.
24. Skrzypek K, Valverde Piedra JL, Skrzypek H, et al. Intestinal villi structure during the development of pig and wild boar cross-breed neonates. *Livest Sci* 2007; 109: 38-41.
25. Pietrzak P, Kotunia A, Mickiewicz M, et al. Short- and long-term effects of low or high protein intake during sow gestation on gastrointestinal tract development of the offspring. Preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 suppl 3: 42.
26. Kotunia A, Pietrzak P, Mickiewicz M, et al. Short- and long-term effects of low or high protein intake during sow gestation on pancreatic enzyme activities of the offspring. Preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 suppl 3: 31.
27. Xu RJ. Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a review. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 35-48.
28. Xu RJ, Mellor DJ, Tungthanathanich P, et al. Growth and morphological changes in the small and the large intestine in piglets during the first three days after birth. *J Dev Physiol* 1992; 18: 161-72.
29. Skrzypek T, Valverde Piedra JL, Skrzypek H, et al. Light and scanning electron microscopy evaluation of the postnatal small intestinal mucosa development in pigs. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 suppl 3: 71-87.
30. Godlewski MM, Śtupecka M, Woliński J, et al. Into the unknown – the death pathways in the neonatal gut epithelium. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 suppl 3: 7-24.
31. Kelly D, King TP, McFadyen M, Travis AJ. Travis effect of lactation on the decline of brush border lactase activity in neonatal pigs. *Gut* 1991; 32: 386-92.
32. Blättler U, Hammon HM, Morel C, et al. Feeding colostrum, its composition and feeding duration variably modify proliferation and morphology of the intestine and digestive enzyme activities of neonatal calves. *J Nutr* 2001; 131: 1256-63.
33. Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes* 2003; 52: 734-74.