



Rola stresu oksydacyjnego w cukrzycy ciążowej

The role of oxidative stress in gestational diabetes

Kamila Stopińska , Adrianna Marzec 

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska / Department of Gynaecology, Obstetrics and Oncological Gynaecology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

STRESZCZENIE

Cukrzyca ciążowa (*gestational diabetes mellitus* – GDM) jest jedną z najczęstszych chorób prowadzących do powikłań w trakcie ciąży. Zauważono, że GDM towarzyszy nasilenie stresu oksydacyjnego. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie stanu wiedzy na temat wpływu stresu oksydacyjnego na występowanie i przebieg GDM oraz jej odległe skutki. Przegląd ma także na celu sprawdzenie potencjalnych implikacji klinicznych związanych z GDM. Przeszukano bazy danych takie jak Pubmed, Scopus i Google Scholar. Artykuły wyszukiwano m.in. z użyciem fraz „gestational diabetes mellitus” i „oxidative stress”. Wykazano istotnie wyższy poziom stresu oksydacyjnego u kobiet z GDM, zarówno we krwi, jak i w łożysku. Stres oksydacyjny może być ściśle związany z patogenezą GDM. Ze względu na istotną rolę stresu oksydacyjnego w patofizjologii GDM wiele badań skupia się na poszukiwaniu substancji, które mogą zmniejszyć stężenie prooksydantów i zwiększyć udział antyoksydantów, tym samym poprawiając potencjał oksydacyjny. Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie i patofizjologii GDM. Ponieważ jest to choroba, która może prowadzić do wielu powikłań zarówno u matki, jak i u płodu, jej wczesne wykrycie i skuteczne leczenie wymaga szczególnej uwagi. Ocena możliwości zastosowania parametrów stresu oksydacyjnego jako biomarkerów do wczesnego wykrywania GDM wymaga dalszych szczegółowych badań.

SŁOWA KLUCZOWE

stres oksydacyjny, reaktywne formy tlenu, cukrzyca ciążowa

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common diseases that leads to complications during pregnancy. It has been noticed that GDM is accompanied by an increase in oxidative stress. The aim of this study is to summarize the state of knowledge on the influence of oxidative stress on the occurrence and course of gestational diabetes as well as its long-term effects. This review also aims to examine the potential clinical implications of GDM. Databases such as Pubmed, Scopus, and Google Scholar were searched. Articles were searched for using the phrases “gestational diabetes

Received: 26.09.2022

Revised: 26.10.2022

Accepted: 30.10.2022

Published online: 21.02.2023

Adres do korespondencji: Kamila Stopińska, Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, tel. +48 32 786 15 40, e-mail: klingin1@interia.pl



Artykuł opublikowany w modelu Open Access i udostępniony na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa-Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY-SA 4.0), określającej zasady jego wykorzystania. Dozwolone jest kopiowanie, zmienianie, rozprowadzanie i przedstawianie utworu w dowolnym celu, także komercyjnym, pod warunkiem oznaczenia autorstwa i wykonanych modyfikacji utworu, jeśli takie zostały wykonane, a przetwarzając lub tworząc na podstawie utworu, należy udostępnić swoje dzieło na tej samej licencji co oryginał. Pełny tekst licencji dostępny na stronie <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.pl>.

Wydawca: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



mellitus” and “oxidative stress”. A significantly higher level of oxidative stress was found in women with GDM, both in the blood and in the placenta. Oxidative stress may be closely related to the pathogenesis of GDM. Due to the important role of oxidative stress in the pathophysiology of GDM, many studies have focused on finding substances that can reduce the concentration of prooxidants and increase the proportion of antioxidants, thereby improving the oxidative potential. Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis and pathophysiology of GDM. As it is a disease that can lead to a number of complications for both the mother and the fetus, its early detection and effective treatment require special attention. Further detailed research is required to evaluate the possibility of using the parameters of oxidative stress as biomarkers for the early detection of GDM.

KEY WORDS

oxidative stress, reactive oxygen species, gestational diabetes mellitus

WPROWADZENIE

Cukrzyca ciążowa (*gestational diabetes mellitus* – GDM) definiowana jest przez Światową Organizację Zdrowia jako hiperglikemia spowodowana nietolerancją węglowodanów, stwierdzoną po raz pierwszy w czasie trwania ciąży i z wyłączeniem pacjentek spełniających kryteria cukrzycy typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) [1]. To jedno z najczęstszych schorzeń występujących w ciąży, którego częstość występowania rośnie wraz ze wzrostem odsetka kobiet zachodzących w ciążę w wieku powyżej 40. roku życia, ma też związek z otyłością i brakiem aktywności fizycznej u matek [2]. Częstość występowania GDM w populacjach różni się w zależności od pochodzenia, wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz zastosowanych badań przesiewowych i diagnostycznych [3]. Cukrzyca ciążowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krótko- i długoterminowych negatywnych skutków zdrowotnych u matki i dziecka [2]. Leczenie GDM prowadzi do zmniejszenia ryzyka stanu przedrzucawkowego, dystocji barkowej i makrosomii. Jednak dotychczasowe dowody nie wykazują ani wpływu na hipoglikemię noworodków, ani na przyszłe, słabe wyniki metaboliczne. Nie odnaleziono także dowodów na krótkotrwałe szkody związane z leczeniem GDM [4].

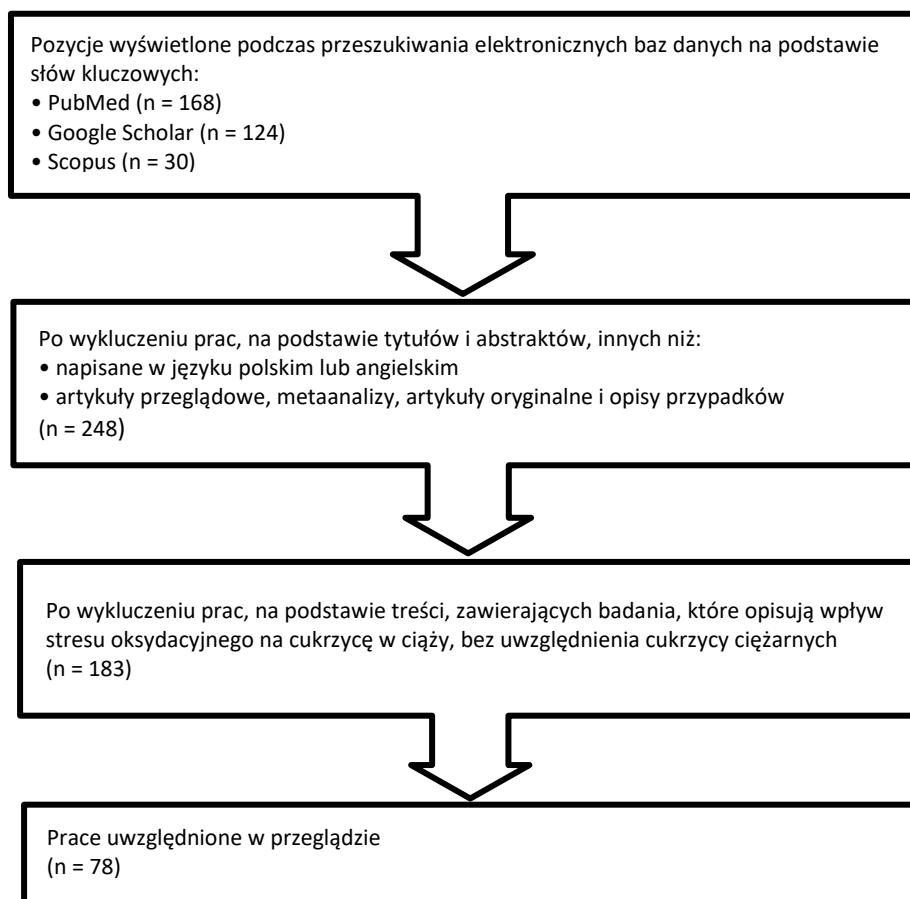
Cukrzyca ciążowa predysponuje do zachorowania na T2DM w przyszłości [5]. Charakteryzuje się zwiększeniem poziomu glikemii we krwi spowodowanym niezdolnością do odpowiedniej reakcji na zwiększone zapotrzebowanie na insulinę w ciąży [6]. W pewnych warunkach równowaga oksydacyjna i antyoksydacyjna przesuwa się w kierunku stanu oksydacyjnego, prowadząc do stanu zwanego stresem oksydacyjnym [7]. Stres oksydacyjny jest definiowany jako brak równowagi pomiędzy zwiększonym poziomem reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) a niską aktywnością mechanizmów antyoksydacyjnych. Zwiększony stres oksydacyjny może wpłynąć na uszkodzenie struktury komórkowej i potencjalnie zniszczyć tkanki. Stres oksydacyjny występuje wtedy, gdy system antyoksydacyjny organizmu zostaje

zaburzony wskutek nadmiaru ROS – wysoce reaktywnych cząsteczek, które są niestabilne i krótkotrwałe. Należy jednak zwrócić uwagę, że ROS są potrzebne do prawidłowego funkcjonowania komórki [8]. Cząsteczki te przyczyniają się do kontroli szlaków sygnałowych, a także procesów komórkowych i fizjologicznych [9]. Stres oksydacyjny wiąże się z wieloma chorobami, włącznie ze schorzeniami występującymi w ciąży [10,11]. Ciąża predysponuje do nasilenia stresu oksydacyjnego w związku z zachodzącymi podczas niej zmianami w układzie immunologicznym, co skutkuje zwiększeniem ilości ROS [10]. Uważa się, że łożysko jest głównym miejscem powstawania ROS podczas ciąży [11]. Stres oksydacyjny jest wyraźnie powiązany z T2DM, jednak dane dotyczące udziału stresu oksydacyjnego w GDM, chorobie o podobnej patofizjologii, są ograniczone [10]. Hiperglikemia może powodować stres oksydacyjny w łożysku [12].

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dotychczasowego stanu wiedzy na temat wpływu stresu oksydacyjnego na występowanie GDM, jej przebieg i odległe powikłania. Podjęto również próbę oceny implikacji klinicznych związanych ze stresem oksydacyjnym w GDM.

MATERIAŁ I METODYKA

Do analizy wykorzystano bazy danych PubMed, Scopus i Google Scholar. Do wyszukiwania artykułów użyto haseł: „gestational diabetes”, „gestational diabetes mellitus”, „oxidative stress”, „oxidative stress diabetes mellitus”. Po analizie tytułów i abstraktów wykluczono prace, które nie dotyczyły bezpośrednio GDM i stresu oksydacyjnego w ciąży. Wykluczono również badania opisujące wpływ stresu oksydacyjnego na cukrzycę w ciąży, bez uwzględnienia cukrzycy ciężarnych oraz artykuły opublikowane w językach innych niż polski lub angielski. Do analizy zostały włączone artykuły przeglądowe, metaanalizy, artykuły oryginalne i opisy przypadków (ryc. 1). W przeglądzie wykorzystano także oficjalne strony internetowe organizacji i stowarzyszeń medycznych.



Ryc. 1. Diagram przepływu selekcjonowanej literatury.
Fig. 1. Flow diagram of selected literature.

OMÓWIENIE

Stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny wynika z braku równowagi między prooksydantami (utleniaczami) i antyoksydantami (przeciwutleniaczami) w komórce. Prooksydanty to reaktywne formy tlenu (ROS), które mogą być wolnymi rodnikami lub nierodnikowymi pochodnymi tlenu [10,11]. Choć w biologii i medycynie ROS jest szeroko stosowanym terminem do opisywania reaktywnych form zawierających tlen, w literaturze istnieją również inne terminy, które obejmują reaktywne metabolity tlenu (*reactive oxygen metabolites* – ROM), reaktywne związki pośrednie tlenu (*reactive oxygen intermediates* – ROI) i rodniki tlenowe [13]. Do ROS można zaliczyć: anionorodnik ponadtlenkowy (O_2^-), rodnik wodoronadtlenkowy (HO_2^{\cdot}), rodnik hydroksylowy (HO^{\cdot}), nadtlenek wodoru (H_2O_2), tlen singletowy (1O_2), peroksydazę lipidową (LOOH), peroksydazę glutationową (*glutathione peroxidase* – GPx) i ozon (O_3) [14]. W tabeli I przedstawiono opisywane w literaturze reaktywne formy tlenu wraz ze wzorami.

Dowodzono, że u kobiet z GDM dochodzi do zwiększonej produkcji wolnych rodników, a prooksydanty powodują dysfunkcję śródbłonna z powodu zwiększonej produkcji cytotoksycznego stresu oksydacyjnego [11,15]. Źródłem ROS w komórce są mitochondria. Wykazano, że ekspresja białek związanych z dysfunkcją mitochondriów jest zwiększona u kobiet z GDM [16].

Tabela I. Reaktywne formy tlenu
Table I. Reactive oxygen species

Wzór	Pełna nazwa
wolne rodniki	
O_2^-	rodnik ponadtlenkowy
HO	rodnik hydroksylowy
1O_2	tlen singletowy
HOO	rodnik wodoronadtlenkowy
LOO	rodnik nadtlenkowy
LO	rodnik alkoksylowy
NO	tlenek azotu
reaktywne formy tlenu	
H_2O_2	nadtlenek wodoru
LOOH	wodoronadtlenek lipidowy
ClO-	jon podchlorynowy



Pomiar ROS

Z definicji ROS są wysoce reaktywne i dlatego trudno je zmierzyć w jakiegokolwiek próbie biologicznej, szczególnie zaś w łatwo dostępnych materiałach biologicznych, takich jak surowica czy osocze [17]. Pomiaru poszczególnych parametrów stresu oksydacyjnego można dokonać za pomocą bezpośredniego pomiaru poziomu ROS, wykrywania powstałych uszkodzeń oksydacyjnych biomolekuł (DNA, lipidów i białek) oraz określenia statusu antyoksydacyjnego (enzymatyczna aktywność antyoksydacyjna, nieenzymatyczna aktywność antyoksydacyjna lub całkowita pojemność antyoksydacyjna) [17]. Całkowita pojemność antyoksydacyjna (*total antioxidant capacity* – TAC) uwzględnia skumulowane działanie wszystkich przeciwutleniających obecnych w osoczu i płynach ustrojowych, zapewniając w ten sposób zintegrowany parametr mierzalnych przeciwutleniających. Całkowita pojemność antyoksydacyjna odnosi się do pełnego spektrum aktywności przeciwutleniającej wobec różnych reaktywnych rodników tlenowych/azotowych [18]. Całkowity status oksydacyjny (*total oxidant status* – TOS) i TAC mają większą wartość niż ocena jednej części tych układów i wykazują dobrą korelację z innymi markerami stresu oksydacyjnego [7]. Całkowita pojemność antyoksydacyjna jest metodą często używaną do oceny stanu antyoksydacyjnego próbek biologicznych i pozwala ocenić odpowiedź antyoksydacyjną przeciwko wolnym rodnikom wytwarzanym w danej chorobie [18].

Rozpoznanie GDM

Hiperglikemia wykryta po raz pierwszy w czasie ciąży może być sklasyfikowana jako cukrzyca w ciąży lub GDM [1]. Kryteria rozpoznania GDM na podstawie badania OGTT (*oral glucose tolerance test*) z użyciem 75 g glukozy obejmują:

- 1) glikemię na czczo 5,1–6,9 mmol/l (92–125 mg/dl),
- 2) glikemię w 1 h OGTT ≥ 10 mmol/l (180 mg/dl),
- 3) glikemię w 2 h OGTT 8,5–11,0 mmol/l (153–199 mg/dl).

Do ustalenia rozpoznania wystarczy spełnienie jednego z tych kryteriów [1].

Czynniki ryzyka GDM

Do czynników ryzyka GDM należą: ciąża po 35. roku życia, urodzenie dziecka o masie powyżej 4 kg lub z wadą rozwojową, zgon wewnątrzmaciczny w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze lub BMI > 27 kg/m² przed ciążą, wywiad rodzinny w kierunku T2DM, przebyta GDM, wielorództwo [1,2,5]. U kobiet z grupy wysokiego ryzyka zalecane jest jak najwcześniejsze wykonanie OGTT [19].

Etiopatogeneza GDM

Cukrzycą ciążową nazywa się nietolerancję węglowodanów, prowadzącą do hiperglikemii o różnym nasi-

leniu z początkiem lub pierwszym rozpoznaniem w czasie ciąży. Głównym czynnikiem patogennym w GDM może być nieprawidłowe wydzielanie insuliny [5]. Podczas ciąży fizjologicznej w metabolizmie glukozy dochodzi do zmian, które mają ułatwić zaopatrzenie w substancje odżywcze rozwijający się płód. Badania wskazują, że u zdrowych kobiet w trzecim tryestrze ciąży wrażliwość na insulinę spada o 56%, a endogenna produkcja glukozy zwiększa się o 30% [6,20]. U kobiet z prawidłową tolerancją glukozy komórki beta trzustki dostosowują się do zachodzących w organizmie zmian przez zwiększenie wytwarzania insuliny [6]. Dysfunkcja komórek beta trzustki może być spowodowana autoimmunologicznym zniszczeniem komórek beta w wyniku obecności we krwi przeciwciał przeciwko wysepkom i antygenom komórek beta. Podobny stan można zaobserwować w cukrzycy typu 1 [13]. Podejrzewa się, że na rozwój GDM może mieć wpływ reakcja zapalna i związana z nią zwiększona sekrecja cytokin [21].

Stres oksydacyjny w GDM

Badacze z Uniwersytetu w Melbourne przeprowadzili badania, których celem było zbadanie łożyskowego stresu oksydacyjnego u zdrowych kobiet w ciąży i kobiet z GDM [22]. Badana hipoteza zakładała, że stężenie markerów tkankowych stresu oksydacyjnego jest znacznie zwiększone w GDM w porównaniu z normalnymi tkankami łożyska. Mierzono aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (*superoxide dismutase* – SOD; zarówno SOD zawierającej miedź oraz cynk (CuZn-SOD), jak i SOD zawierającej mangan (Mn-SOD)) i GPx (n = 10). Aktywność SOD była podwyższona w łożyskach uzyskanych od kobiet z GDM (P < 0,04), podczas gdy nie było istotnej różnicy w aktywności GPx. Dane wykazują obecność stresu oksydacyjnego w łożysku kobiet z GDM. W badaniu tym wzrost stresu oksydacyjnego w GDM nie wydaje się wtórny do niedoboru systemów obronnych enzymów antyoksydacyjnych, ale może być spowodowany zaburzoną kontrolą glikemii.

Zaobserwowano, że łożysko w GDM charakteryzuje się zwiększoną ekspresją genów antyoksydacyjnych i jest mniej wrażliwe na egzogeny stres oksydacyjny niż tkanki uzyskane od zdrowych kobiet w ciąży. Może się to wiązać z mechanizmem ochronnym lub adaptacyjnym zapobiegającym wewnątrzmacicznym uszkodzeniom spowodowanym stresem oksydacyjnym, co sugeruje zwiększona ekspresja antyoksydantów w tkankach. Otrzymane dane potwierdzają hipotezę, że łożysko kobiet z GDM wykazuje zmniejszoną zdolność reagowania na stres oksydacyjny. Osłabiona odpowiedź łożyska kobiet z GDM na stres oksydacyjny może być konsekwencją zwiększonej ekspresji genów enzymów antyoksydacyjnych [23].

Ponadto wykazano, że u kobiet z GDM zwiększone jest stężenie nie tylko markerów stresu oksydacyjnego



(8-iso-prostaglandyna $F_2\alpha$), lecz także białek prozapalnych (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- α), natomiast obniżeniu ulega poziom cytokin przeciwzapalnych (*interleukin 10* – IL-10) [24]. Jednak poziomy tych biomarkerów we krwi pępowinowej były porównywalne w obu grupach, co sugeruje, że dobrze kontrolowana GDM prawdopodobnie nie wpływa na stan oksydacyjny płodu lub noworodka [24].

Substancje potencjalnie zmniejszające poziom stresu oksydacyjnego u kobiet z GDM

Ze względu na poważne implikacje kliniczne, jakie niesie za sobą GDM, intensywnie poszukiwane są substancje mogące obniżyć poziom markerów stresu oksydacyjnego u pacjentek z GDM. Tetrametylopirazyna to substancja hamująca stan zapalny indukowany hiperglukemią. Ponieważ oba te procesy są ściśle powiązane z GDM, tetrametylopirazyna jest badana z uwagi na możliwość zastosowania w leczeniu GDM. Badanie przeprowadzone na mysim modelu GDM wykazało zmniejszenie hiperglukemii, hiperinsulinemii, redukcję poziomu dialdehydu malonowego (*malondialdehyde* – MDA) oraz wzrost stężenia substancji o działaniu antyoksydacyjnym – SOD oraz GPx. Ponadto tetrametylopirazyna poprawiała profil lipidowy u ciężarnych myszy – zmniejszyła stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL), triacylogliceroli, natomiast zwiększyła stężenie lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) [25]. Z kolei astragalozyd IV (AS-IV) to substancja pozyskiwana z traganek błoniastego o udowodnionych właściwościach przeciwzapalnych, immunomodulujących i przeciwutleniających. Udowodniono pozytywny wpływ suplementacji AS-IV w mysim modelu GDM. Znacząco obniżał on u zwierząt hiperglukemię, insulinooporność, łóżyskowy poziom stresu oksydacyjnego, wydzielanie cytokin prozapalnych (w tym ekspresję genu IL-6), produkcję TNF- α , aktywację szlaku TLR4/NF- κ B (*toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B*) oraz glukoneogenezę wątrobową [26,27]. Wykazano również, że u ciężarnych z GDM poziom magnezu, cynku, wapnia i witaminy D jest istotnie niższy niż u zdrowych ciężarnych. W randomizowanym badaniu kontrolnym Jamilian i wsp. [28] udowodniono, że 6-tygodniowa równoczesna suplementacja magnezem, cynkiem, wapniem oraz witaminą D u kobiet z GDM prowadzi do istotnego zwiększenia stężenia antyoksydantów we krwi ($p = 0,02$), a także tendencji malejącej dotyczącej masy ciała noworodków oraz występowaniu makrosomii ($p = 0,08$) w porównaniu z grupą kontrolną. Suplementacja magnezem, cynkiem, wapniem i witaminą D spowodowała istotne zmniejszenie poziomu FPG (*fasting plasma glucose*; $p = 0,008$) i stężenia hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*; $p = 0,01$) w surowicy oraz stężenia MDA w osoczu ($p = 0,003$), a także znaczący wzrost poziomu TAC ($p = 0,01$) w porównaniu z pla-

cebo. Badanie to wykazało, że 6-tygodniowe jednoczesne podawanie magnezu, cynku, wapnia i witaminy D kobietom z GDM łagodziło stan zapalny i stres oksydacyjny poprzez zmniejszenie stężenia hs-CRP w surowicy, całkowitego stężenia azotynów w osoczu i MDA oraz wzrost poziomu TAC.

W randomizowanym badaniu kontrolnym Hajifaraji i wsp. [29] badano wpływ 8-tygodniowej suplementacji probiotykami (zawierającymi cztery szczepy bakterii: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*) na stężenie wybranych markerów w osoczu pacjentek z GDM. W porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano zmniejszenie stężenia CRP i TNF- α oraz zwiększenie stężenia MDA, reduktazy glutationowej i GPx. W porównaniu z grupą kontrolną stężenie IL-6 po suplementacji probiotykiem w grupie badanej uległo zmniejszeniu; nie zanotowano istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną.

Metaanaliza Okesene-Gafy i wsp. [30] wskazuje na niską jakość danych z badań oceniających znaczenie suplementacji probiotykami u kobiet z GDM, wskazując konieczność przeprowadzenia dobrze zaplanowanych badań klinicznych w celu oceny wpływu probiotyków na leczenie, jak również rokowanie ciężarnych oraz noworodków z cięż powikłanych GDM. Metaanaliza Chatzakisa i wsp. [31] potwierdziła przewagę suplementacji probiotykami, kwasami omega-3 i witaminą E jeśli chodzi o zwiększenie poziomu TAC osocza ciężarnych oraz przewagę suplementacji witaminą D, wapniem, kwasami omega-3, witaminą E, cynkiem oraz probiotykami jeśli chodzi o zmniejszenie stężenia MDA (markera stresu oksydacyjnego) w porównaniu z brakiem interwencji lub placebo. Metaanaliza obejmowała 16 badań z łącznym udziałem 1173 ciężarnych z rozpoznaniem GDM. Przeprowadzono metaanalizę sieciową randomizowanych badań kontrolnych, porównując zmiany w TAC i zmiany stężenia MDA po różnych interwencjach terapeutycznych z suplementami diety u ciężarnych z GDM.

Implikacje kliniczne związane ze stresem oksydacyjnym w GDM

Badanie Zhou i wsp. [32] wykazało, że noworodki urodzone z cięż powikłanych GDM mają istotnie wyższe TOS, TAC oraz stężenie MDA w surowicy. Udowodniono, że w GDM stężenie MDA negatywnie koreluje z masą ciała pacjentek sprzed ciąży, podczas gdy poziom SOD jest pozytywnie związany z masą noworodków oraz porodem przedwczesnym [33]. Wysoki poziom stresu oksydacyjnego u ciężarnych z GDM może się także wiązać z większym ryzykiem zaburzeń funkcji lewej komory u płodów [34]. Ponadto wykazano, że wysoki poziom MDA i niski SOD, glutationu oraz aktywności antyoksydacyjnej osocza to niezależne czynniki ryzyka powikłań w czasie ciąży [35]. W GDM poziom markerów stresu oksydacyjnego może także



dotąd korelować z poziomem adipokiny we krwi ciężarnych, natomiast ujemnie ze wskaźnikiem HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) i masą urodzeniową noworodków [36]. Inne badania sugerują natomiast, że poziom markerów stresu oksydacyjnego nie jest związany ze zwiększeniem ryzyka komplikacji okołoporodowych u matki oraz noworodka, jak również odległych powikłań [24].

PODSUMOWANIE

Przegląd badań wykazał, że u kobiet z hiperglikemią wykrytą w trakcie ciąży występuje większe ryzyko powikłań ciążowych, takich jak makrosomia płodu czy stan przedrzucawkowy. Leczenie GDM w skuteczny sposób zmniejsza ryzyko dystocji barkowej, makrosomii płodu, stanu przedrzucawkowego oraz nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą.

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie i patofizjologii GDM. Istnieją dowody wskazujące

na jego udział w inicjacji oraz progresji tego zaburzenia. Czynniki, które prowadzą do produkcji ROS, powinny być dalej badane, mogą też być wykorzystane jako potencjalne biomarkery do wczesnego wykrywania stresu oksydacyjnego w ciąży ze względu na potwierdzone w wielu badaniach istotne zwiększenie ich poziomu u ciężarnych z GDM. Wczesna diagnostyka GDM z użyciem markerów stresu oksydacyjnego może znacząco przyczynić się do ograniczenia powikłań ciążowych związanych z tą jednostką chorobową.

Dalsze badania oceniające mechanizmy, które łączą stres oksydacyjny z występowaniem GDM, są konieczne dla lepszego zrozumienia tego zaburzenia, a także opracowania nowych strategii profilaktycznych i terapeutycznych. Ważne, aby zdać sobie sprawę, że stres oksydacyjny jest zjawiskiem złożonym, przez co trudnym do scharakteryzowania. Sprawdzenie dokładnych zależności między poziomem poszczególnych parametrów stresu oksydacyjnego we krwi pacjentek ciężarnych może służyć określeniu ryzyka GDM, co w konsekwencji pozwoliłoby ograniczyć odległe skutki choroby.

Author's contribution

Study design – K. Stopińska

Data collection – K. Stopińska, A. Marzec

Manuscript preparation – K. Stopińska, A. Marzec

Literature research – K. Stopińska, A. Marzec

Final approval of the version to be published – K. Stopińska, A. Marzec

PIŚMIENNICTWO

1. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 103(3): 341–363, doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012.
2. Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *Int. J. Womens Health* 2016; 8: 519–527, doi: 10.2147/IJWH.S102117.
3. Farrar D., Fairley L., Santorelli G., Tuffnell D., Sheldon T.A., Wright J. i wsp. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(10): 795–804, doi: 10.1016/S2213-8587(15)00255-7.
4. Hartling L., Dryden D.M., Guthrie A., Muise M., Vandermeer B., Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159(2): 123–129, doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661.
5. Tamás G., Kerényi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S400–411, doi: 10.1055/s-2001-18598.
6. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Roman N.M., Amini S.B., Sims E.A. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165(6 Pt 1): 1667–1672, doi: 10.1016/0002-9378(91)90012-G.
7. Dundaroz R., Erenberk U., Turel O., Demir A.D., Ozkaya E., Erel O. Oxidative and antioxidative status of children with acute bronchiolitis. *J. Pediatr. (Rio J)* 2013; 89(4): 407–411, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.001.
8. Preiser J.C. Oxidative stress. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2012; 36(2): 147–154, doi: 10.1177/0148607111434963.
9. Hussain T., Murtaza G., Metwally E., Kalhor D.H., Kalhor M.S., Rahu B.A. i wsp. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021: 9962860, doi: 10.1155/2021/9962860.
10. Phoswa W.N., Khaliq O.P. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5581570, doi: 10.1155/2021/5581570.
11. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(3): 287–299, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
12. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(5): doi: 10.3390/ijms19051496.
13. Buchanan T.A., Xiang A.H. Gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(3): 485–491, doi: 10.1172/JCI24531.
14. Li R., Jia Z., Trush M.A. Defining ROS in biology and medicine. *React. Oxyg. Species (Apex)* 2016; 1(1): 9–21, doi: 10.20455/ros.2016.803.
15. Nita M., Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 3164734, doi: 10.1155/2016/3164734.
16. Huang T.T., Sun W.J., Liu H.Y., Ma H.L., Cui B.X. p66Shc-mediated oxidative stress is involved in gestational diabetes mellitus. *World J. Diabetes* 2021; 12(11): 1894–1907, doi: 10.4239/wjcd.v12.i11.1894.
17. Stephens J.W., Khanolkar M.P., Bain S.C. The biological relevance and measurement of plasma markers of oxidative stress in diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 202(2): 321–329, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.006.
18. Rubio C.P., Hernández-Ruiz J., Martínez-Subiela S., Tvarijonavicute A., Ceron J.J. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC Vet. Res.* 2016; 12(1): 166, doi: 10.1186/s12917-016-0792-7.
19. Johns E.C., Denison F.C., Norman J.E., Reynolds R.M. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(11): 743–754, doi: 10.1016/j.tem.2018.09.004.
20. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Wolfe R.R., Calles J., Roman N.M., Amini S.B., Sims E.A. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects



- and women with gestational diabetes. *Am. J. Physiol.* 1993; 264(1 Pt 1): E60–67, doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.1.E60.
21. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013; 2013: 139239, doi: 10.1155/2013/139239.
22. Coughlan M.T., Vervaat P.P., Permezel M., Georgiou H.M., Rice G.E. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2004; 25(1): 78–84, doi: 10.1016/S0143-4004(03)00183-8.
23. Lappas M., Mitton A., Permezel M. In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J. Endocrinol.* 2010; 204(1): 75–84, doi: 10.1677/JOE-09-0321.
24. Rueangdetnarong H., Sekararithi R., Jaiwongkam T., Kumfu S., Chattipakorn N., Tongsong T., Jatavan P. Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: cohort study. *Endocr. Connect.* 2018; 7(5): 681–687, doi: 10.1530/EC-18-0093.
25. Jiao Y., Zhang S., Zhang J., Du J. Tetramethylpyrazine attenuates placental oxidative stress, inflammatory responses and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of gestational diabetes mellitus. *Arch. Pharm. Res.* 2019; 42(12): 1092–1100, doi: 10.1007/s12272-019-01197-y.
26. Zhang R., Xing B., Zhao J., Zhang X., Zhou L., Yang S. i wsp. Astragaloside IV relieves gestational diabetes mellitus in genetic mice through reducing hepatic gluconeogenesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 98(7): 466–472, doi: 10.1139/cjpp-2019-0548.
27. Zhou L., Zhang R., Yang S., Zhang Y., Shi D. Astragaloside IV alleviates placental oxidative stress and inflammation in GDM mice. *Endocr. Connect.* 2020; 9(9): 939–945, doi: 10.1530/EC-20-0295.
28. Jamilian M., Mirhosseini N., Eslahi M., Bahmani F., Shokrpour M., Chamani M., Asemi Z. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 107, doi: 10.1186/s12884-019-2258-y.
29. Hajifaraji M., Jahanjou F., Abbasalizadeh F., Aghamohammadzadeh N., Abbasi M.M., Dolatkah N. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2018; 27(3): 581–591, doi: 10.6133/apjcn.082017.03.
30. Okesene-Gafa K.A., Moore A.E., Jordan V., McCowan L., Crowther C.A. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 6(6): CD012970, doi: 10.1002/14651858.CD012970.pub2.
31. Chatzakis C., Sotiriadis A., Tsakmaki E., Papagianni M., Paltoglou G., Dinas K., Mastorakos G. The effect of dietary supplements on oxidative stress in pregnant women with gestational diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Nutrients* 2021; 13(7): 2284, doi: 10.3390/nu13072284.
32. Zhou M., Liu X.H., Liu Q.Q., Chen M., Bai H., Jiang C.Y. i wsp. Lactonase activity and status of paraoxonase 1 and oxidative stress in neonates of women with gestational diabetes mellitus. *Pediatr. Res.* 2021; 89(5): 1192–1199, doi: 10.1038/s41390-020-1023-2.
33. Zhang C., Yang Y., Chen R., Wei Y., Feng Y., Zheng W. i wsp. Aberrant expression of oxidative stress related proteins affects the pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus patients. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11(1): 269–279.
34. Jatavan P., Lerthiranwong T., Sekararithi R., Jaiwongkam T., Kumfu S., Chattipakorn N., Tongsong T. The correlation of fetal cardiac function with gestational diabetes mellitus (GDM) and oxidative stress levels. *J. Perinat. Med.* 2020; 48(5): 471–476, doi: 10.1515/jpm-2019-0457.
35. Ma H., Qiao Z., Li N., Zhao Y., Zhang S. The relationship between changes in vitamin A, vitamin E, and oxidative stress levels, and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10(6): 6630–6636, doi: 10.21037/apm-21-1036.
36. Shang M., Dong X., Hou L. Correlation of adipokines and markers of oxidative stress in women with gestational diabetes mellitus and their newborns. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(4): 637–646, doi: 10.1111/jog.13586