

Korzyści kliniczne stosowania suplementów diety w ciąży w świetle *Evidence Based Medicine*

The clinical benefits of using dietary supplements during pregnancy in view of the *Evidence Based Medicine*

© GinPolMedProject 3 (25) 2012

Artykuł poglądowy/Review article

TOMASZ PASZKOWSKI

III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

III Katedra i Klinika Ginekologii, ASPSK-4

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel. +4881 7244848; fax +4881 7244847

e-mail: tompasz.paszkowski@am.lublin.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3907/4893

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 52

Received: 24.07.2012

Accepted: 28.08.2012

Published: 15.09.2012

Streszczenie

Suplementy diety są najczęściej stosowanymi (z lub bez ordynacji położnika) przez nasze ciężarne pacjentki preparatami. Niektóre suplementy diety (kwas foliowy, wit. D3, DHA, probiotyki doustne, żurawina, jod) posiadają twarde dowody lub mocne przesłanki naukowe przemawiające za ich skutecznością w prewencji poważnych powikłań położniczych. W świetle Evidence Based Medicine, należy stosować takie suplementy diety u ciężarnych, których skład i dawka daje szansę na uzyskanie maksymalnej korzyści klinicznej.

Słowa kluczowe: suplementy diety, ciąża, Evidence Based Medicine

Summary

Dietary supplements (DS) are the most commonly used (with or without the obstetrician's recommendation) formulations by pregnant women. This paper reviews possible clinical benefits of the use of such DS as folic acid, vitamin D, DHA, probiotics, iodine and cranberry during pregnancy. According to the Evidence Based Medicine, pregnant women should be advised to use only selected DS in proper doses to achieve certain clinical benefits

Key words: nutritional supplements, pregnancy, Evidence Based Medicine

Suplementy diety są najczęściej stosowanymi (z lub bez ordynacji położnika) przez nasze ciężarne pacjentki preparatami. Większość pacjentek i lekarzy prowadzących ciężę przyjmuje za aksjomat konieczność wdrożenia suplementacji za pomocą preparatów wielowitaminowych po zajściu w ciążę. W rezultacie takiej praktyki, niesłychanie rozwija się intratny segment przemysłu farmaceutycznego w postaci suplementów diety dla kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Niezależnie od nawyków i presji marketingowej ze strony producentów, decyzje jakiej pacjentce kiedy i jakie suplementy diety rekomendować należy podejmować w oparciu o kryteria racjonalne, najlepiej sięgając do wniosków płynących z *Evidence Based Medicine*.

Literatura przedmiotu nie dostarcza jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy rutynowe stosowanie preparatów mineralno-witaminowych w ciąży przynosi jakiegokolwiek korzyści kliniczne. Istnieją prace, które dowodzą wręcz tezy odwrotnej. Badając niespełna 1300 kobiet w ciąży (wiek 18-45 lat, ciąża niskiego ryzyka) stwierdzono, że codzienne przyjmowanie jakichkolwiek preparatów multiwitaminowo-mineralnych podczas trwania ciąży było związane z niższą masą urodzeniową dziecka. Podczas III trymestru wręcz 3-krotnie zwiększyło się ryzyko przedwczesnego porodu u kobiet stosujących w tym czasie preparaty multiwitaminowo-mineralne, szczególnie u pierwiastek [1]. Wytłumaczeniem tych zaskakujących wyników może być tzw. teoria programowania żywieniowego, w myśl której płód przystosowuje się w odpowiedzi na serię bodźców wysyłanych przez matkę (np. podaż składników odżywczych) i na tej podstawie przewiduje środowisko, w którym będzie funkcjonować. Zaburzenie pomiędzy przewidywanym a obecnym środowiskiem może skutkować zaburzeniami metabolicznymi [2].

W innym badaniu obejmującym ogromną populację (*Danish National Birth Cohort*; n=32 897) oceniono związek pomiędzy stosowaniem „multiwitamin” w okresie okołokoncepcyjnym a ryzykiem hypotrofii (SGA) oraz porodu przedwczesnego (PP). U kobiet z prawidłowym BMI stosujących preparaty wielowitaminowe zaobserwowano mniejsze ryzyko zarówno PP (HR: 0.84; 95% CI: 0.73, 0.95) jak i SGA (HR: 0.83; 95% CI: 0.73, 0.95). W badaniu tym jednak stwierdzono brak związku między stosowaniem „multiwitamin” a PP i SGA u kobiet otyłych [3].

Jedynym suplementem diety, korzyści ze stosowania którego w położnictwie zostały udowodnione ponad wszelką wątpliwość jest kwas foliowy (KF). Dowodów takich (na poziomie IA) dostarcza między innymi opublikowana w 2010 roku w Bazie Cochrane metaanaliza wszystkich randomizowanych badań dotyczących tego problemu [4]. Metaanaliza ta obejmowała 6105 kobiet, w tym 1949 z wywiadem obciążonym urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej (WCN) i 4156 bez takiego obciążenia wywiadu. Wnioski z tej metaanalizy są następujące: wśród kobiet otrzymujących KF (sam lub w kombinacji wielowitaminowej)

Dietary supplements are preparations that pregnant women use most frequently, with or without recommendation from the obstetrician. The majority of female patients and prenatal care practitioners consider it necessary to implement the supplementation with multivitamin preparations after becoming pregnant. Such a practice results in a remarkable growth of business associated with the dietary supplements for pregnant and breastfeeding women, which is a very profitable section of the pharmaceutical industry. Regardless of the habitual practice and the marketing pressure from the manufacturers, decisions on the selection of dietary supplements for specific patients and the recommended period of use ought to be made on the basis of rational criteria, preferably by adopting conclusions drawn from *Evidence Based Medicine*.

The literature of the subject does not provide a straightforward answer to the question of whether the habitual use of mineral and vitamin preparations during pregnancy produces any clinical benefits. In fact, there are studies proving even the opposite view. The research conducted on nearly 1300 pregnant women (aged 18-45, with low risk pregnancies) revealed that the daily use of any mineral and vitamin preparations during pregnancy was coincident with the newborn's lower birth weight. The surprising results can be explained by the so-called nutritional programming theory, based on the concept of the foetus' adaptation in response to a series of stimuli produced by the mother (e.g. the supply of nutrients) and using this information as a basis to predict the environment to function in. The incompatibility between the environment predicted and the present environment may result in metabolic disorders [2].

Another study, involving a huge population (*Danish National Birth Cohort*; n=32 897), was conducted to assess the relationship between the use of “multivitamins” around the conception period and the risk of hypertrophy (SGA) and premature delivery (PD). A lower risk of both PD (HR: 0.84; 95% CI: 0.73, 0.95) and SGA (HR: 0.83; 95% CI: 0.73, 0.95) was observed in women with the correct BMI who used multivitamin preparations. However, no relationship was observed in the study between the use of “multivitamins” and the PD and SGA values in obese women [3].

Folic acid (FA) is the only dietary supplement whose benefits in obstetrics have been proven beyond any doubt. Such proofs (at IA level) are provided, among other things, by the metaanalysis of all randomised studies of this issue, published in 2010 in the Cochrane Database [4]. The metaanalysis involved 6105 women, of whom 1949 had a history of delivering a child with the neural tube defect (FA) and 4156 did not have such a history. The metaanalysis resulted in the following conclusions: the risk of NTD is reduced by 72% among women supplied with FA (alone or in multivitamin combinations). The supplementation with FA reduces the risk of another delivery of a NTD child

ryzyko WCN ulega redukcji o 72%. Suplementacja za pomocą KF zmniejsza ryzyko ponownego urodzenia dziecka z WCN o 68%. Niestety pomimo tak „twardych“ dowodów na skuteczność kwasu foliowego w prewencji WCN ciągle zbyt wiele kobiet w naszym kraju nie otrzymuje tej suplementacji we właściwy sposób. Opierając się na doniesieniu z roku 2009 dotyczącym Wielkopolski, zaledwie 23,6% kobiet przyjmuje kwas foliowy przed pierwszą ciążą. Pomimo tego, że 35% kobiet ma zalecone przyjmowanie kwasu foliowego przed ciążą, jedynie 12% z nich przyjmuje rekomendowaną dawkę [5].

Poza kwasem foliowym, zaledwie kilka suplementów diety posiada twarde dowody lub wiarygodne przesłanki przemawiające za celowością ich stosowania w ciąży/połogu albo w całości populacji albo w określonych sytuacjach klinicznych. Są to doustne probiotyki, jod, preparaty na bazie żurawiny, kwasy omega-3, a szczególnie DHA oraz witamina D3.

PROBIOTYKI DOUSTNE

W okresie ciąży ilość pałeczek kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus* spada, co wiąże się z relatywnie częstym wzrostem pH wydzieliny pochwy [6]. Ilość bakterii probiotycznych jest najniższa na początku ciąży i wzrasta wraz z czasem jej trwania. Wykazano, że dominacja w pochwie w pierwszym trymestrze ciąży szczepów z rodzaju *Lactobacillus* zdolnych do produkcji nadtlenu wodoru, pięciokrotnie zmniejsza ryzyko zasiedlenia pochwy patologiczną florą bakteryjną w III trymestrze [7].

Jednymi z najczęściej stosowanych w praktyce położniczej suplementów diety są probiotyki doustne. Zaletą zastosowania doustnej drogi podawania probiotyku jest kolonizacja odbytu i pochwy czyli podwójna osłona, która obejmuje zarówno układ pokarmowy (ważne zwłaszcza przy doustnej antybiotykoterapii i nawracających zakażeniach) jak i pochwę. Takie rozwiązanie zapewnia długotrwałe działanie i blokadę migracji patogenów z odbytu (szczególnie *Candida spp.*), co istotne jest zwłaszcza w zapobieganiu nawrotom infekcji. Kolejną zaletą doustnej formy podania probiotyku są większy komfort stosowania i możliwość zastosowania terapii w trakcie miesiączki [8].

Najważniejsze potencjalne korzyści zastosowania probiotyków doustnych w praktyce położniczej obejmują [9]:

- wspomaganie i utrwalenie efektów leczenia zakażeń pochwy
- zapobieganie szkodom jatrogennym antybiotykoterapii
- prewencję porodu przedwczesnego

Zastosowanie probiotyków w przypadkach zakażeń pochwy obejmuje takie cele kliniczne jak [10]:

- leczenie
- wspomaganie leczenia
- utrwalenie efektów leczenia
- profilaktyka nawrotów

by 68%. Unfortunately, despite this “hard“ evidence supporting the effectiveness of folic acid in NTD prevention there are still many women in Poland without the proper supply of this supplementation. According to a 2009 report from Wielkopolska (the Greater Poland) province, as few as 23.6% of women took folic acid prior to their first pregnancy. In spite of the recommendation that 35% of women ought to take folic prior to pregnancy, only 12% of them took the recommended dose [5].

Apart from the folic acid, there are only a few more dietary supplements supported by hard evidence or at least credible assumptions as effective and purposeful to use during pregnancy/conception, either by the entire population or in specific clinical situations. Among these are oral probiotics, iodine, cranberry preparations, omega-3 acids, and DHA and vitamin D3 in particular.

ORAL PROBIOTICS

The number of lactic acid bacilli of *Lactobacillus* type decreases during pregnancy, which is associated with a relatively frequent increase in the pH of vaginal discharge [6]. The number of probiotic bacteria is lowest at the start of pregnancy period and rises along with its duration. It has been shown that the dominance of *Lactobacillus* strains in the vagina in the first pregnancy trimester, able to produce hydrogen peroxide, reduces five times the risk of settling the vagina by pathological bacterial flora in the third trimester [7].

Oral probiotics are among dietary supplements used most frequently in the practice of obstetrics. The oral way of supplying a probiotic has a beneficial effect through the colonization of both the anus and the vagina. As a result, double protection is provided, involving both the digestive system (which is of particular importance in the case of oral antibiotic treatment and recurring infections) and the vagina. Such a solution ensures a long-term effect by blocking the migration of pathogens from the anus (especially of *Candida spp.*), which is particularly significant in preventing recurrent infections. A more comfortable application and the possibility of using the therapy during menstruation period are among other advantages of probiotic's oral application [8].

The main potential benefits of using oral probiotics in obstetrics include the following [9]:

- enhancement and retention of the effects of vaginal infection treatment;
- prevention of iatrogenic damage following antibiotic treatment;
- premature birth prevention;

The use of probiotics in the case of vaginal infections involves the following clinical objectives [10]:

- treatment;
- treatment enhancement;
- retention of treatment effects;
- recurrence prevention.

O ile za celowością stosowania profilaktycznego probiotyków w ginekologii i położnictwie przemawiają wyniki licznych badań, skuteczność leczenia zakażeń pochwy wyłącznie probiotykami pozostaje kontrowersyjna i oczekuje na potwierdzenie w badaniach o wysokim poziomie wiarygodności dowodu.

Liczne doniesienia w literaturze przedmiotu pozwalają sądzić, że probiotyki odgrywają istotną rolę w zapobieganiu infekcjom w obrębie układu moczowo-płciowego i wspomaganiu leczenia tych zakażeń [9,10]. Badania kliniczne sugerują, że stosowanie probiotyków doustnie jak i dopochwowo może być skuteczne w profilaktyce nawrotów i wspomaganiu leczenia asymptomaticznej oraz objawowej *Bacterial Vaginosis (BV)*. Dostępne badania sugerują także, że stosowanie szczepów *Lactobacilli* doustnie oraz dopochwowo zmniejsza ryzyko nawracających zakażeń grzybiczych oraz BV. Wykazano również korzystny wpływ dopochwowej i doustnej terapii probiotykami na zmniejszenie częstości zakażeń układu moczowego [8]. Istnieją dowody na to, że stosowanie w leczeniu BV łącznie antybiotyku (metronidazol lub klindamycyna) z probiotykiem zwiększa skuteczność i trwałość terapii [11, 12, 13]. W literaturze przedmiotu brakuje jednak badań, które potwierdzałyby powyższe spostrzeżenia w populacji kobiet ciężarnych i podczas porodu.

Pirotta i w wsp. [14] badając 235 kobiet leczonych antybiotykiem o szerokim spektrum działania, zaobserwowali, że u 23% spośród nich dochodzi do rozwoju drożdżycy pochwy. Z kolei Samet i wsp. [15] stwierdzili objawy w postaci świądu lub/i pieczenia pochwy/sromu aż u 64% kobiet po antybiotykoterapii. Ci sami autorzy badając wpływ antybiotykoterapii na florę pochwy stwierdzili, że stosowanie antybiotyku radykalnie wpływa na zmniejszenie obecności bakterii *Lactobacillus* w pochwie co zwiększa wysoce znamienne ryzyko pojawienia się w tym ekosystemie drobnoustrojów potencjalnie chorobotwórczych, takich jak *E. coli* czy *C. albicans*.

Teza, iż stosowanie probiotyków u kobiet w ciąży poddawanych szerokospektralnej antybiotykoterapii zapobiega rozwinięciu się u nich drożdżycy pochwy/sromu oczekuje na popracie "twardymi" dowodami pochodzącymi z badań randomizowanych i kontrolowanych za pomocą placebo. Przesłanki za celowością takiego postępowania są jednak na tyle przekonujące, że praktyka stosowania probiotyków w takich przypadkach jest wśród ginekologów na całym świecie powszechna.

Od wielu lat trwają badania służące wiarygodnej weryfikacji hipotezy, że podając probiotyki można zmniejszyć ryzyko porodu przedwczesnego (PP). W oparciu o badania eksperymentalne można zdefiniować następujące potencjalne mechanizmy składające się na potencjał probiotyków w odniesieniu do prewencji przedwczesnego zakończenia ciąży [16,17]:

- poprzez produkcję kwasu mlekowego i wzrost pH *Lactobacillus* hamuje wzrost drobnoustrojów choro-

As long as the findings of numerous studies support the purposefulness of probiotic prevention in gynaecology and obstetrics, the effectiveness of vaginal infection treatment based exclusively on probiotics remains a controversial issue and it needs confirmation in studies representing a high level of evidence credibility.

Numerous reports presented in the literature of the subject allow the assumption that probiotics play a significant role in preventing infections within the genito-urinary system and enhancing the treatment of these infections [9,10]. The clinical trials suggest possible effectiveness of both the oral and intravaginal use of probiotics in recurrence prevention and the enhancement of treatment of asymptomatic and symptomatic *Bacterial Vaginosis (BV)*. The trials available also indicate a lower risk of recurrent fungal infections and BV in the case of using *Lactobacilli* strains orally or intravaginally. The studies also revealed a positive effect of the application of oral and intravaginal probiotic therapy on reducing the frequency of urinary system infections [8]. There is evidence supporting the increased effectiveness and durability of therapy in the case of a combined use of antibiotic (metronidazole or clindamycin) and probiotic in BV treatment [11-13]. However, the literature of the subject still lacks sufficient research to confirm the above observations in the population of pregnant women and women in childbirth.

Pirotta et al. [14] examined 235 women treated with a broad-spectrum antibiotic and observed the development of vaginal thrush in 23% of this population. In turn, Samet et al. [15] recognised the symptoms of vaginal/vulvar itching and/or smarting in as many as 64% of women having undergone antibiotic treatment. The same authors examined the influence of antibiotic treatment on the vaginal bacterial flora and observed that the use of antibiotic contributes to a critical reduction of *Lactobacillus* bacteria in the vagina. This, in turn, produces a substantially higher risk of appearance of potentially pathogenic microorganisms in this ecosystem, such as *E. coli* or *C. albicans*.

The use of probiotics in pregnant women subject to broad-spectrum antibiotic therapy is believed to prevent them from the development of vaginal thrush. Such a statement, however, needs to be supported by "hard" evidence produced by randomised and placebo-controlled trials. In spite of this, gynaecologists around the world believe there are strong premises justifying the above procedure and recommend the application of probiotics as a common practice in the treatment of such cases.

Trials have been conducted for many years, aimed at producing a credible verification of a hypothesis that the application of probiotics may reduce the risk of premature delivery (PD). Experimental studies were used as a basis for defining the following potential mechanisms that constitute the effectiveness of probiotics in relation to premature birth prevention [16,17]:

botwórczych a dzięki właściwości tworzenia biofilmu na nabłonku pochwy wpływa na utrzymanie fizjologicznej mikroflory pochwy

- *Lactobacillus* uwalniając białka wiążące kolagen uniemożliwia kolonizację nabłonka pochwy mikroorganizmom patogennym, ponadto poprzez produkcję nadtlenu wodoru i bakteriocyn hamuje rozwój tychże organizmów.
- *Lactobacillus* poprzez modulację stężenia IL-10 oraz TGF- β wpływa na stężenia syntazy NO, oraz hamuje degradujące kolagen działanie metaloproteinaz MMP-2 oraz MMP-9.
- doustna podaż probiotyku zwiększa stężenie wydzielniczej IgA i wpływa na produkcję skoniugowanego kwasu linolowego, który może hamować syntezę prostaglandyn.

Nieobecność w pochwie bakterii z rodzaju *Lactobacillus* a szczególnie szczepów wytwarzających nadtlenek wodoru w I trymestrze ciąży okazuje się być bardzo istotnym czynnikiem ryzyka PP [18]. W takich przypadkach ryzyko porodu przed ukończeniem 35 tygodnia ciąży wzrasta ponad sześciokrotnie. Kraus-Silva i wsp. w niedawno opublikowanej pracy wykazali, że stosowanie doustnego probiotyku u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego ale bez PP w wywiadzie, skutkuje bliskim znamienności statystycznej, 33-procentowym zmniejszeniem ryzyka porodu przed ukończeniem 34 tygodnia ciąży [19]. W badaniu tym 644 ciężarne przed 20 HBD z pH \geq 4,5 i skalą Nugenta >3 były randomizowane do grup otrzymujących doustnie probiotyk zawierający szczepy *Lactobacillus sp.* lub placebo do 24-26 HBD. Wyniki tego badania są szeroko komentowane, bo jakkolwiek zabrakło siły statystycznej do postawienia „kropki nad i”, to jednak redukcja ryzyka PP o jedną trzecią skłania do rozważenia w przypadkach kiedy istnieją związany z infekcją pochwy czynniki ryzyka PP zastosowanie prewencyjne probiotyków. Bardziej jednoznaczne są wyniki najnowszego randomizowanego badania dotyczącego prewencji PP przy użyciu probiotyków [6]. Populację badaną stanowiło 60 ciężarnych kobiet z grupy niskiego ryzyka PP, które zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących lub nie dopochwowo probiotyk (1xtyg. przez 12 tygodni). U kobiet otrzymujących probiotyk znamienne częściej aniżeli w grupie kontrolnej:

- zmniejszono obecność patogenów w pochwie/szyjce macicy
- podwyższono pH pochwy
- zmniejszono obecność złowonnej wydzieliny pochwowej
- zmniejszono ryzyko niekorzystnych zmian szyjki macicy (skrócenie szyjki i rozwarcie ujścia zewnętrznego).

Jakkolwiek wyniki tego badania można w pewnym sensie interpolować na populację leczoną probiotykiem doustnym, skuteczność tego ostatniego w prewencji PP

- *Lactobacillus* inhibits the growth of pathogenic microorganisms by the production of lactic acid and the increase in pH, as well as allowing the preservation of the physiological vaginal micro flora due to its properties of forming a biofilm on vaginal epithelia;
- By releasing the collagen proteins, *Lactobacillus* prevents the colonization of vaginal epithelia by pathogenic microorganisms; moreover it also inhibits the development of these organisms on the way of producing hydrogen peroxide and bacteriocins;
- *Lactobacillus* has an effect on the concentrations of NO synthase through the modulation of IL-10 and TGF- β concentration, and inhibits the degrading effects of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinases on collagen;
- the oral application of probiotics increases the concentration of secretory IgA and affects the production of conjugated linoleic acid that may inhibit the prostaglandin synthesis.

The absence of the *Lactobacillus* bacteria in the vagina in the first pregnancy trimester, particularly of the strains responsible for the production of hydrogen peroxide, proves to be a very significant risk factor for PD [18]. In such cases there is a six-fold increase in the risk of delivery before 35 completed weeks of pregnancy. In their recently published study, Kraus-Silva et al. have shown that the application of oral probiotics in women with a higher risk of premature delivery, but without PD in their history, results in reducing the risk of delivery before 34 completed weeks of pregnancy by 33 per cent, which was close to being statistically significant [19]. The study involved 644 pregnant women before 20 HBD with pH \geq 4,5 and the Nugent score >3 . The participants were randomised to groups receiving an oral probiotic with *Lactobacillus sp.* strains or placebo until 24-26 HBD. Even though the statistical power was not fully achieved, the findings of the trial are widely discussed as the reduction of PD risk by one-third prompts considerations on the preventive use of probiotics in the cases burdened with PD risk factors associated with vaginal infections. The findings of the latest randomised trial, regarding the application of probiotics for PD prevention, are more unequivocal [6]. The survey involved a population of 60 pregnant women from the group of low PD risk. They were randomised to groups receiving or not receiving a probiotic intravaginally (once a week for 12 weeks). When compared to the control group, the following findings occurred much more frequently in women receiving the probiotic:

- the presence of pathogens was reduced in the vagina/cervix;
- the vaginal pH value was increased;
- the presence of the odorous vaginal discharge was reduced;
- the risk of adverse cervical changes was reduced (shortening the cervical length and opening of the outer outlet).

pozostaje do udowodnienia badaniami o wysokim poziomie wiarygodności wyników.

Ogromnie ważną dla osiągnięcia spodziewanych korzyści klinicznych z zastosowania probiotyków jest odpowiedni dobór preparatu. W raporcie Zespołu Ekspertów FAO i WHO znalazło się bardzo ważne dla klinicyстів zdanie: „Istnieją dowody, iż określone szczepy probiotyków są bezpieczne do stosowania u ludzi i że ich stosowanie niesie korzyści dla zdrowia gospodarza, jednak korzyści te nie mogą być ekstrapolowane na inne szczepy bez przeprowadzenia odpowiednich badań” [20].

W świetle obecnego stanu wiedzy, przy wyborze doustnego probiotyku ginekologicznego należy kierować się następującymi kryteriami zdefiniowanymi przez FAO i WHO:

- udowodniona kolonizacja pochwy i układu pokarmowego
- efekty potwierdzone badaniami obejmującymi istotne klinicznie punkty końcowe
- działanie antagonistyczne wobec bakterii patogennych
- silna adhezja do nabłonka pochwy
- potwierdzona redukcja adhezji patogenów do nabłonka pochwy i jelit
- dokładna identyfikacja szczepów
- oporność na antybiotyki swoistą dla danego gatunku
- oporność na działanie soku żołądkowego i soli żółci
- zastosowanie w preparacie co najmniej 2 szczepów stwierdzanych w fizjologicznym ekosystemie pochwy w populacji, w której ma być zastosowany.

W odniesieniu do ostatniego z w/w kryteriów istotne znaczenie ma fakt, iż w mikroflorze pochwy Polek wykazano przewagę takich gatunków *Lactobacillus* jak: *L. acidophilus* (35%), w tym *L. gasseri*, *L. fermentum* (30%) oraz *L. plantarum* (30%). Natomiast pozostałe gatunki takie jak jest *L. delbrueckii* i *L. rhamnosus* stanowią tylko 5% całej biocenozy pochwy w populacji polskiej. W populacji Polek stwierdzono ponadto małe ilości pałeczek *L. casei* [21, 22, 23].

Jak wynika z badań przeprowadzonych przez Antonio i wsp. [2009], bakterie probiotyczne *Lactobacillus* „obcego szczepu” nie są w stanie kolonizować nabłonka pochwy na stałe i po zaprzestaniu ich stosowania są z organizmu usuwane.

Niewiele jest szczepów z rodzaju *Lactobacillus* spełniających kryteria WHO/FAO. Do szczepów tych należą:

- *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, *Lactobacillus gasseri* 57C
- *L. rhamnosus* GG
- *L. rhamnosus* GR-1
- *L. fermentum* RC-14
- *L. casei* Shirota
- *L. acidophilus* NCFM
- *L. reuteri* MM53
- *L. plantarum* 299V
- *L. johnsonnei* LJ

Although the results of this study may, in some respect, be interpolated on the population treated with the oral probiotic, the effectiveness of the latter in PD prevention needs to be proven by studies representing high credibility of results.

Of enormous significance for achieving the expected clinical benefits of probiotic application is the proper choice of the preparation. The report by the FAO and WHO Expert Panel contains a statement of special importance for clinicians: “The evidence exists that certain probiotic strains are safe to use by humans and their application produces advantages for the host’s health; however, these advantages cannot be extrapolated on other strains without conducting the relevant research” [20].

In view of the current degree of medical certainty, the selection of an oral probiotic ought to be guided by the following criteria, defined by FAO and WHO:

- proven vaginal and digestive system colonization;
- effects supported by trials involving clinically significant end points;
- antagonistic effect on the pathogenic bacteria;
- strong adherence to vaginal epithelia;
- confirmed reduction of the pathogens’ adhesion to vaginal epithelia and intestines;
- accurate strain identification;
- resistance to antibiotics specific for a given type;
- resistance to the effects of gastric juice and bile salts;
- the application of at least 2 strains in the preparation to be found in the physiological ecosystem of vagina among the target population.

With reference to the last of the above criteria, of particular importance is a fact that the following *Lactobacillus* types: *L. acidophilus* (35%), including *L. gasseri*, *L. fermentum* (30%) and *L. plantarum* (30%) were indicated as dominant in the vaginal micro flora of Polish women. The remaining species, however, such as *L. delbrueckii* and *L. Rhamnosus*, constitute only 5% of the entire vaginal biocenosis of the Polish population. Small numbers of *L. casei* enteric bacteria were also observed among the population of Polish women [21-23].

The research carried out by Antonio et al. [2009] reveals that the probiotic *Lactobacillus* bacteria of “foreign strain” are incapable of a permanent colonisation of vaginal epithelia and they are removed from the body after stopping using the preparation. There are not many strains of *Lactobacillus*-type able to meet the WHO/FAO criteria, and they include:

- *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, *Lactobacillus gasseri* 57C
- *L. rhamnosus* GG
- *L. rhamnosus* GR-1
- *L. fermentum* RC-14
- *L. casei* Shirota
- *L. acidophilus* NCFM
- *L. reuteri* MM53
- *L. plantarum* 299V
- *L. johnsonnei* LJ

Na rynku polskim istnieje kilka probiotyków doustnych rekomendowanych przez producentów do zastosowania ze wskazań położniczo-ginekologicznych. Preparaty te różnią się znacznie takimi cechami jak liczba szczepów *Lactobacilli* oraz ich pochodzenie (dopasowanie do populacji docelowej), ilość żywych kolonii bakterii czy wreszcie potwierdzenie skuteczności badaniami klinicznymi wykonanymi na populacji kobiet polskich. W rezultacie tych różnic, nie wszystkie te preparaty spełniają podane wyżej kryteria FAO/WHO.

W świetle obecnego stanu wiedzy literatury, zastosowanie probiotyku doustnego w praktyce położniczej należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych:

- w trakcie i po leczeniu miejscowym zakażeń pochwy
- przy wtórnych i nawracających zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych układu moczowo-płciowego
- w trakcie i po kuracji antybiotykiem
- przy podwyższonym ryzyku porodu przedwczesnego

Należy się spodziewać szeregu korzyści z zastosowania w wybranych przypadkach zarówno probiotyku doustnego jak i dopochwowego oczywiście pod warunkiem, że oba preparaty probiotyczne spełniają podane wyżej kryteria WHO/FAO. Zachęcające są również wyniki badań sugerujące skuteczność prewencyjną aplikacji żelu zawierającego jako substancję aktywną supernatant hodowli szczepu *Lactobacillus*, w skład którego wchodzi metabolity tych bakterii m. innymi bacteriocyny [8].

Jakkolwiek istnieją liczne przesłanki wskazujące na potencjalne korzyści kliniczne stosowania probiotyków w czasie ciąży i porodu w powyższych sytuacjach, Zespół Ekspertów PTG zwraca uwagę na potrzebę weryfikowania za pomocą randomizowanych badań klinicznych wyników wielu przeprowadzonych dotychczas analiz dotyczących skuteczności stosowania dopochwowych i doustnych probiotyków zarówno w ginekologii jak i w położnictwie [8].

WITAMINA D3

To co wiedzieliśmy do tej pory o witaminie D jako leku przeciwrzywicznym wydaje się być jedynie wierzchołkiem góry lodowej. Ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w badaniach i wiedzy na temat tego składnika odżywczego. Po pierwsze wiemy, że niedobory witaminy D dotyczą aż 1 miliarda ludzi, a po drugie, że jest to witamina o znacznie szerszym – pleiotropowym działaniu [24].

Szereg badań obserwacyjnych wykazało związek niedoborów witaminy D z występowaniem cukrzycy, stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów, infekcji, nadciśnienia czy też nowotworów (piersi, jelita grubego i prostaty). Coraz więcej obserwacji dotyczy również roli witaminy D w ciąży. Niedobory witaminy D wiążą się z większym ryzykiem stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciężarnych, bak-

There are several oral probiotics in the Polish market recommended by their manufacturers for application in obstetrical and gynaecological treatment. The preparations vary significantly in such properties as the number and origin of *Lactobacilli* strains (adjustment to the target population), the number of living bacterial colonies, and, eventually, their effectiveness confirmed by the clinical research involving a population of Polish women. The differences between the preparations result in the failure to meet the FAO/WHO criteria cited above by some of these probiotics.

In the light of the current state of knowledge in the literature of the subject, the application of oral probiotics in the practice of obstetrics needs to be considered in the following clinical situations:

- during and after the local treatment of vaginal infections;
- secondary and recurrent bacterial/fungal infections of the genito-urinary system;
- during and after antibiotic treatment;
- higher risk of premature delivery.

The use of either oral or intravaginal probiotics in the situations mentioned above is likely to bring numerous benefits as long as both types of preparations meet the WHO/FAO criteria. The findings of another series of trials are also encouraging. They indicate the effectiveness of the preventive application of gel, containing a supernatant of *Lactobacillus* strain as an active substance, based on bacterial metabolites such as, among other things, bacteriocins [8].

Despite numerous premises indicating potential clinical benefits of using probiotics during pregnancy and delivery periods in the situations described above, the Panel of Experts of the Polish Gynaecological Society (PTG) indicate the need to conduct randomised clinical trials in order to verify the findings of numerous analyses carried out so far, regarding the effectiveness of using intravaginal and oral probiotics in gynaecology and obstetrics [8].

VITAMIN D3

The knowledge we have had so far about Vitamin D as anti-ricketic medicine seems the tip of the iceberg only. Recent years have brought enormous progress in the research and knowledge about this nutrient. In the first place, shortages of vitamin D are known to affect as many as one billion people. Secondly, the vitamin has a much broader, pleiotropic effect [24].

A number of observational trials have indicated the association between the shortage of vitamin D and the occurrence of diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, infections, hypertension, or cancers (breast, colon and prostate). There are also increasingly more observations regarding the role of vitamin D during pregnancy. Shortages of vitamin D are linked with a higher risk of pre-eclampsia, diabetes in pregnant women, bacterial vaginal infection, and the termination

teryjnego zakażenia pochwy a także zakończenia ciąży przez cięcie cesarskie [25]. Odpowiedni poziom witaminy D w ciąży przynosi też korzyści dla płodu poprzez lepszy rozwój kośćca, mineralizację kości, zmniejszenie ryzyka hypotrofii płodu, a w rozwoju postnatalnym poprzez redukcję ryzyka cukrzycy typu 1 i zaburzeń oddychania. Skala potencjalnych korzyści suplementacji witaminą D3 podczas ciąży jest więc bardzo duża.

Nie każda dawka wit. D3 podana w ciąży będzie wystarczająca dla uzyskania korzyści klinicznych. Jak wykazał anonimowy sondaż przeprowadzony wśród niespełna 300 ginekologów polskich (dane niepublikowane), 68% specjalistów z tego zakresu nie zna odpowiedzi na pytanie: „Jaka jest rekomendowana przez Zespół Ekspertów PTG dobową dawkę witaminy D zalecaną u kobiet ciężarnych i karmiących?” Dawka ta to 800-1000 IU [26]. Podobnie brzmią zalecenia interdyscyplinarnej grupy ekspertów polskich specjalizujących się w badaniach nad witaminą D3 [27]. Uznano, że dawka 400 IU jest niewystarczająca dla zbudowania odpowiednich zasobów witaminy D zarówno u kobiety ciężarnej, matki karmiącej, jak i jej potomstwa. W toku znajduje się obecnie kilka badań, które być może wykażą konieczność podniesienia rekomendowanej dawki witaminy D w ciąży.

Dlaczego suplementacja witaminą D3 jest szczególnie ważna w naszym kraju? Mamy bardzo mało dobrych źródeł dietetycznych witaminy D. Trudno bowiem zalecać ciężarnym jedzenie codziennie na przykład 100-gramową porcję śledzia. Synteza w skórze pod wpływem słońca zachodzi w naszych warunkach geograficznych tylko od kwietnia do września i to pod warunkiem braku stosowania jakichkolwiek filtrów słonecznych. Jak wykazują badania z roku 2008, 100% noworodków w Polsce ma niedobór witaminy D i to niezależnie od pory urodzenia, co świadczy o niewystarczającej suplementacji witaminą D w ciąży w dawce 400 IU (najwyższa dostępna wówczas dawka witaminy D w preparatach multiwitaminowych) [28]. A zatem ogromnie ważne jest aby dobierać dla naszych pacjentek ciężarnych taki suplement diety, który zawiera rekomendowaną przez PTG dawkę witaminy D3. Na rynku znajdują się preparaty wielowitaminowe dla kobiet w ciąży, które nie zawierają w ogóle witaminy D3 a także takie, które zawierają w swoim składzie tę witaminę w dawkach kilkukrotnie niższych aniżeli dolny pułap rekomendowanej przez PTG dawki dobowej. Jedynie dwa obecne na naszym rynku preparaty wielowitaminowe zalecane dla kobiet w ciąży posiadają zalecaną przez producenta dawkę dobową witaminy D3 na poziomie 800 IU.

JOD

Na początku lat 90-tych ubiegłego stulecia określono niedobór jodu w Polsce jako średniociężki [29]. Realizowany w ślad za tym ustaleniem w naszym kraju model profilaktyki jodowej obejmuje:

of pregnancy by a caesarean section [25]. The proper level of vitamin D during pregnancy also brings advantages to the foetus. These include a better development of the skeleton, bone mineralisation, reducing the risk of foetal hypertrophy, and the reduced risk of Type 1 Diabetes and breathing disorders in the postnatal period. As can be seen, the range of potential benefits of vitamin D3 supplementation during pregnancy is exceptionally high.

The doses of vitamin D3 supplied during pregnancy are not always sufficient for producing clinical benefits. According to an anonymous survey conducted among fewer than 300 Polish gynaecologists (the data has not been published), 68% of specialists in this field did not know the answer to the question of: “*what is the daily dose of vitamin D recommended to pregnant and breastfeeding women by PTG Panel of Experts?*” The recommended dose is 800-1000 IU [26]. Similar recommendations were given by the interdisciplinary group of Polish experts specialising in research into vitamin D3 [27]. The dose of 400 IU was recognised as insufficient for creating proper reserves of vitamin D in both pregnant women, breastfeeding mother and her offspring. There are several other on-going studies that may possibly indicate the necessity of increasing the dose of vitamin D recommended to pregnant women.

Why is vitamin D supplementation particularly important in our country? There are very few proper nutritional sources of vitamin D. In practice, it is not expected, for instance, that a pregnant woman will follow the recommendation to have a 100-gram herring portion on a daily basis. The synthesis of vitamin D3 in the skin through exposure to sunlight takes place in our geographical conditions from April to September only, and only on condition that no sun filters are used. As the study conducted in 2008 shows, 100% of newborns in Poland suffer from vitamin D shortage regardless of their birth time, which provides evidence that the dose of 400 IU (the highest vitamin D dose on the market at the time, available in multivitamin preparations) did not provide the sufficient vitamin D supplementation during pregnancy [28]. Accordingly, it is of great importance to provide the pregnant patients with the selection of dietary supplements containing a PTG-recommended dose of vitamin D3. In fact, there are pregnancy-oriented multivitamin preparations on the market containing no vitamin D3 whatsoever, as well as those containing vitamin D3 in doses several times lower than the bottom limit of PTG-recommended daily dose. Only two of the multivitamin preparations available on the Polish market contain the manufacturer-recommended daily dose of vitamin D3 at the level of 800 IU.

IODINE

In early 1990s the shortage of iodine in Poland was defined as medium-severe [29]. The decision gave rise to the implementation of the iodine prevention model in Poland, which involves

- powszechne obowiązkowe jodowanie soli kuchennej 30 +/- 10 mg KI / 1 kg NaCl (od 24.01.1997 roku)
- obowiązkowe jodowanie odżywek dla niemowląt nie karmionych piersią (10 µg KI/ 10 ml)
- rekomendowanie dodatkowej dawki dziennej jodu w postaci tabletek w czasie ciąży i laktacji w wysokości 100-150 µg KI.
- zalecanie zwiększenia spożycia naturalnych nośników jodu takich jak: ryby morskie, owoce morza, warzywa, owoce.

Wymiernym rezultatem populacyjnej profilaktyki jodowej w naszym kraju jest zmniejszenie dynamiki wzrostu zapadalności na zróżnicowanego raka tarczycy a szczególnie spadek częstotliwości jego bardziej złośliwej formy-raka pęcherzykowego a także zmniejszenie zapadalności na raka żołądka [30, 31, 32]. Odnotowano również następujące bardzo istotne dla zdrowia publicznego efekty profilaktyki jodowej w zakresie położnictwa i pediatrii [29,33]:

- w grupie dzieci w wieku 6 do 8 lat wole endemiczne ustąpiło całkowicie.
- częstość wartości TSH>5 u noworodków zmniejszyła się z 13% w roku 1991 do 5% w roku 2008.
- u kobiet w ciąży częstość wola zmniejszyła się z 80% w roku 1993 do ok. 20% w roku 2000

Niestety wykonane w Polsce badania wykazały jednak, że tylko ok. 50% kobiet w ciąży otrzymuje dodatkową zaleconą dawkę jodu w postaci gotowych preparatów [29]. Sytuacja ta wymaga zwiększenia uwagi ginekologów-położników a także podnoszenia świadomości prozdrowotnej kobiet w ciąży.

Warto pamiętać, że WHO rekomenduje aby zwiększyć dobową dawkę suplementacji jodu u kobiet w ciąży oraz podczas laktacji do 200-500 µg/dobę przy jednoczesnym ograniczeniu spożycia soli do około 250 µg/dobę [34]. Rekomendacje WHO dotyczące ograniczenia spożycia soli jako czynnika ryzyka chorób układu naczyniowego zmuszają do modyfikacji modelu profilaktyki jodowej w Polsce przez wprowadzenie dodatkowych nośników jodu w produktach spożywczych w postaci zwiększenia stężenia jodu w mleku w efekcie wprowadzenia jodowania pasz zwierzęcych na poziomie europejskim oraz promowania spożycia naturalnych wód mineralnych o znanym stężeniu jodków (100-200 µg/l).

Podczas ciąży ma miejsce szereg zmian w metabolizmie jodu, na które składają się między innymi transport jodu przez łożysko od matki do płodu, nerkowa utrata jodu, modyfikacja aktywności dejodynaz II i II i wzrost zapotrzebowania na jod.

Dwa podstawowe cele profilaktyki jodowej w ciąży to zapobieganie rozwojowi wola u kobiety ciężarnej oraz zapewnienie prawidłowego rozwoju somatycznego płodu/novorodka szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego [30].

- general obligatory iodisation of table salt 30 +/- 10 mg KI / 1 kg NaCl (since 24.01.1997);
- obligatory iodisation of foods/supplements for breastfed babies (10 µg KI/ 10 ml);
- recommendation of using an additional daily dose of iodine in tablet grade during pregnancy and lactation period in the amount of 100-150 µg KI;
- recommendation of an increased consumption of natural sources of iodine such as marine fish, seafood, vegetables, fruit;

The population-wide iodine prevention program in Poland has contributed significantly to reducing the growing rate of incidence of thyroid cancer in its various forms, especially of its more malignant form of the alveolar cancer, as well as reducing the incidence of stomach cancer [30-32]. The following effects of iodine prevention in the fields of obstetrics and paediatrics were also reported as particularly significant to public health [29,33]:

- the endemic goitre abated entirely in the group of children aged 6 to 8;
- the frequency of TSH value >5 in newborns decreased from 13% in 1991 to 5% in 2008;
- goitre frequency in pregnant women decreased from 80% in 1993 to approx. 20% in 2000.

Regrettably, the research carried out in Poland showed that less than 50% of pregnant women received the recommended additional iodine dose in the form of ready-made preparations [29]. Such a situation needs higher attention from gynaecologists/obstetricians, as much as raising the health-promoting awareness in pregnant women.

It is also worth remembering that, according to WHO recommendations, the daily dose of iodine supplementation in women during pregnancy and lactation ought to be increased to 200-500 µg/day with the simultaneous reduction of salt consumption to about 250 µg/day [34]. The WHO recommendations to reduce the consumption of salt as a risk factor for vascular system diseases enforce a necessary modification to the model of iodine prevention in Poland on the way of introducing additional iodine carriers in alimentary products through increased iodine concentration in milk, resulting from the implementation of animal feed iodisation at the European level and the promotion of consumption of natural mineral waters with information on the iodide concentration (100-200 µg/l).

Numerous changes in the iodine metabolism occur during the pregnancy period, such as, among other things, the transfer of iodine from mother to foetus through placenta, renal iodine loss, modification of deiodinase II and II activity and the increased demand for iodine.

There are two basic objectives of iodine prevention during pregnancy, namely the prevention of goitre development in a pregnant woman and ensuring the

Konsekwencje hipotyroksynemii u płodu/novorodka obejmują takie patologie jak uszkodzenie mózgu (tzw. kretynizm neurologiczny), somatyczne cechy niedoczynności tarczycy, upośledzenie rozwoju szkieletu, zębów oraz niedojrzałość płuc płodu. Umiarkowany niedobór jodu prowadzi do obniżenia wyższych funkcji mózgu jak zdolności uczenia się, zapamiętywania i kojarzenia oraz obniża w istotnym stopniu miernik tych funkcji jakim jest iloraz inteligencji [35].

Literatura przedmiotu zawiera dowody na związek niedoboru jodu z takimi groźnymi powikłaniami położniczymi jak nadciśnienie tętnicze, porody przedwczesne, przedwczesne odklejenie łożyska, poronienie czy zgon wewnątrzmaciczny płodu [36, 37].

W oparciu o powyższe przesłanki, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca suplementację preparatami jodku potasu w ilości 150 mcg dla całej populacji kobiet ciężarnych i karmiących piersią [25].

KWAS DOKOZAHEKSAENOWY

W ostatnich latach daje się zauważyć coraz większą popularność stosowania kwasów omega-3 przez kobiety ciężarne i docenienie roli tych substancji w okresie ciąży przez położników. Preparaty z kwasem dokozaheksaenowym (DHA) przeznaczone dla ciężarnych są obecne na rynku polskim od kilku lat. Istnieją dowody na to, że DHA korzystnie wpływa na rozwój mózgu i siatkówki oka dziecka, masę urodzeniową noworodka a u kobiet po porodzie zmniejsza ryzyko wystąpienia depresji poporodowej (z zastrzeżeniem, że potrzebne tu są dawki powyżej 1 grama) [38, 39]. Pierwsze badania nad kwasami omega-3 z lat 70-ch ubiegłego wieku wykazały wpływ DHA na wydłużenie czasu trwania ciąży. Do tej pory przeprowadzono kilka nie-naganych metodologicznie badań klinicznych, które dowodzą, że DHA zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego [40, 41]. Warto podkreślić, że jest są to dowody najwyższej klasy wiarygodności (1A), które stawiają DHA w szeregu niewielu związków o potwierdzonym potencjale zmniejszania ryzyka przedwczesnego zakończenia ciąży. Jednym z takich dowodów jest metaanaliza badań z 2007 roku, która wykazała, że w zakresie dawek 900-1800 mg DHA zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego o 61%. Wniosek z najnowszej metaanalizy z 2011 r jest podobny: „kwasy tłuszczowe omega-3 pochodzenia morskiego podawane w ciąży zmniejszają ryzyko porodu przedwczesnego i zwiększają masę urodzeniową noworodków” [42, 43]. Kluczowe w tym przypadku pozostaje pytanie, czy i jaką dawkę DHA zastosować rutynowo, a jaką w przypadkach podwyższonego ryzyka porodu przedwczesnego? Tutaj z pomocą przychodzą Rekomendacje Zespołu Ekspertów PTG z 2010 r [44], w myśl których dla zapewnienia prawidłowych zasobów DHA w organizmie matki i zapewnienia prawidłowej dystrybucji do płodu, kobiety w ciąży powinny w przypadku niskiego spożycia ryb przyjmować 500 mg DHA dziennie.

proper somatic development of the foetus/newborn, particularly in the area of the central nervous system [30].

The consequences of foetal/early postnatal hypothyroxinemia involve pathologies such as: brain damage (the so-called neurological cretinism), somatic features of hypothyroidism, impairment of skeleton's and teeth development, foetal lung immaturity. A moderate iodine shortage results in the reduction of higher brain functions including the abilities to learn, remember and make associations and the substantial reduction of the intelligence quotient which serves as an instrument to measure these functions [35]. The literature of the subject presents evidence of the relationship between iodine shortage and dangerous obstetrical complications such as arterial hypertension, premature births, premature placental disruption, miscarriage or intrauterine foetal death [36, 37]. The Polish Gynaecological Society indicates the above premises as a basis for recommending the supplementation with potassium iodide preparations in the amount of 150 mcg among the entire population of pregnant and breastfeeding women [25].

DOCOSAHEXAENOIC ACID

Recent years have seen an increasing popularity of omega-3 acids with pregnant women and the growing appreciation among obstetricians as to the role of these substances during pregnancy. The preparations containing docosahexaenoic acid (DHA), intended for pregnant women, have been available on the Polish market for several years. The evidence exists that the DHA has a beneficial effect on the development of child's brain and retina and the newborn's birth weight, as well as on reducing the risk of postnatal depression in women after delivery (on condition that doses above 1 gram are applied) [38,39]. The first studies of omega-3 acids, conducted in 1970s, revealed the impact of DHA on the prolongation of pregnancy. Several methodologically appropriate clinical trials have been carried out so far, proving the important role of DHA in reducing the risk of premature birth [40,41]. The highest credibility of this evidence (class 1A) needs to be underlined, which puts DHA in line with a few compounds whose potential in reducing the risk of premature delivery was confirmed. One of those proofs was provided through a metaanalysis of trials conducted in 2007. The study revealed the DHA's impact on reducing the risk of premature birth by 61% for doses ranging between 900 and 1800 mg. A similar conclusion has been drawn from the latest metaanalysis carried out in 2011: „*The application of omega-3 acids of marine origin during pregnancy results in reducing the risk of premature birth and increasing the newborn's birth weight*” [42, 43]. A key question arises in this case of whether to take DHA as part routine care and in what dose, both within routine use and also in the cases involving a higher risk of premature birth. The recommendations by the PTG Panel of Experts

Z kolei kobiety w ciąży o wysokim ryzyku porodu przedwczesnego powinny przyjmować aż 1000 mg (1g) DHA dziennie [38]. Wykonane w tej mierze badania kliniczne jednoznacznie dowodzą, że DHA jest skuteczny w zakresie profilaktyki porodu przedwczesnego, ale w dość dużej dawce. Trwa debata czy w preparatach zawierających DHA, pochodzenie substancji czynnej ma znaczenie. Większość badań została przeprowadzona z zastosowaniem oleju rybiego. Z kolei olej algowy może być nieco lepiej tolerowany z uwagi na mniej intensywny smak i zapach. Co do kontrowersji na temat czystości obu olejów warto podkreślić, że zanieczyszczenia takie jak metale ciężkie występują w mięsie rybnym nie w oleju, a dodatkowo olej wykorzystywany do produkcji preparatów dla ciężarnych jest oczyszczany.

Oczywiście z punktu widzenia wygody stosowania połączenie DHA z zestawem wielowitaminowym wydaje się lepszym rozwiązaniem. Jednak należy pamiętać o pewnych ograniczeniach technologicznych. Nie ma możliwości uzyskania preparatu, który zawierałby rekomendowaną dawkę minimum 500 mg DHA oraz zalecane dawki witamin i soli mineralnych w jednej możliwej do połknięcia kapsułce. Wprawdzie takie "łączone" preparaty na rynku polskim istnieją, ale żaden z nich nie zawiera rekomendowanych ilości DHA w dawce dobowej.

ŻURAWINA

Badania nad zastosowaniem żurawiny w medycynie prowadzone są od końca XIX wieku kiedy to scharakteryzowano budowę chemiczną *proantocyjanidyn (PAC)* stanowiących zawarte w owocach żurawiny substancje farmakologicznie czynne. Proantocyjanidyny są silnymi flawonoidami o właściwościach antyoksydacyjnych. Początkowo uważano, że skuteczność żurawiny w leczeniu i prewencji infekcji dróg moczowych jest wynikiem zdolności zakwaszających moczu owoców tej rośliny [45, 46]. Dzisiaj wiadomo już, że mechanizm tego działania jest bardziej złożony a głównym mechanizmem antyuroseptycznym jest ograniczenie zdolności adhezyjnych pałeczek *Escherichia coli* w stosunku do nabłonka moczowodu [47]. Sok z owoców żurawiny wykazuje aktywność przeciwbakteryjną w odniesieniu do takich mikroorganizmów jak: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Ponadto proantocyjanidyny obecne w soku żurawinowym wykazują również działanie przeciw wirusowe oraz zmniejszają adhezyjność *Helicobacter pylori* [48].

Ekstrakty żurawiny są jednym z najczęściej stosowanych suplementów diety w okresie ciąży i porodu [49]. Ciąża jest okresem zwiększonej zapadalności na zakażenia dolnego odcinka układu moczowego (ZDOUM). ZDOUM to najczęstsze internistyczne powikłanie ciąży [50]. Znamienna bakteriiuria obserwowana jest u 8-10% ciężarnych, częściej w rezultacie wcześniejszej kolonizacji niż nowego zakażenia. U 30% pacjen-

from 2010 are of help here [44], according to which pregnant women with low fish consumption ought to take 500 mg of DHA daily in order to provide for the proper DHA reserves in the mother's body and ensure the proper distribution to the foetus. In turn, pregnant women with a high risk of premature birth ought to take as much as 1000 mg (1g) of DHA daily [38]. The clinical trials conducted in this measure provide unequivocal evidence regarding the effectiveness of DHA in premature birth prevention as long as it is taken in relatively large doses.

There is an on-going debate whether the origin of an active ingredient in DHA preparations is of importance. The majority of trials conducted involved the application of fish oil. On the other hand, the algae oil can be slightly easier to tolerate on account of its less intense taste and smell. As to the controversies regarding the cleanliness of both oil types, it is worth noting that pollutants such as heavy metals are found in fish meat rather than oil, and, what is more, the oil used in preparations for pregnant women is purified. Of course, if we take into consideration the comfort of use, the combination of DHA and a multivitamin preparation seems a better solution. However, certain technological limitations need to be taken into account too. It is not possible to produce a preparation containing the recommended minimum dose of 500 mg of DHA along with recommended doses of vitamins and mineral salts in one pill intended for oral use. Despite the existence of such "combined" preparations on the Polish market, none of them contain the recommended daily amounts of DHA.

CRANBERRY

The research into the medical application of cranberry has been conducted since the late 19th century, i.e. when the chemical structure of proanthocyanidin (*PAC*) was described. Proanthocyanidins are strong flavonoids of antioxidant properties, constituting pharmacologically active substances in cranberry fruit. Initially, the effectiveness of cranberry fruit in the treatment and prevention of urinary tract infections was attributed to its ability to acidify the urine [45, 46]. At present, the antiuroseptic mechanism of cranberry operation is known to be more complex and to be based mainly on reducing the adhesive abilities of *Escherichia coli* rods towards ureter epithelium [47]. Cranberry fruit juice reveals its antibacterial effects in relation to the following microorganisms: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Furthermore, the proanthocyanidins present in cranberry juice also show antiviral effects and reduce the adhesiveness of *Helicobacter pylori* [48].

Cranberry extracts are among dietary supplements used most commonly during pregnancy and birth [49]. The period of pregnancy is characterised by a higher incidence of lower urinary tract infections (LUTI).

tek dochodzi do nawrotu bakteriomoczu w trakcie trwania bieżącej ciąży [48]. 90% objawowych i bezobjawowych ZDOUM powodują pałeczki Gram-ujemne (*E.coli* (60-80%), *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*) [51].

ZDOUM w ciąży, szczególnie w swojej postaci nawrotowej, stanowi doskonale zidentyfikowany czynnika ryzyka poważnych powikłań położniczych, takich jak [51]:

■ wcześniactwo	RR 1,5 (1,2-1,7)
■ preeklampsja	RR 1,4 (1,2-1,7)
■ anemia	RR 1,6 (1,3-2,0)
■ chorionamnionitis	RR 1,4 (1,1-1,9)

Metaanalizy dotyczące skuteczności żurawiny w prewencji infekcji dróg moczowych wykazały dużą skuteczność zastosowania tego suplementu diety – stosowanie ekstraktów żurawiny znamienne redukuje ryzyko względne nawrotowych infekcji dróg moczowych u kobiet o 34 % (RR=0,66; CI 0,47-0,92) [52].

W konkluzji rezultatów tych badań zasadność stosowania prewencyjnego ekstraktów żurawiny w odniesieniu do infekcji dróg moczowych posiada silną wiarygodność dowodów na poziomie 1A. Nie opisano żadnych działań ubocznych stosowania żurawiny u kobiet w ciąży oraz podczas laktacji [48]. Istotną rzeczą jest wybór, spośród wielu dostępnych na naszym rynku, odpowiedniego preparatu żurawinowego do powyższego celu. Dostępne na naszym rynku suplementy diety tego typu różnią się bardzo znacznie, niektóre z nich nie posiadają standaryzacji określającej zawartość PAC w jednej kapsułce, a te które te standaryzację posiadają zawierają w jednej kapsułce od 3 do 36 mg PAC. Również dawki ekstraktu podawane przez producentów tych produktów różnią się znacznie (od 150 do 500 mg w jednej kapsułce). Również proces technologiczny uzyskiwania substancji czynnej jest w tych produktach zróżnicowany. Ponieważ brak badań porównawczych wykazujących wyższość jednego preparatu żurawinowego nad innym w zakresie ich skuteczności klinicznej, wybór konkretnego produktu do zastosowania u kobiety ciężarnej warto poprzedzić szczegółową analizą informacji dostarczonych przez producenta na temat składu danego produktu.

Grupą pacjentek, które mogą najwięcej skorzystać ze stosowania ekstraktów żurawiny są kobiety w ciąży, które przebyły już co najmniej jeden epizod ZDUM, a także te, u których stwierdzono bezobjawową bakteriurię. W takich przypadkach należy rozważyć stosowanie żurawiny przynajmniej do zakończenia ciąży. Można się również spodziewać konkretnych korzyści klinicznych ze stosowania preparatu żurawinowego jako wspomaganie leczenia ZDUM antybiotykami.

LUTI is the most common pregnancy complication related to internal organs [50]. Symptomatic bacteriuria is observed in 8-10% of pregnant women, and it usually results from earlier colonization rather than a new infection. 30% of patients during pregnancy period are affected by recurrent bacterial urine infections [48]. 90% of both symptomatic and asymptomatic LUTI are caused by Gram-negative rods (*E.coli* (60-80%), *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*) [51].

The occurrence of LUTI during pregnancy, especially of its recurrent form, is a perfectly identified risk factor for serious obstetrical complications, such as [51]:

■ prematurity	RR 1.5 (1.2-1.7)
■ preeclampsia	RR 1.4 (1.2-1.7)
■ anemia	RR 1.6 (1.3-2.0)
■ chorionamnionitis	RR 1.4 (1.1-1.9)

Metaanalises on the effects of cranberry fruit on preventing urinary tract infections have revealed high effectiveness of this dietary supplement. The application of cranberry extracts results in a significant reduction of the relative risk of recurrent urinary tract infections in women by 34 % (RR=0.66; CI 0.47-0.92) [52]. The conclusions regarding the findings of these trials indicate high evidence credibility (at 1A level) which confirms the purposefulness of the preventive use of cranberry extracts with regard to urinary tract infections. No side-effects of cranberry application in women during pregnancy/lactation were identified [48]. As there is a wide range of cranberry extracts available on the Polish market, the selection of a proper product, effective for the above-mentioned purpose, is particularly significant. The available dietary supplements of this type vary to a great extent. Some of them are not standardised and the information on PAC contents per capsule is not provided while other products are standardised but the contents of PAC is 3-36 mg per capsule. There are also significant differences between the manufacturer-provided information on extract doses (from 150 to 500 mg per capsule). The technological process of obtaining the active substance also varies between products. Due to the lack of comparative studies on the clinical effectiveness of various cranberry preparations, showing the superiority of certain cranberry preparations to other ones, the choice of a specific product to be used by pregnant women should preferably be determined by a detailed analysis of manufacturer-provided information on the product composition. The target group of patients, able to benefit most on the use of cranberry extracts, are pregnant women already affected by at least one LUTI, as well as those with detected asymptomatic bacteriuria. In such cases, the use cranberry at least until the end of pregnancy should be considered. The application of cranberry preparations as enhancement of the antibiotic treatment of LUTI may also bring specific clinical benefits.

WNIOSKI

- Rutynowe podawanie ciężarnym suplementów diety wg zasady „wszystkim wszystko” nie ma uzasadnienia w EBM a nawet może być szkodliwe
- Niektóre suplementy diety (kwas foliowy, wit. D3, DHA, probiotyki doustne, żurawina, jod) posiadają twarde dowody lub mocne przesłanki naukowe przemawiające za ich skutecznością w prewencji poważnych powikłań położniczych
- W świetle *Evidence Based Medicine*, należy stosować takie suplementy diety u ciężarnych, których skład i dawka daje szansę na uzyskanie maksymalnej korzyści klinicznej.

CONCLUSIONS

- Routine administration of dietary supplements to pregnant women according to the principle that certain medications can be administered to all patients has no justification in EBM, and it may even produce harmful effects.
- There is hard evidence or strong premises based on scientific research that some dietary supplements (folic acid, vitamin D3, DHA, oral probiotics, cranberry, iodine) are effective in the prevention of serious obstetric complications.
- In the light of *Evidence Based Medicine*, dietary supplements used by pregnant women ought to be selected on the basis of such product composition and dose that is able to produce maximum clinical benefits possible.

Piśmiennictwo / References:

1. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB i wsp.: The relationship between dietary supplement use in late pregnancy and birth outcomes: a cohort study in British women. *BJOG* 2010; 117(7): 821–829.
2. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(4): 183-7.
3. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J i wsp.: Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(3): 906–912.
4. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T i wsp.: Folic acid supplements before conception and in early pregnancy (up to 12 weeks) for the prevention of birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 10.
5. Chmurzyńska A, Malinowska A, Idaszak K. Schematy suplementacji diety kwasem foliowym u kobiet w wieku reprodukcyjnym. *Żywnie Człowieka i Metabolizm* 2009; 1: 66-70.
6. Stojanović N, Plečaš D., Plešinar S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(2):325-332.
7. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G i wsp.: Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiology* 2009; 9: 116.
8. Opinia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotycząca stosowania preparatów in-Vag®, prOVag® i prOVag żel® w ginekologii i położnictwie. *Ginekol Pol* 2012; 83:233-236.
9. Paszkowski T, Woźniakowska E. Zastosowanie probiotyków w ginekologii i położnictwie. *Wiadomości Probiotyczne* 2006, 1:17-21.
10. Strus M. Podstawy stosowania probiotyków dopochwowych w zakażeniach układu moczowo-płciowego. *Zakazenia* 2005; 4: 40-43.
11. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR i wsp.: Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008; 8(1): 3.
12. Ya W, Reifer C, Miller EL. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203.e1-6.
13. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai i wsp.: Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind placebo controlled trial. *Microb Infect* 2006; 8: 1450-1454.
14. Pirotta M, Gunn J, Chondros P i wsp.: Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329: 548–551.
15. Samet A, Arlukowicz E, Nowicki R i wsp.: Wpływ leków przeciwbakteryjnych na florę bakteryjną i grzybiczą pochwy. *Ginekol Prakt* 2004; 76:34.
16. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189; 1202-8.
17. Reid G, Devillard E. Probiotics for mother and child. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 94.
18. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G i wsp.: Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116(10): 1315 -1324.
19. Krauss-Silva L, Moreira MEL, Alves MB i wsp.: A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results. *Trials* 2011; 12 (1): 239.
20. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1 2002; 1-11.
21. Heczko P. Colonization of vaginal epithelium of women with intermediate vaginal flora by a mixture of three probiotic lactobacillus strains administered intra-vaginally. *Probiotics, prebiotics & newfood*. Rome, 13-15 September 2009.
22. Strus M, Kochan P, Chelmicki Z i wsp.: Wpływ doustnego podawania trzech probiotycznych szczepów *Lactobacillus* na poprawę odczynu i składu mikroflory pochwy u kobiet w wieku reprodukcyjnym. *Gin Dyp* 2008; 2: 53-59.

23. **Strus M, Malinowska M.** Zakres antagonistycznego działania bakterii z rodzaju *Lactobacillus* na czynniki etiologiczne waginozy bakteryjnej. *Med Dośw Mikrobiol* 1999; 51: 47-57.
24. **Grundmann M, von Versen-Höynck F.** Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 146.
25. **Czech-Kowalska J, Wietrak E, Popiel M.** Znaczenie witaminy D w okresie ciąży i laktacji. *Gin Pol Med Project* 2011; 1(19): 48-61.
26. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witamin i mikroelementów podczas ciąży. *Ginekolog* 2011; 82: 550-553.
27. **Dobrzańska A.** i zespół ekspertów. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D- 2009. *Pol Merk Lek* 2010; 28(164): 130-133.
28. **Czech-Kowalska J, Dobrzańska A i wsp.:** High prevalence of neonatal vitamin D deficiency - rationale for reevaluation of vitamin D supplementation during pregnancy. *Arch Perinatal Med* 2008; 14(4): 18-22.
29. **Szybiński Z, Golkowski F, Buziak-Bereza M i wsp.:** Effectiveness of the iodine prophylaxis model adopted in Poland. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 309-313.
30. **Szybiński Z, Huszno B, Zemla B i wsp.:** Incidence of thyroid cancer in the selected areas of iodine deficiency in Poland. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 63-70.
31. **Huszno B, Szybiński Z, Przybylik-Mazurek E i wsp.:** Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 71-6.
32. **Golkowski F, Szybiński Z, Rachtan J i wsp.:** Iodine prophylaxis-the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr* 2007; 46: 251-256.
33. **Krzyczkowska-Sendrakowska M, Zdebski Z, Kaim I i wsp.:** Iodine deficiency in pregnant women in an area of moderate goiter endemia. *Endokrynol Pol* 1993; 44: 367-372.
34. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606-1611.
35. **Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F.** Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutrition* 2007; 10: 1554-1570.
36. **Pearce EN.** Effects of iodine deficiency in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26(2-3): 131-133.
37. **Zimmermann MB.** The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 108-117.
38. **Kamiński K, Wietrak E, Popiel M.** Rola kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w ciąży. Jaką dawkę stosować? *Gin Pol Med. Project* 2011;3(21): 1-16.
39. **Jaclyn M, Coletta MD, Stacey J i wsp.:** Omega-3 Fatty Acids and Pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3(4): 163-171.
40. **Smuts CM, Huang M, Mundy D i wsp.:** A Randomized Trial of Docosahexaenoic Acid Supplementation During the Third Trimester of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 469-79.
41. **Szajewska W, Horvath A, Koletzko B.** Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measured at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1337-1344.
42. **Horvath A, Koletzko B, Szajewska H i wsp.:** Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007; 98: 253-259.
43. **Salvig JD, Lamont RF.** Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(8): 825-838.
44. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania kwasów omega-3 w położnictwie. *Ginekolog* 2010; 81(6): 401-480.
45. **Lynch DM.** Cranberry for prevention of urinary tract infections. *Am Fam Physician* 2004; 70(11): 2175-2177.
46. **Raz R, Chazan B, Dan M.** Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10): 1413-1419.
47. **Liu Y, Black MA, Caron L i wsp.:** Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* 2006; 93(2): 297-305.
48. **Dugoua JJ, Seely D, Perri D, i wsp.:** Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium Macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15: e80-6.
49. **Nordeng H, Havnen GC.** Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(6): 371-380.
50. **Pfau A, Sacks TG.** Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 810-814.
51. **Delzell JF Jr, Lefevre ML.** Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61(3): 713-721.
52. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD001321.