



Gynaecologia et perinatologia

UDC 618
CODEN GYPREQ
VOLUME 29 | NUMBER 3-4

www.gynaecolperinatol.hr

JULY-DECEMBER 2020

Važnost esencijalnih masnih kiselina u trudnoći

Josip Đelmiš

Metabolizam masnih kiselina i lipida tijekom trudnoće

Marina Horvatiček

**Utjecaj n-3 masnih kiselina na rast fetusa
kod trudnica sa šećernom bolešću tipa 1**

*Edina Berberović, Behija Hukeljić Berberović,
Slavenka Štraus, Marina Ivanišević, Josip Đelmiš*

**Uloga i suplementacija omega-3 dugolančanih višestruko nezasićenih
masnih kiselina u isključivo dojene djece**

*Boris Filipović-Grčić, Tena Niseteo, Nina Barišić,
Duška Tješiće-Drinković, Orjena Žaja, Tomislav Jukić*

Utjecaj oralne hormonske kontracepcije na metabolizam lipida

Dora Dragčević, Ivančica Delaš

Total laparoscopic hysterectomy

*Rajko Fureš, Miroslav Kopjar, Jadranka Šanjug, Tonči Visković, Nikša Knezović,
Mladen Krajcar, Martin Gređičak, Bruno Grabušić, Sanja Malinac,
Žana Stanić, Vesna Borgudan, Marija Magdalena Jakopović, Fabijan Feratović*



**Croatian Society
for perinatal medicine**

ISSN 1330-0091

GYNAECOLOGIA ET PERINATOLOGIA

Gynaecol Perinatol

Vol 29, No 3–4; pp 39–80

July–December 2020

CONTENTS

REVIEWS

- The importance of fatty acids in pregnancy**
Josip Đelmiš 39

- Lipid and fatty acid metabolism during pregnancy**
Marina Horvatiček 45

ORIGINAL PAPER

- Impact of n-3 fatty acids on fetal growth in pregnant women with type 1 diabetes**
Edina Berberović, Behija Hukeljić Berberović, Slavenka Štraus, Marina Ivanišević, Josip Đelmiš ... 51

REVIEWS

- The role and supplementation of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in exclusively breastfed infants**
Boris Filipović-Grčić, Tena Niseteo, Nina Barišić, Duška Tješić-Drinković, Orjena Žaja, Tomislav Jukić 57

- The effect of oral hormonal contraceptives on lipid metabolism**
Dora Dragčević, Ivančica Delaš 66

- Total laparoscopic hysterectomy**
Rajko Fureš, Miroslav Kopjar, Jadranka Šanjug, Tonči Visković, Nikša Knezović, Mladen Krajcar, Martin Gredičak, Bruno Grabušić, Sanja Malinac, Žana Stanić, Vesna Borgudan, Marija Magdalena Jakopović, Fabijan Feratović 74

BOOK REVIEW

- The first textbook of minimally invasive gynecologic surgery**
Miroslav Kopjar, Rajko Fureš i Siniša Šijanović 49

- NEWS** 56, 65

SADRŽAJ

PREGLEDI

- Važnost esencijalnih masnih kiselina u trudnoći**
Josip Đelmiš 39

- Metabolizam masnih kiselina i lipida tijekom trudnoće**
Marina Horvatiček 45

IZVORNI ČLANAK

- Utjecaj n-3 masnih kiselina na rast fetusa kod trudnica sa šećernom bolešću tipa 1**
Edina Berberović, Behija Hukeljić Berberović, Slavenka Štraus, Marina Ivanišević, Josip Đelmiš ... 51

PREGLEDI

- Uloga i suplementacija omega-3 dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina u isključivo dojene djece**
Boris Filipović-Grčić, Tena Niseteo, Nina Barišić, Duška Tješić-Drinković, Orjena Žaja, Tomislav Jukić 57

- Utjecaj oralne hormonske kontracepcije na metabolizam lipida**
Dora Dragčević, Ivančica Delaš 66

- Totalna laparoscopska histerektomija**
Rajko Fureš, Miroslav Kopjar, Jadranka Šanjug, Tonči Visković, Nikša Knezović, Mladen Krajcar, Martin Gredičak, Bruno Grabušić, Sanja Malinac, Žana Stanić, Vesna Borgudan, Marija Magdalena Jakopović, Fabijan Feratović 74

PRIKAZ KNJIGE

- Prvi udžbenik minimalno invazivne ginekološke kirurgije**
Miroslav Kopjar, Rajko Fureš i Siniša Šijanović 49

- VIJESTI** 56, 65

GYNAECOLOGIA ET PERINATOLOGIA

Časopis za ginekologiju, perinatologiju, neonatologiju, reproduktivnu medicinu i ultrazvučnu dijagnostiku
Journal for Gynaecology, Perinatology, Neonatology, Reproductive Medicine and Ultrasonic Diagnostics

Adresa / Address: 10000 Zagreb, Petrova 13; Fax: +385 1 4633 512; E-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr

Izdavači / Publishers: Croatian Society of Gynaecology and Obstetrics, and Croatian Society of Perinatal Medicine
of Croatian Medical Association Croatian Society of Perinatal Medicine

Glasilo / Official journal of the Societies of Croatian Medical Association for: Gynaecologic Endocrinology and
Reproduction, Gynaecologic Endoscopy, Colposcopy and Cervical Diseases, Menopausis, Urogynaecology, Ultra-
sound in Obstetrics and Gynaecology

Gynaecol Perinatol

Vol 29, No 3–4; 39–80

Zagreb, July–December 2020

UREDNICI / EDITORS:

Glavni urednik / Editor-in-Chief: Josip Đelmiš

Urednici / Editors: Materno-fetal medicine: Marina Ivanišević, Marko Vulić

Obstetrics: Oleg Petrović, Damir Roje

Neonatology: Boris Filipović-Grčić, Mirta Starčević

Reproductive Medicine: Dinka Pavičić Baldani, Marina Šprem Goldštajn

Oncology: Ante Čorušić, Herman Haller, Goran Vujčić

Endoscopy: Dubravko Barišić, Mario Čorić

Urogynaecology: Slavko Orešković, Držislav Kalafatić

Ultrasound Diagnostics: Ratko Matijević, Berivoj Mišković

UREĐIVAČKI SAVJET / EDITORIAL COUNCIL:

Damir Babić, Zagreb

Vlado Banović, Zagreb

Igor But, Maribor

Lilijana Cerar-Kornhauser, Ljubljana

Srećko Ciglar, Zagreb

Željko Duić, Zagreb

S. Hauguel de Mouzon, Cleveland

Gernot Desoye, Graz

Vesna Elvedj Gašparović, Zagreb

Ulf Ericsson, Upsalla

Ivan Fistonić, Zagreb

Goran Grubišić, Zagreb

Dubravko Habek, Zagreb

Mislav Herman, Zagreb

Moshe Hod, Tel Aviv

Emilija Juretić, Zagreb

Deni Karelović, Split

Milan Kos, Zagreb

Vlastimir Kukura, Zagreb

Vesna Mahovlić, Zagreb

Yoram Meir, Bassano del Grappa

Angela Napoli, Milano

Attila Pál, Szeged

Tanja Premru Sršen, Ljubljana

Igor Prpić, Rijeka

Velena Radošević, Zagreb

Milan Stanojević, Zagreb

Vito Starčević, Zagreb

Snježana Škrablin-Kučić, Zagreb

Bito Tamas, Budimpešta

Tomaž Tomažević, Ljubljana

Vajdana Tomić, Mostar

Gordan Zlopaša, Zagreb

KOREKTOR / CORRECTOR: Josip Đelmiš

TAJNIK REDAKCIJE / SECRETARY OF EDITORIAL OFFICE: Anita Horvatin i Marina Horvatiček

SLOG / TYPESETTING: »GREDICE«, Zagreb

TISAK / PRINT: »PRINTERA«, Sveta Nedelja

NAKLADA / PRINTING: 1100 primjeraka / issues

Časopis »Gynaecologia et Perinatologia« izlazi četiri puta godišnje te jedan do dva suplementa. Naklada 1100 primjeraka – Jezik časopisa je hrvatski ili engleski – Godišnja pretplata za Hrvatsku iznosi 100 kuna, za ustanove 160 kuna, za Bosnu i Hercegovinu, Makedoniju, Sloveniju te Srbiju i Crnu Goru 150 kuna. Pretplata se uplaćuje na žiro-račun: Zagrebačka banka, Zagreb, IBAN HR 7423600001101214818, poziv na broj 268-90, Hrvatski liječnički zbor (za časopis »Gynaecologia et Perinatologia«) – Adresa Uredništva: Petrova 13, 10000 Zagreb, Hrvatska, telefon 01/4578330, faks 013821 411, E-pošta: josip.djelmis@zg.t-com.hr

The journal »Gynaecologia et Perinatologia« is published four times a year with one or two supplements. Printing 1300 issues – Annual subscription for abroad: € 32. Subscription to be paid to: Zagrebačka banka N° 70300-978-3271676. SWIFT: ZABA HR 2X, IBAN CODE: HR 7423600001101214818, invoice number 268-90 for »Gynaecol Perinatol«. – Manuscripts and other correspondence (see *Instructions to authors*) are to be forwarded to the Address of the Editor's Office: Petrova 13, 10000 Zagreb, Croatia, Fax: +3851 4578330. E-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr



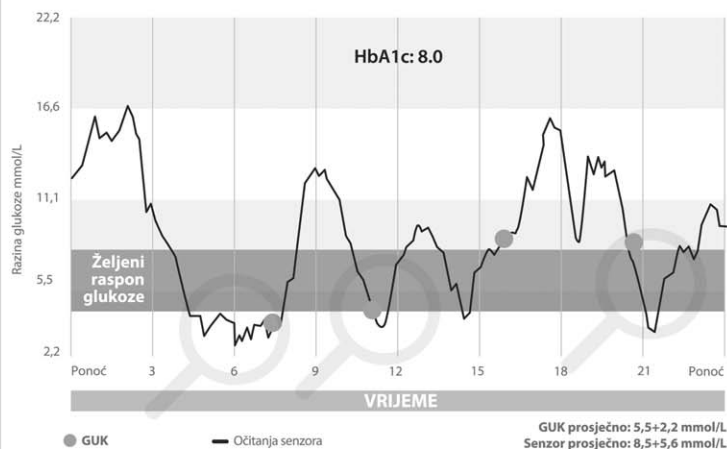
iPro²
Professional CGM



PRUŽA LI MI HbA_{1c} POTPUNI UVID?

Pogledajte bliže:

iPro² otkriva ono što nedostaje i pruža **kompletnu sliku***



Medtronic



MediLigo d.o.o. ovlaštteni zastupnik za Medtronic
dijabetes u Republici Hrvatskoj
Strojarska 20/8, Zagreb
www.mediligo.hr
info@mediligo.hr

*samo za zdravstvene radnike i profesionalnu upotrebu

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

VAŽNOST ESENCIJALNIH MASNIH KISELINA U TRUDNOĆI

Josip Delmiš

Pregledni članak

Ključne riječi: esencijalne masne kiseline, arahidonska kiselina, eikozapentaenska kiselina, dokozaheksaenska kiselina, rast fetusa

SAŽETAK. Masne kiseline (MK) zajedno s glukozom i aminokiselinama najvažnije su hranjive tvari tijekom intrauterinog života djeteta. One imaju važnu ulogu za optimalan fetalni rast i razvoj i dio su komponenti staničnih membrana. Dokozaheksaenska masna kiselina (DHA) je n-3 dugolančana višestruko nezasićena masna kiselina koja ima izuzetnu važnost za razvoj SŽS-a i mrežnice oka. Esencijalne masne kiseline, n-3 i n-6 višestruko nezasićene masne kiseline, su od posebnog značaja zbog njihovih fizioloških funkcija (metabolička, energetska i strukturna), a njihove promjene u količini mogu imati utjecaja u nekim patološkim stanjima.

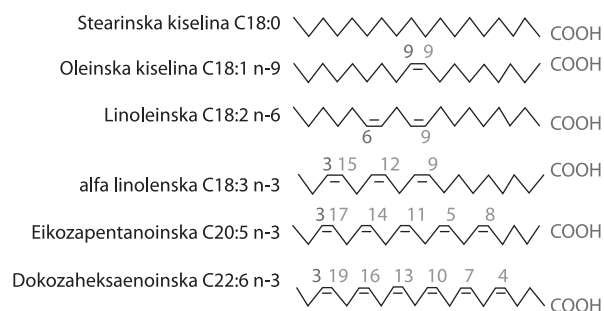
Cilj ovog preglednog članka je prikazati majčine i placente čimbenike koji su uključeni u određivanju raspoloživosti fetalnih masnih kiselina i metabolizma, usredotočujući se na specifičnu ulogu dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina u normalnim i patološkim trudnoćama.

Zasićene masne kiseline. Zasićene masne kiseline nemaju dvostrukih veza između ugljikovih atoma, ugljikovi atomi su zasićeni vodikom. Najčešće zasićene masne kiseline sadrže 12–22 atoma ugljika. Palmitinska kiselina (16: 0) je najčešća zasićena masna kiselina kod životinja, biljaka i mikroorganizama. Stearinska kiselina (18: 0) je glavna masna kiselina kod životinja. Miristinska masna kiselina (14: 0) se često nalazi u biljnim i životinjskim organizmima. Zasićene masne kiseline s kraćim ugljikovim lancima (8–10 ugljika) se nalaze u mliječnim i kokosovim trigliceridima.

Jednostruko nezasićene masne kiseline imaju dvostruku vezu kod jednog para ugljika, koja se može pojaviti u različitim položajima. Najčešće jednostruko nezasićene masne kiseline imaju 16–22 ugljika i dvostruku vezu sa cis konfiguracijom. To znači da su atomi vodika na obje strane dvostruke veze orijentirani u istom smjeru. Industrijski se mogu proizvesti trans izomeri tijekom hidrogenacije nezasićenih. Trans masne kiseline se nalaze i u gastrointestinalnom traktu preživača, mlijeku i mliječnim proizvodima. Cis masne kiseline su termodinamički manje stabilne od trans oblika i imaju niže talište od trans masnih kiselina. Palmitoleinska kiselina (16: 1 n-7) i oleinska kiselina (18: 1 n-9) najčešće su jednostruko nezasićene masne kiseline koja se nalaze u biljkama, životinjama i mikroorganizmima.

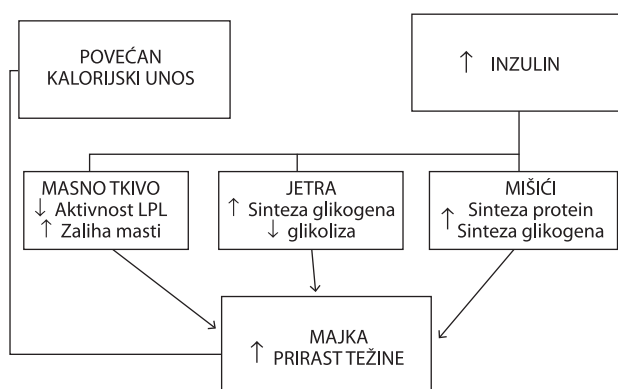
U višestruko nezasićenim masnim kiselinama dvostruka veza se može nalaziti između trećeg i četvrtog ugljikovog atoma, tada se te masne kiseline nazivaju n-3 masnim kiselinama (omega 3). Ako se prva dvostruka veza nalazi između šestog i sedmog ugljikovog atoma, tada se nazivaju n-6 masnim kiselinama (omega 6). Dvostruke veze u višestruko nezasićenim masnim kiselinama su odvojene jedna od druge metilenskom skupinom. Višestruko nezasićene masne kiseline sintetiziraju biljke i fitoplanktoni, a važne su za sve veće organizme, uključujući sisavce i ribe. N-3 i n-6 masne kiseline se ne mogu preoblikovati, i obje su bitne hranjive i strukturne tvari. Višestruko nezasićene masne kiseline se dodatno metaboliziraju u tijelu dodavanjem ugljikova atoma i dezaturiranjem vodika (ekstrakcija vodikova atoma). Sisavci imaju desaturaze, enzime koji su sposobni ukloniti atom vodika i karboksilnu skupinu iz atoma ugljika između postojećih dvostrukih veza. Linoleinska kiselina (18: 2 n-6) je glavna masna kiselina koja je dio biljnih masti. Arahidoninska masna kiselina (20: 4 n-6) je glavna komponenta membranskih fosfolipida stanica čovjeka.

Alfa-linolenska kiselina (18: 3 n-3) nalazi se u biljkama kao što je sojino ulje, zatim u raznim sjemskim uljima i algama. Eikozapentaenska kiselina (EPA, 20: 5 n-3) i dokozaheksenska kiselina (DHA, 22: 6 n-3) su



Slika 1. Primjeri zasićene, jednostruko nezasićene, n-6 i n-3 polinezasićenih masnih kiselina

glavne masne kiseline morskih algi, riba i ribljeg ulja. Dokozaheksaenska kiselina se nalazi u visokim koncentracijama, posebno u fosfolipidima mozga, retine i testisa.



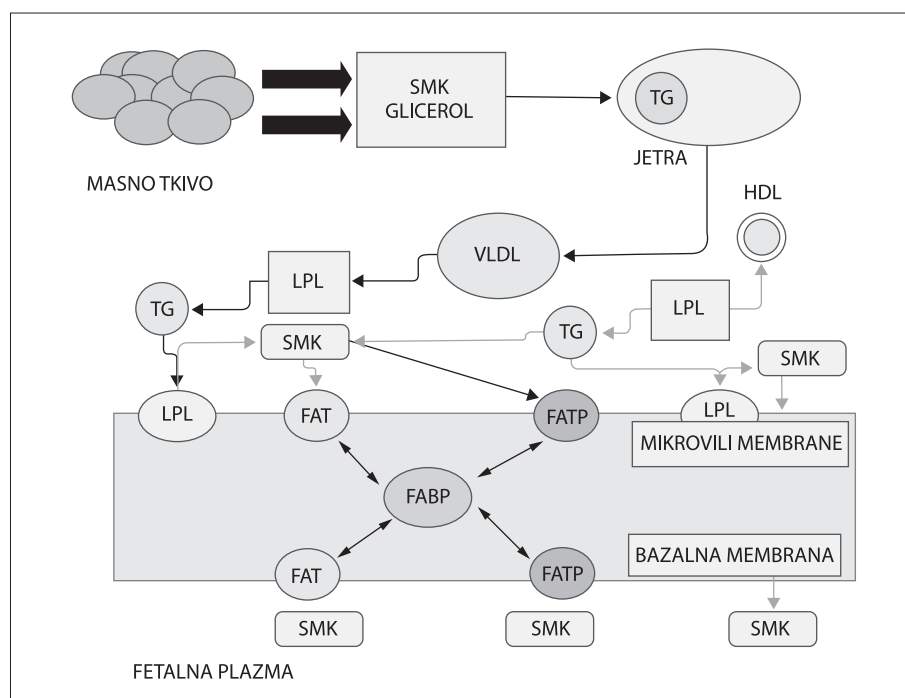
Slika 2. Prva polovica trudnoće; anabolički metabolizam trudnice

Metabolizam masnih kiselina. Odrasla osoba dnevno unosi oko 85 g masti dnevno, a najveći dio su trigliceridi. Tijekom probave, slobodne masne kiseline (SMK) i monogliceridi se oslobađaju i apsorbiraju u tankom crijevu. U stanicama crijevne mukoze, SMK se ponovno esterificiraju u trigliceride, koji putuju putem limfnih žila u cirkulaciju kao dio hilomikrona. U cirkulaciji su MK vezane za albumine ili su dio lipoproteina. U stanicu ulaze slobodne masne kiseline vezujući se za plazmatske proteinske transportere. U mitohondriju oksidacijom stvaraju energiju (ATP). Arahidonska i eikozapentaenska kiselina se mogu vezati na čimbenike transkripcije koji reguliraju ekspresiju gena ili se mogu pretvoriti u signalne molekule (eikosanoidi). Glukoza se može transformirati u masne kiseline (lipogeneza) kada postoji višak glukoze odnosno višak energije u stanicama.

Važnost masnih kiselina u trudnoći. Preporučeni unos masti za trudnice se kreće između 20 i 35% od ukupnih kalorija. Najvažniji lipidi koji se unose u organizam s prehranom su trigliceridi, a u manjoj mjeri fosfolipidi i kolesterol esteri. To su složene molekule koje unesene u organizam se ne mogu apsorbirati u crijevima prije nego se razbiju na jednostavnije molekule, masne kiseline (MK) djelovanjem specifičnih enzima gušterače.

Prva polovica trudnoće može se smatrati anaboličkim razdobljem tijekom kojega se povećava tjelesna težina trudnice kroz hiperfagiju i pohranjivanjem lipida u masnom tkivu (1) (slika 2.).

Skladištenje masti nastaje djelovanjem inzulina budući inzulini smanjuje lipoproteinsku lipaznu aktivnost.



Slika 3. Transport masnih kiselina od majke preko posteljice do fetusa

U trećem tromjesečju trudnoće fetus pojačava svoj zahtjev za hranjivim tvarima zbog eksponencijalnog rasta tkiva, pa se maternalni metabolizam lipida prebacuje u kataboličko stanje. U ovoj fazi, čak i kraća razdoblja gladovanja povezana su s uvjetima koja su definirana kao ubrzano gladovanje, tijekom koje trudnica čini dostupnim fetalnoj placentalnoj jedinici velike količine hranjivih tvari (1). Lipolitička aktivnost masnog tkiva povećava se zbog smanjene osjetljivosti na inzulin, a zbog utjecaja povišenih vrijednosti humanog placetnog laktogena, progesterona, kortizola, prolaktina i leptina (2). Svi ti događaji rezultiraju povećanjem razine slobodnih masnih kiselina i glicerola u plazmi trudnice (3).

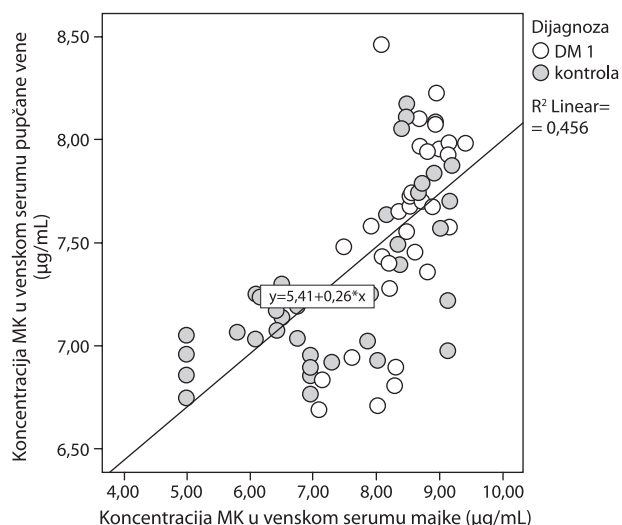
Placentarni prijenos i fetalna razina masnih kiselina. Tijekom intrauterinog života fetalni rast i razvoj ovisi o hranjivim tvarima koje pruža majka. Količina hranjivih tvari koji dosežu posteljicu ovisi o prehrani i metabolizmu majke. Međutim, placenta ima važnu ulogu za prijenos hranjivih tvari u cirkulaciju fetusa (4). Masne kiseline su preuzete iz majčine cirkulacije kao slobodne masne kiseline (SMK) ili od majčinskih lipoproteina. Inkorporirane u maternalne lipoproteine oslobođene SMK se mogu prenijeti u fetalnu cirkulaciju jednostavnom difuzijom zbog razlike koncentracija SMK između majke i fetusa ili, što je još važnije, zahvaljujući proteinskim transporterima (FAT, FATP i FABP) koji se nalaze na membrani trofoblastnih stanica i na endotelnim membranama fetalnih kapilara (3), a što je prikazano na slici 3.

Placentarni transport masnih kiselina

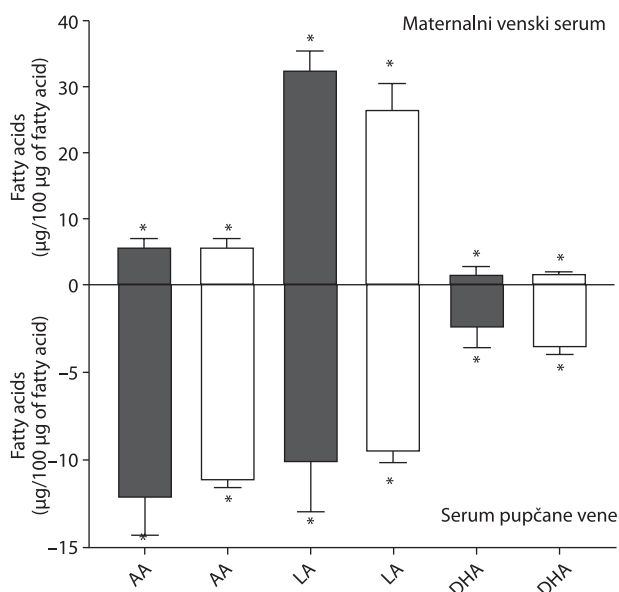
Brojne studije pokazuju da placenta modulira opskrbu MK za svoj, a i za fetalni metabolizam. Leptin koji proizvodi posteljica, a izlučuje se u maternalnom i fetalnom odjeljku stimulira lipolizu (5). Maternalni lipoproteini bogati trigliceridima neizravno prelaze placentu. Trigliceridi se hidroliziraju djelovanjem placentalne lipoproteinske lipaze na SMK koje difuzijom ili proteinskim transporterima prolaze placentu i ulaze u cirkulaciju fetusa (3). Općenito govoreći, fetalne MK su u korelaciji s razinom majke, sa značajno nižim razinama u fetalnoj nego u majčinoj cirkulaciji (4). Međutim, istraživanja su pokazala da fetus ima veću proporciju dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina, a niži postotak njihovih prekursora linoleinske (C18:2 n-6) i alfa-linoleinske kiseline (C18:3 n-3), a što je povezana sa sposobnošću placente ili fetusa da poveća razinu dokozaheksanske i arahidonske masne kiseline kako bi se podržao razvoj SŽS (6).

Masne kiseline se djelomično oksidiraju u mitohondrijama za proizvodnju energije. Štoviše, one su ugrađene u fosfolipide dok se jedan dio arahidonske kiseline pretvara u prostaglandine djelovanjem ciklooksigenaze. Istodobna procjena lipida i profila masnih kiselina kod majke i fetusa tijekom trudnoće je teška.

Procijenjeno je da fetus treba približno 50 mg/kg/dan n-3 i 400 mg/kg/dan n-6 masnih kiselina (7,8,9). Mozak



Grafikon 1. Linearna regresija ukupnih masnih kiselina između venskog seruma majke i seruma pupčane vene ($r^2=0,456$; $P<0,001$).



Grafikon 2. Veći postotak AA i DHA, a manji linolenske kiseline (C18:2 n-6) u serumu pupčane vene (biomagnifikacija).

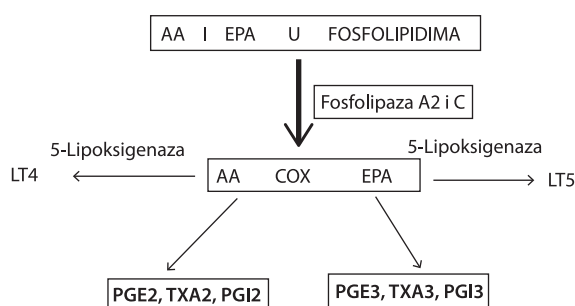
je organ koji najčešće uključuje dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline za svoj razvoj. Dokozaheksanska kiselina je inkorporirana u fosfolipide fetalnog mozga i retine, a što rezultira visokim stupnjem **fluidnosti i fleksibilnosti** neuralnih i endotelnih membrana. Ona je uključena u neurotransmisiju, regulira aktivnost ionskog kanala i ekspresiju gena i može se metabolizirati u neuroprotektivne metabolite (6). Istraživanja na štakorima ukazuju da nedostatak dugolančanih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina smanjuje veličinu neurona i dendritičku arborizaciju u mozgu (10). U rhesus majmuna, međutim, manjak dugolančanih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u prehrani smanjuje osjetljivost i oporavak vidnih stanica – štapića (11). S obzirom na glavnu ulogu dokozaheksanske

kiseline za mozak i funkciju retine i zbog toga što količina masnih kiselina u fetalnoj cirkulaciji u velikoj mjeri ovisi o sastavu masnih kiselina krvi majke, mnoge su studije istražile učinke na aktivnost mozga s povećanim unosom dugolančanih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina tijekom trudnoće i laktacije. Istraživanja su dokazala da suplementacija povoljno utječe: na poboljšanje vidne oštrote (12) zreliji neonatalni status spavanja (13), smanjenje hiperaktivnosti i poboljšanje kognitivne funkcije i pažnje (14). Majke koje su uzimale suplementaciju dokozaheksaenske kiseline njihovim djeca su imala veći kvocjent inteligencije u odnosu na kontrolnu skupinu (15). Potrebna su daljnja istraživanja da bi se objasnila uloga dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina u razvoju mozga. Istraživanja bi trebala uzeti u obzir da su neuronski procesi složeni i multifaktorijski tako da čimbenike kao što su unos dugolančanih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, socioekonomski status ili obrazovanje mogu imati utjecaj na rezultate. Dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline su bitne komponente membrana fosfolipida ne samo u SŽS nego i u drugim organima i tkivima. Suplementacija s dugolančanim n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama produljuje trudnoću prosječnom vrijednošću od 1,6–2,6 dana, s istodobnim malim porastom porođajne težine. Sprječava prijevremeno rođenje prije 34 tjedna gestacije u visokorizičnih trudnoća (16). Ti se dokazi mogu objasniti utjecajem visokih koncentracija n-3 masnih kiselina na proizvodnju prostaglandina koji je uključen u inicijaciju porođaja. Arahidonska kiselina povećava upalni proces dok

dokazaheksaenska kiselina smanjuje upalne citokine; stoga ona, čini se, ima potencijalnu ulogu sprječavanja budućih alergija (17).

Među mnogim učincima dugolančanih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina na fetus i trudnoću, čini se da imaju utjecaja i za majčinu depresiju. Epidemiološka istraživanja pokazala su da je učestalost postpartalne depresije veći u zemljama s niskim unosom dugolančanih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina nego kod onih s povećanim unosom tijekom trudnoće i laktacije (18). Konkretno, postpartalna depresija je povezana s višim n-6/n-3 omjerom (19). Postpartalna depresija nastaje zbog smanjenja količine dokozaheksaenske kiseline u maternalnim lipidima tijekom trudnoće i dojenja. Osim pozitivne uloge prikladne prehrane majke s dovoljnim unosom dokozaheksaenske masne kiseline, važno je naglasiti da i neuravnotežena prehrana također ima potencijalno dramatične posljedice na razvoj fetusa. Hipertenzija se osobito čini povezana s prekomjernim unosom zasićenih MK ili neadekvatnog unosa dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina u perinatalnom razdoblju (20). Fetalni rast ovisi o kombinaciji različitih čimbenika kao što su endokrino stanje majke, prehrana majke, okoliš i genetski potencijal fetusa, a promjena jednog ili više tih čimbenika može dovesti do modifikacija u rastu fetusa. Intrauterino ograničenje rasta (IUGR) rezultat je neučinkovitog rasta fetusa, dok je kod gestacijskog dijabetesa povećana dostupnost hranjivih tvari i ubrzan rast fetusa. IUGR predstavlja jedan od glavnih uzroka perinatalnog morbiditeta i smrtnosti te je također povezan s kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom u životu odraslih (21). Preeklampsija je sindrom koja nastaje zbog slabije invazije trofoblasta u spiralne arterije. Važna je uloga masnih kiselina, osobito eikozapentaenske i arahidonske kiseline, koji su prekursori prostaglandina. Fetusi s usporenjem fetalnog rasta (IUGR) u trudnica s preeklampsijom imaju niži omjer arahidonske i linoleinske kiseline (AA/LA) u odnosu na eutrofične fetuse (22).

Trudnice s dijabetesom imaju višu razinu triglicerid-lipoproteina i slobodnih masnih kiselina u plazmi od zdravih kontrola, a transfer lipida također je povećan razlikom koncentracije između majke i fetusa (23, 25). Magnusson AL i sur. su pokazali da se aktivnost placentalne LPL povećava za 39% u tipa 1 dijabetičnih trud-



Slika 4. Metabolizam arahidonske (AA) i eikozapentaenske kiseline (EPA)

Masna kiselina	AA	EPA	AA	EPA	AA	EPA
Enzim	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Ciklooksigenaza	Ciklooksigenaza	Ciklooksigenaza	Lipoksigenaza		
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	trombociti	Endotelne stanice	leukociti			
Eikosanoid	TXA2	TXA3	PGI2	PGI3	LT4	LT5
Biološki utjecaj						
Agregacija trombocita	+++	+				
Antiagregacija			+++	+++		
Vazodilatacija			+++	+++		
Kemotaksa					+++	+

Slika 5. Biološki utjecaj tromboksana i prostaciklina serije 2 i 3 i leukotrina serije 4 i 5

nica ali ne u trudnica s gestacijskim dijabetesom (24). Ekspresija citoplazmatskog vezujućeg proteina za masne kiseline se povećava u trudnica s dijabetesom tipa 1 i u trudnica s gestacijskim dijabetesom za 112% i 69% (24). U dijabetičnoj trudnoći, pohranjuje se jedan dio MK izravno u placentu dok se ostali dio MK transportira u fetalnu cirkulaciju. Kod trudnica s dijabetesom tipa 1 smanjena je sinteza DHA vjerojatno zbog oslabljene aktivnosti desturaze P5 i P6 (25). Nađene su niže proporcije dokozaheksaenske kiseline u umbilikalnoj venskoj i arterijskoj plazmi novorođenčadi rođenih od trudnica s dijabetesom tipa 1 (25). Ovi podaci ukazuju na nižu koncentraciju i niži udio dokozaheksaenske kiseline u novorođenčadi majki s dijabetesom tipa 1. Čini se da je to zbog izmijenjenog metabolizma fetusa i ograničenog placentarnog prijenosa. Ovaj nalaz može imati potencijalne implikacije za fetalni i postnatalni rast.

Postoje metaboličke promjene koje karakteriziraju trudnoće s majčinom pretilošću ali s normalnom tolerancijom glukoze. Majčinska pretilost povezana je s većim rizikom od komplikacija poput preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, fetalnih anomalija i visoke porođajne težine. U pretilih žena, povećavaju se metaboličke prilagodbe: osjetljivost na inzulin je 40% niža s posljedičnim povećanjem glukoze u plazmi, aminokiselina i slobodnih masnih kiselina. Stoga pretilost, kao što je gestacijski dijabetes i dijabetes tipa 2, dovodi do veće dostupnosti hranjivih tvari za fetus, što značajno utječe na njegov rast i razvoj.

Zaključci i preporuke

Unos dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina utječe na zdravlje fetusa, majke i djeteta. Stoga je poželjno da trudnice i dojilje žele postići prosječni unos od najmanje 200 mg/dan dokozaheksaenske masne kiseline kako bi se postigao poželjan ishod. Preporučuje se suplementacija s n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina trudnica s dijabetesom tipa 1 (26), pretilih trudnica, a zatim i kod prijevremeno rođene djece jer mogu povoljno utjecati na rast djeteta zbog izmijenjene ravnoteže eikozapentaenske i arahidonske kiseline. Povoljan je učinak dokozaheksaenske kiseline na produljenje trudnoće i stoga fetalne težine. Budući da morske ribe mogu sadržavati veće količine opasnih kontaminanata kao što su poliklorirani bifenoli, dioksini i živini derivati, trudnicama treba savjetovati da konzumiraju ribu s nižim sadržajem kontaminanata. Prehrambeni unos masti tijekom trudnoće i laktacije, kao udio ukupnog unosa energije, treba biti isti kao onaj koji se preporučuje za opću populaciju.

Literatura

- Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development – a review. *Placenta* 2002;23, Suppl. A, S9–S19.
- Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991; 40:39–43.
- Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy, in Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M (eds): *Diabetology of pregnancy*, Basel, Karger, 2005, 34–45.
- Cetin I, Radelli T. Normal and abnormal fetal growth, in Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M (eds): *Diabetology of pregnancy*, Basel, Karger, 2005, 72–82.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Non adipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029–1033.
- Innis SM. Dietary (n 3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137:855–859.
- Olsen SF. Is supplementation with marine omega-3 fatty acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:768–774.
- Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980;4:121–129.
- Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, Swyer PR & Chance GW. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissue. *Early Hum Dev* 1981;5:355–366.
- Ahmad A, Moriguchi T & Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol* 2002;26:210–218.
- Jeffrey BG & Neuringer M. Age-related decline in rod phototransduction sensitivity in rhesus monkeys fed an n-3 fatty acid deficient diet. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; DOI: 10.1167/iov.09-3640.
- Smithers LG, Gibson RA, McPhee A & Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1049–1056.
- Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr* 2002 76:608–613.
- Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM, Law CM, Schlotz W, O'Callaghan FJ. Oily fish intake during pregnancy as association with lower hyperactivity but not with higher full-scale IQ in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:1061–1068.
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD & Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:39–44.
- Szajewska H, 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 measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1337–1344.
- Enke U, Seyfarth L, Schleussner E & Markert UR. Impact of PUFA on early immune and fetal development. *Br J Nutr* 2008;100:1158–1168.
- Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 2002;69: 15–29.
- De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 2003;73: 3181–3187.

20. Weisinger HS, Armitage JA, Sinclair AJ, Vingrys AJ, Burns PL, Weisinger RS. Perinatal omega-3 fatty acid deficiency affects blood pressure later in life. *Nat Med* 2001;7:258–259.
21. De Rooij SR, Painter RC, Holleman F, Bossuyt PM, Roseboom TJ. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2007;86: 1219–1224.
22. Alvino G, Cozzi V, Radaelli T, Ortega H, Herrera E, Cetin I. Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia. *Pediatr Res* 2008;64:615–620.
23. Montelongo A, Lasunci 'on MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41: 1651–1659.
24. Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4607–4614.
25. Djelmis J, Ivanisevic M, Desoye G, van Poppel M, Berberović E, Soldo D, Oresković S. Higher cord blood levels of fatty acids in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2620–2629.
26. Horvaticek M, Djelmis J, Ivanisevic M, Oresković S, Herman M. Effect of eicosapentanoic and docosahexaenoic acid supplementation on C-peptide preservation in pregnant women with type 1 diabetes: randomized placebo control clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:968–972.

Adresa autora: Josip Đelmiš, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb; *e-pošta:* josip.djelmis@zg.t-com.hr

School of Medicine University of Zagreb

THE IMPORTANCE OF FATTY ACIDS IN PREGNANCY

Josip Đelmiš

Review article

Keywords: fatty acids, essential fatty acids, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, fetal growth

SUMMARY. Together with glucose and amino acids, fatty acids represent essential nutrients during the intrauterine life of a fetus. Free fatty acids play an essential role in optimizing fetal growth and development. They are an essential component of cell membrane components. The fetus requires an adequate supply of fatty acids, especially polyunsaturated fatty acids. Essential fatty acids are polyunsaturated fatty acids from formed metabolites (eiconasanooids) with solid local activity. Specifically, the docosahexaenoic fatty acid is an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid of particular importance for fetal growth, especially for CNS development. The different kinds of food a mother consumes during pregnancy and breastfeeding can affect pregnancy, the fetus, and the neonatal outcome. Polyunsaturated fatty acids are of particular importance due to their numerous physiological functions (metabolic, energetic, and structural), and their changes in quantity may affect some pathological conditions.

This review article aims to show maternal and placental factors involved in determining the availability of fetal fatty acids and metabolism by focusing on the specific role of long-chain polyunsaturated fatty acids in normal and pathological pregnancies.

METABOLIZAM MASNIH KISELINA I LIPIDA TIJEKOM TRUDNOĆE

Marina Horvatiček

Pregledni članak

Ključne riječi: trudnoća, lipidi, metabolizam, esencijalne masne kiseline

SAŽETAK. Trudnoća je jedinstveni događaj prilikom kojeg metabolizam majke prolazi kroz značajne promjene. Dok su specifične prilagodbe ugljikohidrata i proteina prilično dobro proučene, još uvijek je mnoštvo značajnih fizioloških odstupanja i nedovoljno razjašnjenih mehanizama u metabolizmu lipida. Rad obuhvaća pregled metabolizma lipida te važnost lipida i masnih kiselina tijekom trudnoće.

Trudnoća je jedinstveni događaj koji je povezan s velikim brojem fizioloških promjena i kompleksnih metaboličkih procesa koji se odvijaju u tijelu buduće majke. Unatoč stalnom, uravnoteženom i redovitom unosu raznih hranjivih tvari, tijekom trudnoće dolazi do značajnih promjena u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i lipida. Dok su specifične prilagodbe ugljikohidrata i proteina prilično dobro proučene, još uvijek je mnoštvo značajnih fizioloških odstupanja i nedovoljno razjašnjenih mehanizama u metabolizmu lipida. Porast incidencije rađanja makrosomne novorođenčadi povećao je interes za istraživanjem metabolizma lipida te njegova prijenosa kroz posteljicu.

Lipidi predstavljaju heterogenu skupinu spojeva koji imaju više fiziološki značajnih uloga u tkivima sisavaca: od strukturne uloge, skladištenja i proizvodnje energije, do biološki aktivnih tvari. Karakterizira ih relativna netopljivost u vodi te topljivost u nepolarnim otapalima. Dije se na jednostavne lipide (masti i voskovi, koji su esteri masnih kiselina i različitih alkohola) i složene lipide (glicerofosfolipidi i sfingolipidi uključujući glikosfingolipide), te drugi složeni lipidi. Od najvećeg fiziološkog značaja su masne kiseline i njihovi esteri, zajedno s kolesterolom i drugim steroidima.

U sastavu većine lipida nalaze se **masne kiseline** (MK), jednostavne ugljikovodične organske kiseline s parnim brojem ugljikovih atoma u lancu. Sastavne su jedinice fosfolipida i glikolipida i, prema tome, osnovna komponenta staničnih membrana koje daju stanici njen strukturalni integritet i omeđuju organele. U organizmu se rijetko nalaze u slobodnom obliku (neesterificirane) zbog svojih detergenskih i citotoksičnih učinaka, već su općenito esterski vezane u veće molekule kao što su fosfolipidi (PL) i triacilgliceroli (TAG) ili amidno vezane u sfingolipidima. **Fosfolipidi**, lipidi u kojima su dvije molekule dugolančane masne kiseline i jedna molekula fosforne kiseline povezane jednom molekulom glicerola, zbog svoje amfipatske prirode glavna su sastavnica lipidnih membrana. Osim u izgradnji membrana, sudjeluju u metabolizmu drugih lipida. **Triacilgliceroli**, esteri alkohola glicerola i masnih kiselina, predstavljaju glavni oblik pohrane masnih kiselina u tkivima. Njihovom hidrolizom u masnom tkivu oslobađaju se **slobodne (neesterificirane) masne kiseline** koje se

krvlju transportiraju vezane na albumin do tkiva koja ih koriste.

Kolesterol je široko rasprostranjen u svim stanicama tijela te ima niz važnih uloga u organizmu: preteča je velikog broja jednako važnih steroida poput hormona, vitamina, glikozida; glavni je sastojak plazmatske membrane i lipoproteina u plazmi. Također ima važnu ulogu u proliferaciji stanica i razvoju organizma, u staničnoj diferencijaciji i staničnoj komunikaciji. Iako ne sadrži niti jednu masnu kiselinu njegova se ciklička jezgra sintetizira od acetil-CoA, produkta razgradnje masnih kiselina. Često se nalazi u formi kolesterol-estera (CE), u kojima je hidroksilna skupina kolesterola esterificirana dugolančanom masnom kiselinom.

Masne kiseline dijele se ovisno o stupnju zasićenosti na: 1) zasićene, koje ne sadrže dvostruke (nezasićene) veze; 2) jednostruko nezasićene ili mononezasićene, (MUFA, engl. *monounsaturated fatty acids*) koje sadrže jednu dvostruku vezu u lancu, te 3) višestruko nezasićene ili polinezasićene masne kiseline, (PUFA, engl. *polyunsaturated fatty acids*) koje sadrže više dvostrukih veza. Klasifikacija nezasićenih MK temelji se na duljini ugljikovog lanca, broju dvostrukih veza te položaju dvostrukih veza. Nomenklatura koja se temelji na udaljenosti prve dvostruke veze od zadnjeg C-atoma označava masne kiseline kao: n-3, n-6, n-7 ili n-9 nezasićene masne kiseline. Ljudski organizam može jednostavno proizvesti zasićene masne kiseline ili jednostruko nezasićene masne kiseline s dvostrukom vezom smještenom između karboksilne skupine i devetog ugljikovog atoma (serija n-7 i n-9 nezasićenih MK). Međutim zbog nedostatka enzima Δ -12 i Δ -15 desaturaze nije u mogućnosti *de novo* sintetizirati serije n-6 i n-3 nezasićenih masnih kiselina. Linolna kiselina (LA, C18:2n-6) od koje se u organizmu dalje sintetizira n-6 serija nezasićenih masnih kiselina, i α -linolenska kiselina (ALA, C18:3n-3) od koje se sintetizira n-3 serija, moraju se stoga unijeti u organizam putem hrane te ih nazivamo **esencijalnim masnim kiselinama** (EFA, engl. *essential fatty acids*).

Biosinteza dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina (LC-PUFA, engl. *long-chain polyunsaturated fatty acids*) iz preteča uključuje niz naizmjeničnih aktivnosti enzima elongaza i desaturaza, pri

čemu između n-6 i n-3 serija kiselina postoji konkurencija za iste enzime (1). Ljudski organizam je u mogućnosti konvertirati ili retrokonvertirati pojedinačne masne kiseline u druge masne kiseline iste serije, no ne i konvertirati masne kiseline iz n-3 serije u n-6 seriju, ili obrnuto. Afinitet masnih kiselina za desaturacijske enzime je sljedeći: ALA > LA > oleinska kiselina (2). Djelovanjem enzima LA se prevodi u dugolančane n-6 PUFA kao što su dihomog-linolenska kiselina (DGLA, C20:3n-6) i arahidonska kiselina (AA, 20:4n-6), dok se ALA može prevesti u dugolančane n-3 PUFA od kojih su najzastupljenije eikozapentaenska kiselina (EPA, C20:5n-3) i dokozahexaenska kiselina (DHA, C20:6n-3). Međutim učinkovitost endogene pretvorbe ALA iz hrane u EPA i DHA u organizmu odraslog čovjeka nije velika (3, 4, 5) i preporuča se njihov pojačani unos hranom. Dugolančane PUFA poput AA, EPA i DHA u organizmu mogu potjecati izravno iz konzumirane hrane ili se sintetiziraju endogeno iz svojih preteča unesenih hranom. Glavni predstavnik n-3 PUFA je ALA, a nalazimo je u zelenom lišću povrća, kao i u nekim sjemenkama, orašastim plodovima i mahunarkama, dok su za EPA i DHA primarni izvor ribe i plodovi mora (6). Najzastupljenija n-6 PUFA u prehrani je LA i primarno je nađena u orašastim plodovima, sjemenkama i biljnim uljima. Preteča je za sintezu AA. S obzirom da se ALA i LA natječu za ključne enzime uključene u metabolizam nezasićenih masnih kiselina i njihovu pregradnju u proupalne ili protuupalne eikozanoide, važno je istražiti učinak zajedničkog unosa n-3 i n-6 PUFA (6).

Metabolizam majke tijekom trudnoće prolazi kroz značajne promjene, a dva najvažnija događaja su povećanje majčinog masnog tkiva i razvoj hiperlipidemije. Zbog potreba rastućeg fetusa i posteljice, povećane su prehrambene potrebe majke, te se tijekom prva dva tromjesečja trudnoće masti iz hrane i majčinog metabolizma pohranjuju u majčino masno tkivo pri čemu dolazi do povećanja mase masnog tkiva (7). Osim naglog povećanja dostupnosti vanjskih supstrata, povećanje lipogeneze (sintezom lipida) (8) i povećanje aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL) aktivno doprinose povećanju majčinih masnih zaliha. LPL hidrolizira triacilglicerole (TAG) koji cirkuliraju u plazmi u obliku lipoproteina bogatih triacilglicerolima (hilomikroni i lipoproteini vrlo male gustoće, (VLDL, engl. *very low density lipoproteins*)). Produkti hidrolize, neesterificirane masne kiseline (NEFA) i glicerol, unose se u susjedna tkiva gdje se ponovno sintetiziraju TAG što olakšava akumulaciju lipida u masnom tkivu majke. To povećanje akumulacije masnog tkiva kod majke prestaje u trećem tromjesečju trudnoće kao rezultat nekoliko glavnih promjena: *smanjene sinteze masnih kiselina u masnom tkivu, smanjene aktivnosti LPL i povećane lipolitičke aktivnosti u masnom tkivu* kao posljedica inzulinske rezistencije (9, 10). Posljedično, oslobođene masne kiseline, kao i masne kiseline iz lipida hrane, doprinose povećanju koncentracije TAG u cirkulirajućim lipoproteinima (uglavnom u obliku VLDL-a) majke te dolazi

do hipertrigliceridemije. Stanju inzulinske rezistencije kod majke u trećem tromjesečju, osim hormona posteljice (placentalni laktogen i hPGH), kortizola i estrona, pridonose i **adipokini** (adipocitokini, medijatori koje izlučuje masno tkivo). Tako primjerice povećanje koncentracije nekih adipokina (leptin, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), retinol vezujući protein 4 (RBP4) i dr.) krajem trudnoće uzrokuje smanjenje inzulinske rezistencije, dok smanjenje koncentracija drugih adipokina (adiponektin, apelin) povećava inzulinsku rezistenciju (11). Osim masnog tkiva, tijekom trudnoće većinu adipokina izlučuje i posteljica (12) te aktivno doprinosi razvoju inzulinske rezistencije i njezinih posljedica, pojačavajući lipolitičku aktivnost masnog tkiva u trećem tromjesečju.

Dislipidemija u majčinom organizmu u trećem tromjesečju trudnoće karakterizira značajno povećanje koncentracije TAG u majčinoj cirkulaciji, ali i nešto manje povećanje koncentracije fosfolipida i kolesterola (13, 14). Iako je povećanje koncentracije TAG najzastupljenije u VLDL-u, s TAG se obogaćuju i drugi lipoproteini u kojima su TAG inače slabo zastupljeni, poput lipoproteina velike gustoće (HDL, engl. *high-density lipoprotein*) i lipoproteina male gustoće (LDL, engl. *low-density lipoprotein*) što je posljedica smanjene aktivnosti jetrene lipaze (13). Povećanje koncentracije TAG u plazmi podudara se s povećanom proizvodnjom VLDL-a u jetri (15) i njihovim smanjenim uklanjanjem iz cirkulacije, što je posljedica smanjene aktivnosti LPL-e u masnom tkivu (13). Osim inzulinske rezistencije, na nastanak majčine hipertrigliceridemije u trećem tromjesečju trudnoće utječe i povećanje koncentracije hormona specifičnih za trudnoću (estrogen, humani placentalni laktogen) i kateholamina, koji imaju inzulinantagonističke i lipolitičke učinke (16). Važnost majčine hipertrigliceridemije očituje se kroz ulogu u dostupnosti masnih kiselina za fetus jer majčini lipoproteini ne prolaze direktno kroz posteljicu (10, 7).

Budući da posteljica nema aktivnost desaturaza, a aktivnost fetalnih enzima *in utero* je vrlo ograničena, fetus ovisi o placentalnom prijenosu esencijalnih masnih kiselina i metabolita PUFA iz majčine cirkulacije (17). **Prijenos esencijalnih masnih kiselina kroz posteljicu** odvija se pasivnom difuzijom ili posredovanjem proteina plazmatske membrane (7). Fiziološki proteinom posredovan prijenos masnih kiselina pokazao se kvantitativno važniji nego pasivna difuzija (7). Ti se proteini nalaze u nekoliko humanih tkiva, uključujući i posteljicu. U staničnim membranama sincitiotrofoblasta nalaze se: membranski protein koji veže masne kiseline (FABPpm, engl. *plasma membrane fatty acid binding protein*); translokaza masnih kiselina (FAT, engl. *fatty acid translocase*) poznat i pod nazivom klaster diferencijacije-36 (CD-36); prijenosni protein masnih kiselina s aktivnošću acil-CoA-sintetaze (FATP, engl. *fatty acid transporter protein*), dok se u citoplazmi nalazi protein koji veže masne kiseline (FABP, engl. *fatty acid binding protein*) (18), kao i citoplazmatski proteinski prijenosnik masnih kiselina (7).

TAG ne prolaze direktno kroz posteljicu, no EFA iz majčine prehrane, koje se prenose u majčinoj plazmi u sastavu lipoproteina bogatih s TAG (LDL) (19) moraju biti dostupne fetusu. LDL je najveći lipoprotein koji se može unijeti u sincitiotrofoblast putem receptorom posredovane endocitoze (20). Nakon unosa u stanice, majčini TAG iz lipoproteina se hidroliziraju, MK se vežu za FABP te ulaze u različite metaboličke putove, a mogu se pohraniti u obliku masnih kiselina i tako pridonositi zalihamu MK u stanicama sincitiotrofoblasta. MK mogu proći kroz citoplazmu sincitiotrofoblasta i difuzijom prijeći u fetalnu plazmu gdje se vežu na transportne proteine i prenose u fetalnu jetru. U jetrima se reesterificiraju i metaboliziraju ili ugrađuju u lipoproteine (uglavnom HDL) i ponovno otpuštaju u cirkulaciju.

Istraživanja na eksperimentalnim životinjskim modelima ukazuju da je prijenos esencijalnih masnih kiselina uvijek dvostruko veći od prijenosa neesencijalnih masnih kiselina u ukupnom prijenosu lipida u smjeru fetusa. Takva zapažanja pokazuju i potvrđuju da je prijenos masnih kiselina selektivan proces, kojim se omogućuje veća zastupljenost i koncentriranje masnih kiselina koje su neophodne za fetalni rast i razvoj (21). DHA i AA iz majčine cirkulacije selektivno i preferencijalno se prenose kroz posteljicu prema fetusu tijekom trudnoće (22, 7).

Esencijalne masne kiseline imaju važnu ulogu tijekom fetalnog razvoja i rasta (23, 24) jer se koriste kao strukturne komponente, izvor energije, prekursori bioaktivnih spojeva (poput eikozanoida) i regulatori su transkripcijskih faktora. Praktički sve MK mogu osigurati energiju, ali samo n-3 i n-6 PUFA imaju metaboličke funkcije. Fetus mora nabaviti te PUFA od majke koja ih pak dobiva iz hrane ili suplementacijom (25). Manjak opskrbe fetusa esencijalnim PUFA zbog disfunkcije posteljice i nedostatne perinatalne konzumacije pripisuje je specifičnim štetnim ishodima trudnoće (26).

N-3 PUFA i metaboliti (poput eikozanoida) poboljšavaju majčine i neonatalne zdravstvene ishode, te su mnogi rezultati istraživanja pokazali da suplementacija s n-3 PUFA tijekom trudnoće smanjuje rizik od prijevremenog porođaja, posebice kod visokorizičnih trudnoća (27, 28, 29, 30). Dokozaheksaenska kiselina (DHA) je posebno važna za ukupan fetalni rast kao i za razvoj vitalnih organa poput mozga i očiju (retine), pa je tako nedostatni unos DHA tijekom trudnoće povezan s oslabljenim kognitivnim funkcijama i oštrinom vida kod novorođenčadi (31, 32, 33, 34). Mozak sadrži najveću količinu lipida (60% suhe mase) u usporedbi s drugim organima u tijelu (35), od kojih pak gotovo 50% čine PUFA: AA i DHA. Iako različite vrste moždanih stanica, kao što su glijalne stanice, astrociti i cerebralni endotel mogu iz EFA djelovanjem elongaza i desaturaza sintetizirati njihove više homologe, majka je glavni izvor AA i DHA koje se akumuliraju u mozgu tijekom fetalnog razvoja. Rast mozga ubrzan je u drugom tromjesečju, što je vjerojatno ključni period za DHA suplementaciju. Međutim dokazano je da je nakupljanje DHA u mozgu najbrže tijekom trećeg tromjesečja trud-

noće i tijekom prve godine života (36, 37) te je majčin status DHA u tom periodu značajan za fetalno zdravlje kako bi se podržao normalan rast, neurološki razvoj i kognitivna funkcija rastućeg fetusa (38). No, studije su pokazale da je majčina razina DHA uglavnom niska tijekom zadnjeg tromjesečja, što se objašnjava visokom stopom prijenosa DHA prema fetusu (22). Također, niska razina n-3 PUFA u krvi majke u zadnjem tromjesečju može biti urođeni regulatorni mehanizam u svrhu povećane sinteze proupalnih molekula potrebnih za početak porođaja. Međutim, ukoliko nisu adekvatno opskrbljeni s n-3 PUFA, fetus tijekom trećeg tromjesečja i novorođenče podložni su razvojnim deficitima.

Ako je unos hrane nedostatan, mogu se mobilizirati zalihe majčinog tijela. Zahtjevi za AA vjerojatno će biti ispunjeni jer postoji obilje LA (preteča AA) u masnom tkivu. Međutim, ALA je prisutna u manjoj količini i posljedično je smanjena sinteza DHA i EPA. PUFA status djeteta vrlo je koreliran s majčinim (39). Pokazalo se da tijekom trudnoće koncentracija EFA u krvi majke pada za otprilike 40%, uz istodobno povećanje koncentracije neesencijalnih masnih kiselina, budući da se zalihe tijela mobiliziraju i iscrpljuju (38).

Iako je metabolizam lipida majke i fetusa u normalnim uvjetima uglavnom poznat, još uvijek postoje otvorena pitanja o mehanizmu prijenosa masnih kiselina u posteljicu. Budući je većina PUFA u majčinoj plazmi esterificirana i u sastavu lipoproteina, sustav je prilično složen i nije u potpunosti poznat.

Literatura

1. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991;54: 438–63.
2. Kassem AA, Abu Bakar MZ, Yong Meng G, Mustapha NM. Dietary (n-6:n-3) fatty acids alter plasma and tissue fatty acid composition in pregnant Sprague Dawley rats. *Sci World J.* 2012;ID:851437.
3. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [13C] α -linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards β -oxidation in older man. *Br J Nutr.* 2003;90: 311–321.
4. Holub BJ. Conversion efficiency of ALA to DHA in humans. DHA-EPA Omega-3 Institute. 2006.
5. Hanebutt FL, Demmelmair H, Schiessl B, Larqué E, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr.* 2008;27(5):685–693.
6. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, Orton HD, Barón AE, Clare-Salzler M, Chase HP, Szabo NJ, Erlic H, Eisenbarth GS, Rewers M. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2007;298(12):1420.
7. Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta: A review. *Prog Lipid Res.* 2009;48(1):52–61.
8. Andersen O, Kuhl C. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:575–81.

9. Williams C, Coltart TM. Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85:43–6.
10. Elliott JA. The Effect of Pregnancy on the Control of Lipolysis in Fat Cells Isolated from Human Adipose Tissue. *Eur J Clin Invest.* 1975;5(1):159–163.
11. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016;26(2):109–27.
12. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S120–6.
13. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res.* 1996;37:299–308.
14. Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: Herrera E, Knopp RH, editors. *Perinatal Biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992:19–51.
15. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology.* 1980;107:584–96.
16. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:341–7.
17. Sprecher H. Biochemistry of essential fatty acids. *Prog Lipid Res.* 1981;20:13e22.
18. Coleman RA. Placental metabolism and transport of lipid. *Fed Proc.* 1986;45(10):2519–2523.
19. Herrera, E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development—a review. *Placenta.* 2002;23(Suppl. A): S9–S19.
20. Winkler CA, MacDonald PC, Simpson ER. The role of receptormediated low-density lipoprotein uptake and degradation in the regulation of progesterone biosynthesis and cholesterol metabolism by human trophoblasts. *Placenta Suppl.* 1981; 3:133–43.
21. Honda M, Lowy C, Thomas CR. The effects of maternal diabetes on placental transfer of essential and non-essential fatty acids in the rat. *Diabetes Res;* 1990;15(1):47–51.
22. Montgomery C, Speake BK, Cameron A, Sattar N, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Br J Nutr.* 2003;90(1):135–45.
23. Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2010;3(4):163–71.
24. Abedi E, Sahari MA. iLong-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr* 2014; 2(5):443–463.
25. Muskiet FA, Fokkema MR, Schaafsma A, Boersma ER, Crawford MA. Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA Status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr.* 2004;134:183–6.
26. Morgan T. Placental insufficiency is a leading cause of preterm labor, *NeoReviews,* 2014;15(12):518–525.
27. Olsen S, Secher N. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ.* 2002;324:1–5.
28. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD003402.
29. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. 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(2):253–259.
30. Giuseppe R, Roggi C, Cena H. n-3 LC-PUFA supplementation: Effects on infant and maternal outcomes. *Eur J Nutr.* 2014;53(5):1147–1154.
31. Uauy R, Birch E, Birch D, Peirano P. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr* 1992;120(4):S168–S180.
32. Green P, Yavin E. Mechanisms of Docosahexaenoic acid accretion in the fetal brain. *J Neurosci Res.* 1998;52(2):129–136.
33. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development, *Semin Neonatal.* 2001;6(5):437–449.
34. Singh M. Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian J Pediatr.* 2005;72(3):239–242.
35. Burdge GC, Calder PC. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults, *Reprod Nutr Dev.* 2005;45:581–597.
36. Clandinin MT, Chappel JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements, *Early Hum Dev.* 1980;4(2):121–129.
37. Martínez M, Mougán I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem.* 1998;71(6):2528–2533.
38. Al MDM, van Houwelingene AC, Hornstra G. Long chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 1995;71:S285–S291.
39. Smit EN, Oelen EA, Seerat E, Muskiet FA, Boersma ER. Breast milk docosahexaenoic acid (DHA) correlates with DHA status of malnourished infants. *Arch Dis Child.* 2000;82:493–4.

Adresa autora: dr. sc. Marina Horvatiček, Zavod za molekularnu biologiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb; *e-pošta:* marina.horvaticek@irb.hr

Institute Rudjer Boskovic, Department of Molecular Biology

LIPID AND FATTY ACID METABOLISM DURING PREGNANCY

Marina Horvatiček

Review article

Keywords: pregnancy, lipids, metabolism, essential fatty acids

SUMMARY. Pregnancy is a unique event in which the mother's metabolism undergoes significant changes. While the specific changes of carbohydrates and proteins have been well studied, there are still many significant physiological deviations and insufficiently explained mechanisms in lipid metabolism. This review article presents an overview of lipid metabolism mechanisms and the importance of lipids and fatty acids during pregnancy.

PRIKAZ KNJIGE BOOK REVIEW

Gynaecol Perinatol 2020;29(3–4):49–50

Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

PRVI UDŽBENIK MINIMALNO INVAZIVNE GINEKOLOŠKE KIRURGIJE

Miroslav Kopjar, Rajko Fureš i Siniša Šijanović

Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku nakladnik je prvog sveučilišnog udžbenika na hrvatskom jeziku pod nazivom „Minimalno invazivna ginekološka kirurgija“. Sunakladnici udžbenika su i Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju Hrvatskog liječničkog zbora te Opća bolnica Zabok i Bolnica hrvatskih veterana. U izradi udžbenika sudjelovalo je 115 eminentnih suradnika i suradnica iz zemlje i svijeta, dok su urednici udžbenika Miroslav Kopjar, Rajko Fureš i Siniša Šijanović. Udžbenik ima pedeset i šest poglavlja i sadrži 437 stranica, a obrađuje recentna poglavlja s područja minimalno invazivne ginekološke kirurgije. Struktura udžbenika kompletno pokriva sva područja minimalno invazivne ginekološke kirurgije, vezanih uz ginekologiju i opstetriciju, fetalnu medicinu, uroginekologiju, humanu reprodukciju te ginekološku onkologiju, kao i niz drugih recentnih komplementarnih područja.

Knjiga Minimalno invazivna ginekološka kirurgija, doista predstavlja izdavački poduhvat koji do sada nije

bio zabilježen u hrvatskog medicinskoj stručnoj literaturi. Radi se o pedeset i šest poglavlja koja donose najrecentniji prikaz na području minimalno invazivne ginekološke kirurgije. Pri tome objedinjuje poglavlja koja obrađuju sve aspekte ginekološke endoskopije, a isto tako obrađuje i brojne segmente minimalno invazivne ginekološke kirurgije, kao i druge minimalno invazivne metode u tretmanu ginekoloških bolesnica. Recenzenti udžbenika su: Darko Čuržik, Ivana Erceg Ivkošić, Đorđe Ilić, Deni Karelović i Goran Kondža.

Prvo poglavlje govori o stanju i perspektivama minimalno invazivne ginekološke kirurgije, s naglaskom na njezin razvoj na području Republike Hrvatske i jugoistočne Europe. Slijede poglavlja o značaju anatomije, patološke i citološke dijagnostike te raznih oblika energije u endoskopskoj kirurgiji. Nadovezuju se poglavlja o laparoskopskoj opremi i instrumentima, tehnikama ulaska u trbušnu šupljinu te ultrazvuku i trodimenzionalnom ultrazvuku u korelaciji s minimalno invazivnom ginekološkom kirurgijom.

Područje histeroskopije raščlanjeno je u područje histeroskopske ablacije endometrijskih polipa, ambu-

lantne histeroskopije, operativne histeroskopije s osvr-
tom na anomalije maternice, histeroskopske ablacije
endometrija, histeroskopske metroplastike, histero-
skopski tretman defekta ožiljka nakon prethodnog cars-
kog reza te histeroskopske resekcije submukoznog
mioma. Područje ginekološke laparoskopije raščlanje-
no je na: dijagnostičku laparoskopiju i adheziolizu, jed-
nakotlačnu laparoskopiju, recentnu adneksalnu laparo-
skopsku kirurgiju, mogućnosti laparoskopskog liječenja
ektopične trudnoće, laparoskopsku elektrokoauterizaciju
jajnika u liječenju sindroma policističnih jajnika, lapa-
roskopsko liječenje intramuralnih mioma, laparoskop-
sku fimbrioplastiku i adheziolizu, ginekološku endosko-
piju i metode medicinske potpomognute oplodnje, du-
boku infiltrirajuću endometriozu, integralni pristup
kroničnoj boli u maloj zdjelici te laparoskopskoj disek-
ciji sakrouterinih ligamenata. Nakon laparoskopske hi-
sterektomije nastavljaju se poglavlja o supracervikal-
noj laparoskopskoj histerektomiji te ulozi laparovagi-
nalne i laparoskopske kirurgije u ginekološkoj onkolo-
giji te ulozi pelvične i paraaortalne limfadenektomije u
tretmanu ginekoloških malignoma. Nastavljaju se po-
glavlja o ulozi endoskopije u ginekologiji i opstetriciji,
laparoskopiji u dijagnostici i liječenju akutnog abdo-
mena, komplikacijama u ginekološkoj endoskopiji te
transvaginalnoj laparoskopiji.

Uloga minimalno invazivne ginekološke kirurgije u
uroginekologiji obrađena je u poglavljima o minimalno
invazivnim metodama kirurškog liječenja u urogineko-
logiji, suvremenim spoznajama u liječenju urinarne in-
kontinencije, TVT i stresnoj urinarnoj inkontinenciji,
Sling operacijama u liječenju statičke urinarne inkonti-
nencije, endoskopskoj retropubičnoj kolposuspenziji po
Burchu, suvremenim kirurškim metodama u liječenju
defekata dna zdjelice, laparoskopskim histero- i sakro-
kolposuspenzijama te komplikacijama povezanim sa
sintetičkim mrežicama kod kirurške rekonstrukcije dna
zdjelice.

Posebna poglavlja posvećena su temi edukacije histe-
roskopičara i laparoskopičara. Istaknuto je vrlo aktual-

no područje robotske kirurgije te iznimno interesantno
područje fetoskopija. S obzirom na značaj i učestalost
obrađeno i poglavlje o minimalno invazivnom pristupu
novotvorinama vrata maternice. Istaknuta je i uloga
anestezije u minimalno invazivnoj ginekološkoj kirur-
giji. Obradena je i uloga funkcionalne magnetske sti-
mulacije u liječenju inkontinencije i disfunkcije mišića
dna zdjelice te minimalno invazivnog pristupa u tretma-
nu uterinih mioma primjenom ulipristal – acetata. Po-
sebna poglavlja opisuju ulogu instrumentarki i medi-
cinskih sestara u minimalno invazivnoj ginekološkoj
kirurgiji. Udžbenik završavaju poglavlja o odgovorno-
sti liječnika i endoskopskim operacijskim zahvatima te
ekonomici zdravstva i minimalno invazivnoj gineko-
loškoj kirurgiji. Na kraju udžbenika je vrlo sadržajan
Indeks te biografije urednika.

Ovaj udžbenik najbolje oslikava gotovo tri desetljeća
nezaustavljivog napretka minimalno invazivne gineko-
loške kirurgije na području jugoistočne Europe i Repu-
blike Hrvatske, a što je direktni rezultat zalaganja
Hrvatskog društva za ginekološku endoskopiju HLZ i
njezinog utemeljitelja prof. dr. sc. Miroslava Kopjara.
Sigurno je da danas možemo biti ponosni što smo su-
vremenici brojnim minimalno invazivnim metodama,
koja imaju velike korisne učinke za naše bolesnice, po-
glavito s područja ginekološke endoskopije. Upravo
ovaj udžbenik, „Minimalno invazivna ginekološka ki-
rurgija“ predstavlja značajan iskorak na stručnom i
znanstvenom planu, ne samo na području kompletiranja
i stvaranja stručne i znanstvene literature potrebne za
studente medicine i dentalne medicine, studente drugih
zdravstvenih studija, ali i specijalizante, specijaliste gi-
nekologije i opstetricije te za potrebe poslijediplomske
edukacije ginekologa i drugih struka na području mini-
malno invazivne ginekološke kirurgije.

*prof. dr. sc. Miroslav Kopjar;
doc. dr. sc. Rajko Fureš
i prof. dr. sc. Siniša Šijanović*
Urednici udžbenika

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, KB Sveti Duh, Zagreb;

²Klinika za kardiovaskularnu kirurgiju, KCUS, Sarajevo, BiH;

³Klinika za ženske bolesti i porođaje, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

UTJECAJ N-3 MASNIH KISELINA NA FETALNI RAST KOD TRUDNICA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 1

*Edina Berberović¹, Behija Hukeljić Berberović², Slavenka Štraus²,
Marina Ivanišević³, Josip Đelmiš³*

Izvorni članak

Ključne riječi: n-3 masne kiseline, DHA, trudnoća, šećerna bolest tipa 1

SAŽETAK. *Cilj* istraživanja je prikazati utjecaj šećerne bolesti tipa 1 na koncentraciju n-3 masnih kiselina i njihov utjecaj na fetalni rast. *Metode.* U istraživanju je sudjelovalo 120 trudnica: 60 trudnica sa šećernom bolešću tipa 1 (DM1) i 60 zdravih trudnica (kontrola). Uzorci krvi iz majčine krvi i umbilikalne vene i arterije su uzeti tijekom porođaja, te su ekstrahirane n-3 masne kiseline metodom po Folchu. *Rezultati.* Koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni je bila veća u trudnica sa DM1 nego u kontrolnoj skupini sa statistički značajnom razlikom ($P < 0,001$). Koncentracija n-3 masnih kiselina ne utječe na fetalni rast kod trudnica sa šećernom bolesti tipa 1. *Zaključak.* Dobrom metaboličkom kontrolom dijabetičnih trudnica se ne smanjuje koncentracije DHA ni kod majki niti u fetalnoj krvi i ne ubrzava se fetalni rast.

Uvod

Masne kiseline, posebice esencijalne masne kiseline su nutritivne tvari, koje daju doprinos za normalni fetalni razvoj (1–6). Nezasićene masne kiseline s n-3 i n-6 dvostrukom kovalentnom vezom smatraju se esencijalnim masnim kiselinama. S obzirom da sisavci ne mogu stvoriti dvostruku kovalentnu vezu na alifatskoj strani lanca na položaju n-3 i n-6 od karboksilne skupine (6), fetus mora pribaviti ove kiseline iz majčine cirkulacije koja je njihov glavni izvor (5). Prijenos ovih masnih kiselina je usmjeren od majke prema fetusu (1–6). Esencijalne masne kiseline su uključene u sintezu fosfolipida i staničnih membrana, sintezu mijelina, gangliozida, glikolipida i sfingomijelina (6). Transport hranjivih tvari kroz posteljicu reguliran je brojnim aktivnim transporterima, koji se nalaze na površini bilo s maternalne ili fetalne strane posteljice. Esencijalne masne kiseline su uključene u sintezu i metaboličke puteve prostaglandina, prostaciklina, leukotriena, tromboksana, eikosanoida i lipoksina (6). Sposobnost prolaska masnih kiselina kroz posteljicu od vitalnog je značenja za razvoj fetalnog mozga (2, 3, 6), fetalni rast (4), te kardiovaskularni i plućni razvoj (5, 7–18). Reguliran je s nekoliko proteinskih transportera: FABP_{pm} (plasma membrane fatty acid binding protein), FAT (fatty acid translocase), FATP (fatty acid transporter protein) i citoplazmatski FABP (fatty acid binding protein family) (9). Trudnice s tipom 1 šećerne bolesti imaju znakovito povećanu aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL), u odnosu na zdrave trudnice. Primjeren prijenos masnih kiselina kroz posteljicu u smjeru fetusa ima značajnu ulogu za uredan fetalni razvoj, predstavlja važan izvor energije u izgradnji stanične membrane, te je važan signalizirajući prekursor staničnih molekula. Trudnoće komplicirane s tipom 1 šećerne bolesti obično imaju povišen materno-fetalni koncentracijski gradijent posebno za slobodne masne kiseline i triacilglicerole (20, 21). To se može objasniti u trudnica s tipom 1 šećerne

bolesti s većom učestalošću rađanja makrosomne djece (22). U takvim slučajevima dolazi do akumulacije triacilglicerola i fosfolipida u posteljici, što je rezultat pojačanog unosa, hidrolize i reesterifikacijske aktivnosti posteljice u trudnica dijabetičarki (23). Uslijed fiziološke aktivnosti, te povećanog transfera slobodnih masnih kiselina i triacilglicerola u smjeru fetusa dolazi do taloženja lipida u posteljicnom tkivu (24, 25). Dvije posebne skupine esencijalnih masnih kiselina su n-3 (α -linolenska, eikosapentaenska, dokosaheksaenska masna kiselina) i n-6 (linolna, γ -linolenska, arahidonska masna kiselina) (26). Oznaka n predstavlja posljednji ugljikov atom na kraju ugljikovog lanca, a brojka 3 i 6 broj atoma ugljika na kojem se prvi puta pojavljuje dvostruka veza. Obje skupine podliježu istim enzimatskim procesima, premda ne mogu međusobno prelaziti jedna u drugu i prekursori su različitih prostaglandina. Konverzija linolne kiseline i α -linolenske kiseline u druge višestruko nezasićene dugolančane masne kiseline LC-PUFA (long-chain polyunsaturated metabolites) ovisna je o enzimima desaturazi i elongazi, koje su ovisne o vitaminima B6, B3, C, magneziju i cinku, a njihovo djelovanje smanjuje TRANS oblike masnih kiselina, zasićene masne kiseline i alkohol (27, 28).

Metode

U istraživanje je uključeno 120 trudnica, podijeljenih u četiri skupine:

- I. Skupina: trudnice sa šećernom bolešću tipa 1 koje su rodile makrosomno dijete
- II. Skupina: trudnice sa šećernom bolešću tipa 1 koje su rodile eutrofično dijete
- III. Skupina: zdrave trudnice koje su rodile makrosomno dijete
- IV. Skupina: zdrave trudnice koje su rodile eutrofično dijete

Svaka skupina imala je 30 trudnica.

Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC-a Zagreb. Trudnice s DM 1 nisu imale komplikacije šećerne bolesti, te su sve trudnoće dovršene u terminu elektivnim carskim rezom. Kontrolna skupina trudnica je izabrana nasumice. Trajanje šećerne bolesti trudnica dijabetičarki je iznosilo $15,3 \pm 7,4$ godina. Trudnice su bile na intenziviranoj inzulinskoj terapiji (aspart inzulin i detemir), a njihova glikemija je bila dobro regulirana. Vrijednosti HbA_{1c} u prvom tromjesečju su $7,03 \pm 1,46\%$ a u trećem tromjesečju $6,52 \pm 1,36\%$. Svi prijevremeni porođaji i sve trudnice s komplikacijama kao što su hipertenzija/preeklampsija su isključene iz istraživanja. Test opterećenja glukozom (oGTT) je učinjen kod zdravih trudnica između 24.–34. tjedna trudnoće sa 75 grama glukoze da bi se isključio gestacijski dijabetes prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (11). Uzorci venske krvi majke i umbilikalne vene i arterije u obje ispitivane skupine su uzeti odmah nakon porođaja. Gestacijska dob je određena po datumu zadnje menstruacije te ultrazvučnim pregledom u ranoj trudnoći (6–9. tjedna trudnoće). Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sve sudionice su potpisale informirani pristanak. Priprema uzoraka za određivanje sadržaja lipida u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni i arteriji provedena je prema točno određenoj metodi za pripremu uzoraka. Za određivanje koncentracije masnih kiselina je provedena metoda prema Folchu (29). Ekstrakcija masnih kiselina se učinila u Zavodu za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ekstrakcija se provodila sa smjesom otapala (smjesa otopine kloroforma i metanola $CHCl_3:MeOH$ u omjeru 2:1). Plinska kromatografija je izvedena na kromatografu Varian Saturn II & 3400 GCMS u Klinici za ženske bolesti i porode. Za plinsku kromatografiju koristile su se kolone Factor Four Capillary Columns VF-23 ms 30 m x 0,25 mm proizvođača Varian. Za određivanje točnog udjela ukupnih lipida korištena je heptadekanska kiselina kao interni standard.

Statistička analiza

Statističke analize provedene su statističkim paketom SPSS verzija 24 (IBM, Armonk, NY, USA). Normalnost raspodjela kontinuiranih varijabla ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su srednjom vrijednosti (aritmetičkom sredinom) i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima središnjom vrijednosti (medijanom) i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom.

Rezultati

U tablici 1. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi kontrolne i istraživane skupine

trudnica. Značajna razlika je bila u koncentraciji α -linolenska (ALA) (C18:3n3) kiseline majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je u dijabetičnih trudnica nego u kontrolnoj skupini, $P=0,001$. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji eikosapentaenska kiseline. Veća koncentracija je u dijabetičnih trudnica nego u kontrolnoj skupini, $P=0,009$. Statistički značajna razlika je nađena i u koncentraciji dokosaheksaenske kiseline u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine, $P<0,001$.

Tablica 1. Koncentracija n-3 masnih kiselina u krvi majke kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija ($\mu g/mL$)	skupina	N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α -linolenska (ALA) 18:3n3	DM 1	60	10,7	6,9 – 20,2	0,001
	kontrola	60	4,7	1,3 – 19,6	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5n-3	DM 1	60	4,7	2,5 – 8,0	0,009
	kontrola	60	1,8	0,0 – 7,2	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6n-3	DM 1	60	106,6	61,0 – 139,7	<0,001
	kontrola	60	49,0	11,9 – 95,4	

U tablici 2. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Značajna razlika je nađena u koncentraciji α -linolenske i eikosapentaenske kiseline. Veća koncentracija je kod makrosomne djece nego kod eutrofične djece.

Tablica 2. Koncentracija n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija ($\mu g/mL$)		N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α -linolenska (ALA) 18:3n-3	makrosomno	30	13,1	10,2 – 23,9	0,011
	eutrofično	30	10,2	4,7 – 14,9	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5n-3	makrosomno	30	4,7	3,9 – 7,9	0,032
	eutrofično	30	4,0	0,2 – 8,0	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6n-3	makrosomno	30	100,6	74,9 – 115,8	0,988
	eutrofično	30	110,2	55,8 – 143,4	

U tablici 3. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Nije bilo značajne razlike u koncentracijama n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

U tablici 4. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji α -linolenska i eikosapentaenska kiseline. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica nego

Tablica 3. Koncentracija n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (μg/mL)		N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α-linolenska (ALA)	makrosomno	30	5,7	4,2 – 12,5	0,742
18:3n-3	eutrofično	30	4,4	1,3 – 14,6	
Eikosapentaenska (EPA)	makrosomno	30	2,7	1,8 – 4,0	0,149
20:5n-3	eutrofično	30	0,3	0,0 – 8,8	
Dokosaheksaenska (DHA)	makrosomno	30	48,1	25,6 – 84,3	0,225
22:6n-3	eutrofično	30	49,0	11,9 – 110,5	

Tablica 4. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (μg/mL)	skupina	N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α-linolenska (ALA)	DM 1	60	8,0	1,5 – 17,6	0,032
18:3n-3	kontrola	60	0,1	0,0 – 8,8	
Eikosapentaenska (EPA)	DM 1	60	0,2	0,0 – 0,9	0,001
20:5n-3	kontrola	60	0,0	0,0 – 0,0	
Dokosaheksaenska (DHA)	DM 1	60	44,4	24,4 – 75,1	0,003
22:6n-3	kontrola	60	19,9	3,6 – 52,5	

Tablica 5. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (μg/mL)		N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α-linolenska (ALA)	makrosomno	30	0,3	0,2 – 0,4	0,032
18:3n-3	eutrofično	30	0,2	0,01 – 0,4	
Eikosapentaenska (EPA)	makrosomno	30	0,2	0,0 – 0,6	0,609
20:5n-3	eutrofično	30	0,2	0,0 – 0,9	
Dokosaheksaenska (DHA)	makrosomno	30	31,8	28,9 – 62,6	0,824
22:6n-3	eutrofično	30	45,9	15,7 – 78,1	

u kontrolnoj skupini, $P=0,032$ i $P=0,001$. Statistički značajna razlika je nađena i u koncentraciji dokosaheksaenske) kiseline u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je nađena u dijabetičnih trudnica nego u kontrolnoj skupini, $P=0,003$.

U tablici 5. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je nađena u koncentraciji α-linolenska, $P=0,032$. Nije nađena značajna razlika u koncentracijama EPA i DHA masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

U tablici 6. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Nije nađena značaj-

Tablica 6. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (μg/mL)		N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α-linolenska (ALA)	makrosomno	30	0,01	0,0 – 0,3	0,083
18:3n-3	eutrofično	30	0,03	0,0 – 0,1	
Eikosapentaenska (EPA)	makrosomno	30	0,0	0,0 – 0,0	0,253
20:5n-3	eutrofično	30	0,0	0,0 – 0,0	
Dokosaheksaenska (DHA)	makrosomno	30	29,2	6,2 – 64,2	0,253
22:6n-3	eutrofično	30	19,9	3,3 – 44,5	

Tablica 7. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (μg/mL)		N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α-linolenska (ALA)	makrosomno	30	0,0	0,0 – 0,1	0,425
18:3n-3	eutrofično	30	0,0	0,0 – 0,0	
Eikosapentaenska (EPA)	makrosomno	30	0,2	0,0 – 0,9	0,378
20:5n-3	eutrofično	30	0,0	0,0 – 0,5	
Dokosaheksaenska (DHA)	makrosomno	30	38,0	33,7 – 55,4	0,370
22:6n-3	eutrofično	30	43,5	34,8 – 56,2	

Tablica 8. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (μg/mL)		N	Medijana	Interkvartilni raspon	P
α-linolenska (ALA)	makrosomno	30	0,0	0,0 – 0,1	0,094
18:3n-3	eutrofično	30	0,0	0,0 – 0,0	
Eikosapentaenska (EPA)	makrosomno	30	0,2	0,0 – 0,9	0,005
20:5n-3	eutrofično	30	0,0	0,0 – 0,5	
Dokosaheksaenska (DHA)	makrosomno	30	34,1	20,7 – 65,3	0,263
22:6n-3	eutrofično	30	36,2	24,9 – 58,4	

na razlika u koncentracijama n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

U tablici 7. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Nije nađena značajna razlika u koncentraciji n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

U tablici 8. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Značajna razlika je nađena u koncentraciji eikosapentaenske kiseline. Veća koncentracija je nađena kod makrosomne djece nego kod eutrofične. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-3 masnih kiselina u

umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Rasprava

Poznato je da esencijalne masne kiseline omogućuju uredan fetalni rast i razvoj (30). Trudnice s tipom 1 šećerne bolesti koje su uključene u ovo istraživanje predstavljaju skupinu trudnica s najmanje potencijalno mogućim rizicima za komplikacije. Jedna od osobitosti metabolizma masti u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti su niže koncentracije nekih masnih kiselina u cirkulaciji trudnice. Ranija istraživanja su pokazala da je šećerna bolest tipa 1 povezana s niskim koncentracijama AA i DHA u trudnica (32,33). Također su tijekom posljednjih nekoliko desetljeća objavljeni rezultati povećanog transporta LC-PUFA od majke do fetusa te posljedično veću koncentraciju LC-PUFA u umbilikalnoj krvi u usporedbi s majčinom (33). Spomenute masne kiseline poput AA i DHA nastaju iz esencijalnih masnih kiselina, linolne/LA (C18:2n-6) i α -linolenske/ALA kiseline (C18:3n-3). One predstavljaju esencijalne strukture i funkcionalne komponente organa, koje se koriste za izgradnju stijenke krvnih žila, beta stanica gušterače, stanica retine i stanica moždane mase (34,35,36). Esencijalne masne kiseline se ne mogu „*de novo*“ sintetizirati u stanicama sisavaca, zbog čega se takve masne kiseline moraju unositi hranom, te transplacentarnim prijenosom pohraniti u fetalno tkivo. Eksperimentalna istraživanja na životinjskim modelima su pokazala da je primjena dijete bogate s DHA i njenim transferom kroz posteljicu učinkovitija od metaboličkog stvaranja DHA iz α -linolenske kiseline/ALA (C18:3n-3), kao izvora ove masne kiseline (37, 38, 39). Podatci dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na povećanu koncentraciju DHA u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti (Tablica 1), sa statistički značajnom razlikom. Prema našim rezultatima evidentna je razlika u sadržaju lipida između istraživane i kontrolne skupine trudnica. Kao i u drugim studijama, u našem istraživanju koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi i u umbilikalnoj veni je bila statistički veća u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti nego u zdravih trudnica. Također je koncentracija slobodnih masnih kiselina bila veća u majčinoj krvi u usporedbi sa umbilikalnom venom i arterijom. To objašnjavamo činjenicom da slobodne masne kiseline prelaze od majke preko placente u fetus i imaju utjecaj na fetalni rast i razvoj. Usporedimo li ukupnu koncentraciju slobodnih masnih kiselina između umbilikalne vene i arterije, uočavamo da je veća koncentracija u umbilikalnoj arteriji, što se može objasniti da i fetus „*de novo*“ sintetizira vlastite masne kiseline. Neki autori su objavili rezultate povećanog transporta LC-PUFA iz majke u fetus te posljedično veći postotak LC-PUFA u pupčanoj krvi u usporedbi s majčinom (40). Gil-Sánchez je našao povećani transfer DHA u odnosu na druge slobodne masne kiseline. Također je našao povećani postotak DHA u pupčanoj veni u usporedbi s majčinom krvi (41). Ghebremeskel i sur. su pokazali smanjenu koncentraciju DHA i u majčinoj i u fetalnoj krvi majki dijabetičarki

(42). Postoji mogućnost da je smanjena koncentracija DHA u umbilikalnoj krvi refleksija smanjenih majčinih rezervi, smanjenog posteljичnog transfera ili oboje. Opisano je da postoji smanjena aktivnost Δ -6 i Δ -5 desaturaze kod dijabetičara, enzima koji je bitan za sintezu AA i DHA (43). Objašnjenje je, kombinacija šećerne bolesti i trudnoće dovodi do metaboličkih promjena koje smanjuju koncentraciju AA i DHA. Naši rezultati su pokazali da se dobrom metaboličkom kontrolom dijabetičnih trudnica ne smanjuje koncentracije AA i DHA ni kod majki, a niti u fetalnoj krvi. Rump i sur. su pokazali da je porođajna težina negativno povezana s koncentracijom DHA i AA u umbilikalnoj krvi (44). Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali da koncentracije AA, DHA te DGLA niti u majčinoj, a niti u pupčanoj veni i arteriji imaju bilo kakav utjecaj na fetalni rast. Stoga pretpostavljamo da su AA i DHA važne za normalan rast i razvoj fetusa, ali da nemaju utjecaja na makrosomiju.

Zaključak

Dobrom metaboličkom kontrolom dijabetičnih trudnica ne dolazi do smanjenja koncentracije DHA ni kod majki niti u fetalnoj krvi.

Prikazani rezultati i novije spoznaje o sadržaju i metabolizmu adipokina u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti, tek su otvorile vrata novim mogućnostima i idejama u proučavanju još uvijek nedovoljno istraženog područja.

Literatura

1. Knipp GT, Audus KL, Soares MJ. Nutrient transport across the placenta. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999; 38:41–58.
2. Crawford MA, Doyle W, Leaf A, Leighfield M, Ghebremeskel K, Phylactos A. Nutrition and neurodevelopmental disorders. *Nutr Health* 1993;9:91–97.
3. Nettleton JA. Are n-3 fatty acids essential nutrients for fetal and infant development? *J Am Diet Assoc* 1993;93:58–64.
4. Robillard PY, Christon R. Lipid intake during pregnancy in developing countries: possible effect of essential fatty acid deficiency on fetal growth. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;48:139–142.
5. Viscardi RM. Role of fatty acids in lung development. *J Nutr* 1995;125:1645S–1651S.
6. Jumpsen J, Clandinin MT. Brain development: Relationship To Dietary Lipid Metabolism. AOCS Press, Champaign, IL, 1995.
7. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577–580.
8. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990;301:259–262.
9. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938–941.

10. Hornstra G, Al MDM, Houwelingen ACV, Foreman-van Drongelen MMHP. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;61:57–62.
11. Kuhn DC, Crawford M. Placental fatty acid transport and prostaglandin synthesis. *Prog Lipid Res* 1986;25:345–353.
12. Green P, Yavin E. Fatty acid composition and early post-natal rat brain. *Lipids* 1996;31:859–865.
13. Kalkhoff RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. *Diabetes* 1991;40:61–65.
14. Wolf H, Stave U, Novak M, Monkus EF. Recent investigations on neonatal fat metabolism. *J Perinat Med* 1974;2:75–87.
15. Warshaw JB, Terry ML. Cellular energy metabolism during fetal development. VI Fatty acid oxidation by developing brain. *Dev Biol* 1976;52:161–166.
16. Uauy R, Treen M, Hoffman DR. Essential fatty acid metabolism and requirements during development. *Semin Perinatol* 1989;13:118–130.
17. Coleman RA. The role of the placenta in lipid metabolism and transport. *Semin Perinatol* 1989;13:180–191.
18. Coleman RA. Placental metabolism and transport of lipid. *Fed Proc* 1986;45:2519–2523.
19. Hui TY, Bernlohr DA. Fatty acid transporters in animal cells. *Front Biosci* 1997;2:d222–d231.
20. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651–1659.
21. Hollingsworth DR, Grundy SM. Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes. *Diabetes* 1982;31:1092–1097.
22. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, Brennecke SP, Gude NM. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer and utilisation. *Diabetologia* 2000;43:576–582.
23. Diamant YZ, Metzger BE, Freinkel N, Shafir E. Placental lipid and glycogen content in human and experimental diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:5–11.
24. Desoye G, Shafir E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes. *Mol Aspects Med* 1994;15:505–682.
25. Knopp R, Bergelin R, Wahl P, Walden C. Relationships of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, fuels, hormones, clinical chemistries and body weight at 36 weeks' gestation. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):71–72.
26. Gunstone FD, Harwood JL, Padley FB. The lipid handbook. Chapman & Hall, 1986.
27. Cristie WW. Lipid analysis. 2nd ed. Pergamon Press, 1982.
28. Frankel EN. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids. *Prog Lipid Res* 1985;23:197.
29. Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;226(1):497–509.
30. Koletzko B, Agostoni C, Carlson CE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460–464.
31. Lakin V, Haggarty P, Abramovich DR, et al. Dietary intake and tissue concentration of fatty acids in omnivore, vegetarian and diabetic pregnancy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59:209–20.
32. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005, 26(Suppl A):S70–75.
33. Anderson GJ, Connor WE, Corliss JD. Docosahexaenoic acid is the preferred dietary n-3 fatty acid for the development of the brain and retina. *Pediatr Res* 1990;27:89–97.
34. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr* 1997;66:1032S–41S.
35. Ramanadham S, Hsu F-F, Zhang S, Bohrer A, Ma Z, Turk J. Electrospray ionisation mass spectrometric analyses of phospholipids from INS-1 insulinoma cells: comparison to pancreatic islets and effects of fatty acid supplementation on phospholipid composition and insulin secretion. *Biochem Biophys Acta* 2000;1484:251–66.
36. Arbuckle LD, Innis SM. Docosahexaenoic acid is transferred through maternal diet to milk and tissues of natural milk-fed piglets. *J Nutr* 1993;123:1668–75.
37. Greiner RS, Winter J, Nathanielsz PW, Brenna JT. Brain docosahexaenoate accretion in fetal baboons, bioequivalence of dietary α -linolenic and docosahexaenoate acids. *Pediatr Res* 1997;42:826–34.
38. Innis SM, de La Presa Owens S. Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain. *J Nutr* 2001;131:118–22.
39. Cetin I, Giovannini N, Alvino G, Agostoni C, Riva E, Giovannini M, Pardi G. Intrauterine growth restriction is associated with changes in polyunsaturated fatty acid fetal-maternal relationships. *Pediatr Res* 2002;52:750–755.
40. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005, 26(Suppl A):S70–75.
41. Gil-Sánchez A, Larqué E, Demmelmair H, Acien MI, Faber FL, Parrilla JJ, Koletzko B. Maternal-fetal in vivo transfer of [¹³C]docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutrition* 2010;92(1):115–22.
42. Ghebremeskel K, Thomas B, Lowy C, Min Y, Crawford MA. Type 1 diabetes compromises plasma arachidonic and docosahexaenoic acids in newborn babies. *Lipids* 2004;39:335–342.
43. el Boustani S., Causse J.E., Descomps B., Monnier L, Mendy F, Crastes de Paulet A. Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in humans by deuterium labeling: effect of insulin. *Metabolism*. 1989;38(4):315–21.
44. Rump P, Mensink RP, Kester AD, Hornstra G. Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr*. 2001 Apr;73(4):797–806.

Adresa autora: Edina Berberović, Klinika za ginekologiju i porođništvo, KB Sveti Duh, Sveti Duh 64, Zagreb

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital “Sveti Duh” Zagreb;²Department of Cardiovascular Surgery, Clinical Center University of Sarajevo B&H;³Departemnt of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Zagreb, School of Medicine University of Zagreb

THE IMPACT OF N-3 FATTY ACIDS ON FETAL GROWTH IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES

**Edina Berberović¹, Behija Hukeljić Berberović², Slavenka Štraus²,
Marina Ivanišević³, Josip Đelmiš³**

Original paper

Keywords: n-3 fatty acids, DHA, pregnancy, Type 1 diabetes mellitus

SUMMARY. *Objective.* This study aims to define the influence of Type 1 diabetes on concentrations of omega-3 fatty acids and its influence on fetal growth. *Methods.* The study included 120 pregnant women: 60 with type 1 diabetes and 60 from the Control group. Maternal vein blood and umbilical vein, and artery blood samples were taken during delivery. Extraction of omega-3 fatty acids was performed using gas chromatography. *Results.* The concentration of omega-3 fatty acids in the mother's blood and umbilical vein were higher in Type 1 diabetic pregnancy than in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.001$). Concentrations of omega 3-fatty acids do not influence fetal growth in type 1 diabetic pregnant women. *Conclusion.* Despite Type 1 diabetes, reasonable metabolic control leads to insignificant DHA levels in diabetic pregnancy and fetal growth.

**VIJESTI
NEWS**

34. PERINATALNI DANI “ANTE DRAŽANČIĆ”

održat će se

u travnju 2021. godine u Zagrebu,

u organizaciji Klinike za ginekologiju i porodništvo, KB “Sv. Duh”,
na čelu s prof. dr. sc. Berislavom Miškovićem

Temе:

1. Prof. dr. sc. Josip Đelmiš: INDUKCIJA POROĐAJA
2. Prof. dr. sc. Berislav Mišković: FETALNE ANEMIJE (imunološke i neimunološke)
3. Prof. dr. sc. Boris Filipović-Grčić: REANIMACIJA I OPSKRBA NOVOROĐENČETA

Preporuke:

- Prof. dr. sc. Ratko Matijević: Transport in utero, kada, gdje i kako
- Prof. dr. Milan Stanojević: Projekt “Bolnica prijatelj majke” nastavak iz Osijeka, te prezentacija Nacionalne banke mlijeka (doc. dr. sc. Anita Pavičić Bošnjak)

Za sada poznata pozvana predavanja:

- Prof. dr. sc. Dubravko Habek: Kirurško zbrinjavanje intrapartalnih hemoragija
Prof. dr. sc. Boris Filipović-Grčić: Prokalcitonin u neonatologiji

U sklopu kongresa će se održati i Savjetovanje o perinatalnom mortalitetu, te primaljska sekcija.

¹Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;

²Klinika za dječje bolesti Zagreb;

³Klinika za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu;

⁴Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

ULOGA I SUPLEMENTACIJA OMEGA-3 DUGOLANČANIH VIŠESTRUKO NEZASIĆENIH MASNIH KISELINA U ISKLJUČIVO DOJENE DJECE

**Boris Filipović-Grčić¹, Tena Niseteo², Nina Barišić¹,
Duška Tješić-Drinković¹, Orjena Žaja³, Tomislav Jukić⁴**

Pregledni članak

Ključne riječi: omega-3 dugo lančane višestruko-nezasićene masne kiseline, dokozaheksaenska kiselina, eikozapentaenska kiselina, suplementacija, dojenje

SAŽETAK. Prikazana je uloga omega-3 dugolančanih višestruko-nezasićenih masnih kiselina (engl. omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids – omega-3 LC-PUFA) u fetalnom, postnatalnom i kasnijem razvoju djeteta. Posebno je objašnjena njihova uloga u razvoju mozga i vida. Također je raspravljeno o omjeru unosa linolne i alfa-linolenske kiseline i njihovu metabolizmu. U mnogim je zemljama unos omega-3 LC-PUFA hranom, odnosno uzimanjem ribe bogate tim tvarima nedostatan, također i za vrijeme trudnoće i dojenja. To dovodi i do manje količine omega-3 LC-PUFA u majčinom mlijeku pa se manjak tih tvari nastavlja od prenatalnog u postnatalno razdoblje u dojene djece, te u djetinjstvo. Navedeni su učinci suplementacije omega-3 LC-PUFA u različitim organskim sustavima. Budući da nije nađeno nuspojava pri primjeni omega-3 LC-PUFA, potvrđena je sigurnost njihove suplementacije. Navedeni su i kontradiktorni stavovi o suplementaciji različitih LC-PUFA u različitim kombinacijama. Nije nedvojbeno pokazana značajna korist od suplementacije omega-3 LC-PUFA, osim za bolji razvoj vidne funkcije, no nisu zamijećene značajne nuspojave. Stoga se zaključno, radi boljeg razvoja mozga i vida, predlaže suplementacija omega-3 LC-PUFA i to dokozaheksaenskom (DHA) i eikozapentaenskom (EPA) kiselinom isključivo dojenoj djeci. Predlaže se primjenjivati 100 mg DHA isključivo dojenoj dojenčadi i djeci do navršene druge godine života, a kasnije 150 mg DHA i 100 mg EPA dnevno.

Uvod

Dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline (engl. *long chain polyunsaturated fatty acids*, LC-PUFA) dijele se u dvije obitelji: omega-6 i omega-3. Radi se o esencijalnim masnim kiselinama koje u organizam moramo unijeti hranom (1).

U metabolizmu masnih kiselina treba razlikovati linolnu (LA) koja pripada obitelji omega-6 masnih kiselina, i alfa-linolensku (ALA) koja je omega-3 masna kiselina. Linolna se metabolizira u arahidonsku (ARA), a alfa-linolenska u eikozapentaensku (EPA) i dokozaheksaensku kiselinu (DHA). Procesom elongacije i desaturacije prekursora u endoplazmatskom retikulumu jetre ARA se u najvećoj mjeri stvara metabolizmom linolne masne kiseline, a DHA i EPA metabolizmom alfa-linolenske masne kiseline, no prisutne su i u pojedinim namirnicama životinjskog porijekla te algama (2).

Prehrambeni unos omega-3 LC-PUFA

U posljednjih nekoliko desetljeća prehrambeni unos omega-3 LC-PUFA se značajno smanjio, dok se unos omega-6 povećao. Štoviše, omjer prehrambenog unosa omega-3 i omega-6 masnih kiselina je danas oko 1 naspram 20 i više što se ponajviše odnosi na zapadnjački stil prehrane, dok je u vrijeme nomadskih civilizacija omjer unosa omega-3 naspram omega-6 masnih kiselina bio 1:1–2 (3). Brojna istraživanja pokazala su da je upravo ovaj disbalans jedan od uzroka povećanja cirkulirajućih pro-upalnih medijatora u tijelu (4).

Prehrambeni izvori omega-3 masnih kiselina, konkretno ALA masne kiseline, uglavnom su namirnice životinjskog porijekla i to u prvom redu masna i plava riba poput lososa, haringe, skuše, srdele, inčuna, tune i drugih (5), zatim meso travom hranjenih životinja poput goveda, te u nižim koncentracijama i jaja. Kada je riječ o izvorima biljnog porijekla onda se morske alge smatraju osnovnim i najboljim izvorom LC-PUFA omega-3, a ostali izvori su lanene sjemenke, laneno ulje i ulje uljane repice (kanola ulje) te orašasti plodovi (6). Međutim, treba imati na umu da biljni prehrambeni izvori (osim algi) ne sadrže aktivne oblike omega-3 masnih kiselina – DHA i EPA, već samo i isključivo ALA masnu kiselinu koja se u tijelu metabolizira (odnosno aktivira) do DHA i EPA u količini manjoj od 1 % (7).

Nažalost, osim slabe rasprostranjenosti omega-3 LC-PUFA u hrani, namirnice koje bi trebale biti bogate ovim hranjivim tvarima zbog načina uzgoja i prehrane (umjetnom hranom) sadrže značajnije manji udio omega-3 masnih kiselina u svojem profilu masnih kiselina (6,8). Dodatno, vrlo niskom unosu omega-3 masnih kiselina doprinosi i činjenica da se u našem podneblju riba vrlo malo konzumira unatoč tome što smo mediteranska zemlja.

Istraživanje o prehrambenim navikama u Hrvata koje je provela Hrvatska agencija za hranu (HAH) pokazalo je da žene jedu manje ribe od muškaraca, te da je, bez obzira o kojoj se regiji Hrvatske radi, konzumacija ribe svugdje jednako niska. Gledajući zemlje EU, Hrvatska se nalazi na trećem mjestu po najmanjem unosu ribe po

stanovniku (manji unos ribe imaju Mađarska i Nizozemska). Izvješće Europske komisije iz 2013./2015. godine navodi vrlo nizak unos ribe u Hrvatskoj sa svega 5,86 grama ribe na dan po glavi stanovnika, što je oko 41 gram tjedno, odnosno 2,13 kg godišnje što je manje od jedanaestine (1/11) preporučene količine (24 kg godišnje) (9).

Trudnice i djeca, kao i vegetarijanci i vegani, smatraju se rizičnim skupinama kada je u pitanju unos ribe, odnosno omega-3 LC-PUFA (8,10). Naime, utvrđeno je nekoliko razloga zbog kojih trudnice ne jedu ribe i plodove mora, poput straha od trovanja živom i drugim teškim metalima, od razvoja alergije ili od kupnje pokvarene ribe (odnosno neznanja o pravilnoj kupovini ribe) te konačno prehrabene navike općenito, koje vrlo rijetko uključuju ili ne uključuju konzumaciju ribe (11,12). Vrlo često se ovakve prehrabene navike razvijaju i kod djeteta, počevši od dojenačke dobi i uvođenja dohrane kad se riba kasno ili uopće ne uvede u je-lovnik dojenčeta ili malog djeteta.

Fiziološka funkcija omega-3 LC-PUFA u organizmu

Funkcija Omega-3 LC-PUFA u središnjem živčanom sustavu

ARA je glavni sastojak fosfoglicerida mozga. Nakon apsorpcije omega-3 i omega-6 LC-PUFA, one se uklapaju u membrane svih tkiva i služe kao izvor supstrata za sintezu signalnih molekula važnih za rast i razvoj te za moduliranje upalnih reakcija. DHA je glavni lipidni sastojak središnjeg živčanog sustava čineći 30–50% težine membrana neurona (13). Budući da se omega-3 i omega-6 LC-PUFA međusobno natječu za uklapanje u stanične membrane njihov je omjer u prehrani važan za metabolizam staničnih membrana (14). Metaboliti ARA, eikozanoidi, potiču upalu, aktiviraju trombocite i leukocite, sudjeluju u signaliziranju boli i započinju bronhokonstrikciju (15). Međutim, derivati ALA antagoniziraju učinke omega-6 LC-PUFA te dodatno istiskuju ARA iz staničnih membrana te inhibiraju enzime koji metaboliziraju ARA prema bioaktivnim pro-inflamacijskim eikozanoidima (16).

Metabolizam ALA nije poticajan za proizvodnju DHA u ljudi, u žena se samo mala količina ALA metabolizira u EPA i DHA, dok se u muškaraca DHA uopće ne može sintetizirati (17). Stoga je DHA bolje izravno unositi hranom, nego uzimanjem njenih prekursora.

Omega-3 LC-PUFA (EPA i DHA) imaju velik značaj za prenatalni i postnatalni razvoj dječjeg mozga i razvoja vida. DHA je integralni dio fosfolipida membrane moždanih i stanica retine gdje čine više od 93% svih omega-3 masnih kiselina. Ljudski mozak sadrži posebno visok udio DHA u usporedbi s drugim tkivima. Mozak ubrzano raste od početka trećeg trimestra do 18-tog mjeseca života, a količina DHA raste dramatično. Metaboliti DHA, derivat etanolamina, sinaptamid, pomaže rast neurona i diferencijaciju neuralnih matičnih stanica, te smanjuje neuroinflamaciju i upalni odgovor ma-

krofaga. Mozak termenskog djeteta je težak 400 g, tek četvrtinu odrasle mase, ima više od 100 milijardi neurona (isto kao i mozak odraslog), ali ima svega 10% sinapsi među neuronima u odnosu na broj u odraslih (13). Ulaganje DHA u mozak događa se u najvećoj mjeri u zadnjem trimestru trudnoće i prve dvije godine života, nastavljajući akumulacijom tijekom djetinjstva. Postnatalni rast mozga je kontinuitet iz fetalnog razdoblja, u dobi dvije godine mozak teži 80% mase u odraslih. Tijekom prvih 6 mjeseci života djeca akumuliraju oko 20 mg DHA/kg tjelesne mase, a oko pola hranom unesene DHA se ugrađuje u mozak. U štakora manjak omega-3 LC-PUFA dovodi do manje količine DHA i u mozgu, s kompenzacijskim povećanjem udjela omega-6 LC-PUFA, posebno u frontalnim režnjevima. Veći nedostatak omega-3 LC-PUFA tijekom trudnoće dovodi do promijenjene sinteze katekolamina, poremećaja ponašanja i smanjenja mogućnosti učenja u potomstva, do slabije orijentacije, slabijih motoričkih vještina i kognitivnih mogućnosti te slabijeg pamćenja (13,18).

Djelovanje omega-3 LC-PUFA na bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava

Morska hrana bogata omega-3 masnim kiselinama kao i unos omega-3 masnih kiselina tijekom trudnoće i u djece i adolescenata do 18 godina imaju povoljan utjecaj na kognitivni razvoj, oštrinu vida i vizualno prepoznavanje, razvoj govora i fine motorike. Za kognitivni i neurorazvoj važni su prvih 1000 dana života (20) pri čemu je vrlo značajan unos cinka, željeza, kolina, folata, ioda vitamina A, D, B6, i B12, i dugolančanih masnih kiselina (omega-3 i omega-6). Za neurokognitivni razvoj bitan je unos DHA i prije koncepcije, a ne samo tijekom trudnoće. Nedostatak unosa DHA prehranom rezultira, osim usporenim neurorazvojem, i u smanjenoj dopaminergičnoj funkciji koja perzistira u razdoblju adolescencije (20). Nedostatak omega-3 LC-PUFA je jedan od mogućih uzroka sindroma hiperaktivnosti, shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Protuupalni učinak omega-3 LC-PUFA značajan je za normalnu funkciju neurona i mijelinske ovojnice i prevenciju degenerativnih procesa.

Učinak omega-3 LC-PUFA vjerojatno je dobno ovisan i ovisan o dozi. Značajan utjecaj omega-3 LC-PUFA prikazan je u rezultatima procjene hiperaktivnosti, letargije i stereotipija u bolesnika s autizmom u tijeku primjene u trajanju od 24 tjedna i u dozi do maksimalno 1,5 g (za hiperaktivnost ($k=4$, razlike $=-2.692$, 95% CI $=-5.364$ do -0.020 , $P=0.048$), za letargiju ($k=4$, razlike u srednjoj vrijednosti $=-1.969$, 95% CI $=-3.566$ do -0.372 , $P=0.016$), za stereotipije ($k=4$, razlike $=-1.071$, 95% CI $=-2.114$ do -0.029 , $P=0.044$). Učinak na hiperaktivnost je međutim bio značajno manji u usporedbi s učinkom risperidona, aripiprazola ili metilfenidata. Broj nuspojava omega-3 LC-PUFA je znatno manji i blaži i obuhvaća gastrointestinalnu nelagodu i iritabilnost i podnošljivost je dobra (21).

Mišićne se distrofije manifestiraju fibrozom mišićnih vlakana kao posljedicom genetski uvjetovanih inflama-

tornih i degenerativnih procesa zbog oslobađanja slobodnih radikala, oštećenja funkcije mitohondrija te zbog infiltracije upalnih stanica T CD4 i makrofaga. Dijetetski pripravci poput vit E i kurkumina s koenzimom Q10 djeluju protuupalno smanjujući razinu nF kapa B. Prehrambeni nadomjestak Flavomega® (osim omega-3 LC-PUFA uključuje i zeleni čaj i kurkumin) je primijenjen u 24 bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom, pojasnom mišićnom distrofijom i facio-skapulo-humeralnom mišićnom distrofijom u dobi od 9–70 godina, uz od ranije primijenjenu terapiju kortikosteroidima u nepokretnih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom i pokazao se učinkovitim u usporedbi s placebom. Značajan je učinak postignut na 6-minutnom testu hoda ($P=0.033$) i izokinetičkoj mogućnosti istezanja koljena ($P=0.039$) posebno u bolesnika s pojasnom i facio-skapulo-humeralnom mišićnom distrofijom, dok su vrijednosti kreatin kinaze u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom bile značajno niže ($P=0.039$). Podnošljivost terapije je bila dobra (22).

Omega-3 LC-PUFA ispitivane su u djece s farmakorezistentom epilepsijom i sindromom hiperaktivnosti. Kombinacija 1000 mg omega-3 (pripravak ribljeg ulja, 180 mg EPA i 120 mg DHA kroz 12 tjedana i risperidona uz antiepileptike pokazala je učinkovito smanjenje broja napada od čak 50% u odnosu na kombinaciju risperidona i antiepileptičkih lijekova bez EPA i DHA. Omega-3 masne kiseline vjerojatno povećavaju prag za pojavu napada. U jednoj studiji primjena 1000 mg EPA kroz 3 mjeseca rezultirala je smanjenjem broja napada za 12%–56% (23), a primjena 5 g omega-3 masnih kiselina u jutarnjoj dozi kroz 6 mjeseci dovela je do značajnog smanjenja broja i intenziteta napada (24).

Omega-3 masne kiseline su se pokazale djelotvornima i u djeteta s Lennox-Gastautovim sindromom, ali ne i u odraslih bolesnika. Povećanje praga za napad mogući je rezultat smanjenja protoka upalnih citokina u bolesnika s epilepsijom, stabilizirajući membranu neurona smanjuje se utok natrijevih i kalcijevih iona. Smanjuju također vjerojatnost srčanih aritmija induciranih epileptičkim napadima kao i incidenciju iznenadne smrti u bolesnika s epilepsijom (SUDEP) (25–27).

Jednako tako, metabolički učinci derivata ARA uočavaju se već duže vrijeme. Smatra se da prostaglandini u majčinom mlijeku mogu imati zaštitnu ulogu te potaknuti crijevni motilitet i transport (28), a endokanabinoidi mogu imati ulogu u razvoju mehanizma sisanja mlijeka, modulaciji osjećaja sitosti i energijskom metabolizmu te, što je od ranije poznato, u razvoju mozga i sinaptogenezi (29). Navode se i dugoročni učinci adekvatne količine LC-PUFA u prehrani novorođenčadi i dojenčadi i u majčinom mlijeku, npr. za kardiovaskularno zdravlje i manji rizik za hipertenziju, iako zaključci nisu jednoznačni (30,31).

Funkcija omega-3 LC-PUFA u oku i fiziologiji vida

DHA je glavna strukturna masna kiselina membrana vanjskih segmenata mrežničnih fotoreceptora; čunjića i

štapića. U membranama štapića nalazi se vrlo visok udio DHA, čak do 70% svih masnih kiselina, u odnosu na udio u čunjićima gdje ih ima značajno manje. DHA se nalazi oko bjelanjčevine rodopsina koja dobiva svjetlosni signal i pospješuje promjenu konformacije rodopsina što je važno u procesu fototransdukcije.

Omega-3 LC-PUFA utječu na metaboličke procese u mrežnici i smanjuju štetni utjecaj vanjskih čimbenika koji mogu aktivirati molekule uključene u patogenezu degenerativnih i vazoproliferativnih mrežničnih bolesti.

Suplementacija DHA pokazuje moguće koristi za razvoj mrežnice što se vidi po većoj osjetljivosti na fotostimulaciju registriranu elektroretinografijom te boljom vidnom funkcijom (32).

Funkcija omega-3 LC-PUFA u regulaciji upalne reakcije

Istraživanjima je dokazano da omega-3 LC-PUFA smanjuju upalni odgovor u nedonoščadi. Dokazano je i smanjenje koncentracije upalnih citokina u terminske novorođenčadi čije su majke dobivale dnevno 3,7 g omega-3 LC-PUFA. Također su i istraživanja na životinjama pokazala protu-upalnu ulogu omega-3 LC-PUFA, nađena je smanjena proizvodnja pro-inflamacijskih i povećana koncentracija regulacijskih citokina, a povećanje unosa DHA i smanjenje unosa omega-6 LC-PUFA bilo je povezano sa smanjenjem sistemske upale. Povećanje unosa omega-3 LC-PUFA smanjuje potencijal monocita, neutrofila i eozinofila da sintetiziraju upalne medijatore i smanjuje otpuštanje stimulatora zgrušavanja, tromboksana-2 iz trombocita (16).

Dodatno, spoznaja o protu-upalnom učinku omega-3 LC-PUFA je dovela do hipoteze kako bi suplementacija DHA u nedonoščadi mogla smanjiti rizik nastupa različitih bolesti. Omega-3 masne kiseline inhibiraju i zaustavljaju upalni proces na nekoliko načina. Jedan je da mijenjaju osobine membrane različitih stanica usporavaju aktivaciju (T-limfocita npr.). Nadalje, djelovanjem na transkripcijske čimbenike i na transmembranske receptore smanjuju proizvodnju upalnih citokina (npr. TNF i IL-6). Također se natječu s omega-6 derivatima kao supstrat za COX-2 enzim i pomiču ravnotežu eikozanoida od pro-upalnih (omega-6) u smjeru proizvodnje protu-upalnih tvari, proizvodeći protektine i resolvine koji sudjeluju u zaustavljanju upalnog odgovora (33).

Funkcija omega-3 LC-PUFA u metabolizmu masti

Omega-3 LC-PUFA povoljno djeluju i na metabolizam masti pojačavajući beta-oksidaciju i proizvodnju energije, smanjuju sintezu lipida, smanjuju zalihe masti u jetri i smanjuju otpuštanje triglicerida u cirkulaciju (33,34). DHA povećava i osjetljivost na inzulin. Metaboliti DHA, epoksidi, djeluju protektivno smanjujući rizik razvoja disritmija i arterijske hipertenzije, inhibiraju angiogenezu, tumorski rast i tumorske presadnice. Dodatak DHA također značajno smanjuje oksidativni stres u asfikičnih životinja liječenih hipotermijom ili bez nje (35).

Funkcija omega-3 LC-PUFA u drugim stanjima

Neka su istraživanja potvrdila povoljni terapijski učinak EPA i DHA u osoba s autizmom, dispraksijom, disleksijom, agresijom, a izgleda da djeluju povoljno i na depresiju i bipolarni poremećaj. Istražuju se učinci DHA na traumatsko oštećenje mozga i spinalne moždine te na druge bolesti koje uključuju neuroinflamatorne i imunološke procese (36).

Koncentracija omega-3 LC-PUFA u majčinom mlijeku

Prehrana dojenčadi majčinim mlijekom neupitno je zlatni standard. Majčino mlijeko sadrži sve nutrijente potrebne za rast i razvoj dojenčeta. Kad je riječ od esencijalnim masnim kiselinama u majčinom mlijeku, koncentracija LA je 10–16%, dok je prosječna koncentracija ALA znatno niža te iznosi 0,1–1 % (37–39).

Koncentracija DHA u majčinom mlijeku uvelike ovisi o prehrani majke i unosu omega-3 LC-PUFA u majke (40). Primjerice, majčino mlijeko dojilja u Mađarskoj sadrži vrlo niski udio DHA (svega 0,12%) budući da žene u Mađarskoj jedu vrlo malo ribe (41).

Omjer ARA:DHA u majčinom mlijeku razlikuje se u raznim sredinama i kreće se od 0,5:1 (u Japanu) do 3,16:1 (u SAD-u). Ovakva je varijabilnost posljedica relativno stabilne koncentracije ARA te izrazito velike varijabilnosti u koncentraciji DHA u majčinom mlijeku. Analizom mlijeka u hrvatskih dojilja našla se dvostruko veća koncentracija ARA u odnosu na DHA (ARA:DHA=2,31:1) (42). Da bi se osigurao pravilan razvoj djeteta dnevni unos EPA i DHA u dojilja treba biti 300 mg, od čega 200 mg treba činiti DHA (40).

Nažalost, unos omega-3 masnih kiselina u djece se smanjuje kako se omjer majčinog mlijeka i ostale hrane (dohrane) u jelovniku mijenja. Kad dijete počinje konzumirati sve više raznovrsne hrane, prehrana često ne uključuje ribu i druge izvore omega-3 masnih kiselina ili ih uključuje tek u maloj količini. Upravo iz ovog razloga dolazi do vrlo niskog unosa omega-3 LC-PUFA u djece. Istraživanja provedena u Belgiji i Kanadi pokazala su da djeca dobi od 2 do 4 godine unose tek oko 40% preporučenog dnevnog unosa omega-3 masnih kiselina, konkretno DHA (43,44).

Važno je istaknuti da nedonoščad i novorođenčad ima razvijene enzimске putove za sintezu ARA i DHA iz prekursora, no u okolnostima relativnog gladovanja, ALA i LA se troše za beta-oksidaciju i stvaranje energije, a ne za proizvodnju ARA, DHA i EPA. Stoga su to za novorođenče uvjetno esencijalne tvari. U nedonoščadi je sinteza ARA i DHA regulirana tako da stvaraju znatno više ARA. Zato je akumulacija DHA iz vanjskih izvora važna u perinatalnom razdoblju (45). Uz kraće trajanje trudnoće više do izražaja dolazi manjak DHA unatoč parenteralnoj i enteralnoj prehrani nedonoščadi.

Neadekvatan unos omega-3 masnih kiselina, konkretno DHA, povezuje se sve više s pojavom alergija i atopijskih bolesti u djece te je jasno potvrđeno da djeca

koja imaju atopijski dermatitis, alergijski rinitis i ekceme imaju značajno niže koncentracije omega-3 masnih kiselina u krvi (46,47). Dodatno se omega-3 masne kiseline ispituju kao adjuvantna terapija u djece s poremećajima ponašanja i autoimunim bolestima gdje su rezultati obećavajući (48,49).

Suplementacija omega-3 LC-PUFA

Dojena djeca u odnosu na dojenčad hranjenu nesuplementiranim (s omega-3 masnim kiselinama) dojenačkim mliječnim pripravkom imaju više serumske vrijednosti DHA, višu koncentraciju DHA u eritrocitima i veći sadržaj DHA u mozgu (50). Osim toga dojena djeca imaju bolju vidnu oštrinu, viši kvocijent inteligencije i bolji rezultat na testovima psihomotornog razvoja. Naravno, majčino mlijeko u odnosu na dojenačke pripravke sadrži mnogo drugih komponenti koje pozitivno utječu na razvoj mozga (51). Neka istraživanja pokazala su pozitivan učinak suplementacije DHA u dojilja na koncentraciju ove masne kiseline u majčinom mlijeku te, posljedično, pozitivan utjecaj na psihomotorni razvoj dojenčeta (52). S druge strane, analiza više randomiziranih istraživanja o učinku suplementacije dojilja s omega-3 i omega-6 masnim kiselinama nije imala značajne povoljne učinke, no nije bilo niti nepoželjnih ishoda (53).

Stoga se utjecaj LC-PUFA na razvoj mozga može točno procijeniti jedno istraživanjima provedenim na nedojenoj djeci koja konzumiraju dojenački mliječni pripravak sa i bez, ili s različitim koncentracijama omega-3 masnih kiselina, odnosno DHA. Jedno od ovakvih istraživanja je poznata studija DIAMOND (54) koja je istraživala učinak različitih doza DHA u dojenačkom mlijeku na kognitivni razvoj i oštrinu vida. Upravo je ovo istraživanje pokazalo da suplementacija dojenačkih mliječnih pripravaka s 0,32% DHA i 0,64% ARA (1:2) te 0,64% DHA i 0,64% ARA (1:1) dovodi do poboljšanog kognitivnog razvoja u djece. Veća doza DHA (0,96%; tako da omjer DHA:ARA bude 1.5:1), što je omjer i dalje fiziološki moguć u majčinom mlijeku, nije djelovala pozitivno, štoviše došlo je do značajnog smanjenja udjela ARA u eritrocitima. Ova je činjenica važna jer pokazuje da suplementacija najvećom dozom DHA dovodi do poništavanja pozitivnog utjecaja DHA na kognitivni razvoj. Odnosno suplementacija DHA u količini od 0,32% i 0,64% i ARA u količini 0,67% pokazale su određene pozitivne učinke na razvoj mozga i vida, no mijenjanjem omjera, odnosno dodatkom veće količine DHA taj se povoljni učinak gubi. Naime tim se postupkom ne povećava količina DHA u eritrocitima već dolazi do pada količine ARA i značajne promjene u omjeru DHA i ARA u eritrocitima što u konačnici rezultira jednakim ishodom na kognitivni razvoj i oštrinu vida kao i u dojenčadi koja je hranjena dojenačkim pripravkom bez dodatka DHA i ARA (0% DHA i 0% ARA). Valja istaknuti da povećanje doze DHA do najveće ispitivane ne dovodi dojenčad u nepovoljni položaj u smislu rizika bilo koje vrste ili lošijih ishoda od onih u kontrolnoj, nesuplementiranoj skupini, ali se

povećanjem doze gubi povoljni učinak suplementacije (44).

U ovom trenutku još uvijek nema definitivnog dokaza da suplementacija u terminske djece izravno pozitivno utječe na neurorazvoj. Premda dosadašnja istraživanja nisu dala sigurne podatke o koristi suplementacije omega-3 LC-PUFA u novorođenčadi, rezultati nedvojbeno ukazuju kako je njihova primjena sigurna (55).

Iako veliki broj kliničkih istraživanja sugerira korisne učinke suplementacije DHA tijekom fetalnog razvoja i dojenačkog razdoblja, mogući uzroci nesuglasja među istraživanjima i nejasnoća vezanih za korisne učinke suplementacije DHA su:

- neodgovarajuća doza i trajanje suplementacije DHA te varijacije omjera DHA i ARA
- različiti načini suplementacije LC-PUFA (davanje trudnicama, dojiljama, ili izravno dojenčadi kao suplement ili putem dojenačke formule)
- pitanje veličine uzorka za procjenu suptilnih razlika u ishodima, kao i načini određivanja kognitivnog razvoja (metodologija i vrijeme proteklo od suplementacijske intervencije) mogu biti uzrokom nemogućnosti donošenja zaključaka.

Dostupni podatci općenito sugeriraju korisne učinke stalne suplementacije omega-3 LC-PUFA uključujući DHA tijekom fetalnog i dojenačkog razdoblja. Kako je istraživanjima potvrđeno da suplementacija LC-PUFA nema štetnih učinaka, a potencijalne koristi mogu biti velike, u SAD smatraju racionalnim postupati na sljedeći način:

- Trudnice i žene koje doje bi trebale uzimati tjedno jedan do tri obroka hrane porijeklom iz mora s velikim udjelom omega-3 LC-PUFA ili uzimati suplementaciju kojom će dobivati 200 mg DHA dnevno.
- Za novorođenčad i nedonoščad koja su na umjetnoj prehrani još nije poznato koja je optimalna koncentracija DHA, ali praksa suplementacije LC-PUFA u pripravke izgleda prikladna i sigurna.

Ovdje su izdvojene preporuke za suplementaciju DHA u SAD-u, no i brojne druge zemlje preporučuju povećanje unosa omega-3 LC-PUFA putem jednog do tri obroka hranom iz mora bogatom omega-3 masnim kiselinama ili suplementacijom određene količine DHA.

U Nizozemskoj se preporučuje suplementacija djece do 5-tog mjeseca života s 20 mg DHA/kg tjelesne mase, u Japanu djece do 2. godine s 0,9 g omega-3 LC-PUFA na dan te u Australiji i Novom Zelandu djece u prvoj godini života s 0,5 g omega-3 LC-PUFA dnevno (56).

Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) je još 2013. godine na zahtjev Europske komisije preporučila dnevni unos od 100 mg DHA i 140 mg ARA za dojenčad do 6. mjeseca života, a potom samo 100 mg DHA dnevno za djecu do navršene druge godine života. Na temelju analize podataka u zemljama Europske Unije zaključeno je da je u dojenčadi i male djece unos LA dostatan, dok je unos ALA i DHA malen. Povrh toga,

konverzija ALA u DHA je nedostatna. Zato je preporučena suplementacija samo DHA u dozi od 100 mg dnevno, a zatim u trećoj godini i kasnije 250 mg EPA i DHA dnevno, dok se radi dostatne količine LA i metabolizma u smjeru ARA ona ne treba dodavati (55).

EFSA je 2014. godine objavila Znanstveno mišljenje o esencijalnom sastavu dojenačkih formula (57) što je potaknulo stručne rasprave o suplementaciji tvorničkih dojenačkih mlijeka s omega-3 masnim kiselinama. Neki su autori upozoravali da u postojećim preporukama EFSA spominje suplementaciju DHA u dojenačkim mliječnim pripravcima, a da se istovremena suplementacija ARA ne spominje (58,59). Budući da sastav dojenačkog mliječnog pripravka mora pratiti sastav majčinog mlijeka, potrebno je dodati i ARA.

Naime, u nedavno (veljača 2020) revidiranom regulatornom standardu za sastav dojenačkih mliječnih pripravaka koji je objavila Europska Unija navodi se da oni moraju sadržavati 20–50 mg omega-3 DHA na 100 kcal (60), što je ekvivalent 0,5–1% ukupnih masnih kiselina, a to je više od količine koja je uobičajeno prisutna u majčinom mlijeku i dosadašnjim dojenačkim pripravcima na tržištu. Dodatno, ne spominje se dodavanje ARA, što može dovesti do narušavanja omjera DHA i ARA u prehrani dojenčadi koja su na isključivoj umjetnoj prehrani. Kao odgovor na ovu preporuku, skupina stručnjaka u području prehrane dojenčadi dala je pregled dosadašnjih istraživanja i konačno mišljenje o trenutno važećem Europskom standardu za sastav dojenačkih mliječnih pripravaka. Njihov je stav da je potrebno smanjiti količinu DHA omega-3 masne kiseline na onu koja je zastupljena u majčinom mlijeku (0,3% ukupnih masnih kiselina) do idealno 0,5%, uz obavezan dodatak ARA. Iako se u ovom trenutku ne zna optimalna količina ARA, s obzirom na maksimalnu količinu DHA koja se do sada dodavala u dojenačke mliječne pripravke (0,64%), savjetuje se dodati u najmanju ruku jednaka količinu ARA (61).

Usprkos stavu gore navedene skupine stručnjaka, EFSA nije odustala od već objavljenih preporuka 2014. i 2020. godine o suplementaciji dojenačkih mliječnih pripravaka s DHA omega-3 u količini 20–50 mg na 100 kcal dojenačkog mlijeka. Kad je riječ o preporučenom unosu DHA u dojenčadi (bez obzira na način prehrane – dojenje ili umjetna prehrana) stoji jasna preporuka o suplementaciji DHA u količini 100 mg na dan.

Pitanje suplementacije DHA u isključivo dojene djece

Unos DHA u isključivo dojenog djeteta ovisi o sadržaju DHA u majčinom mlijeku. Koncentracija DHA u majčinom mlijeku značajno ovisi o majčinoj prehrani, odnosno konzumaciji hrane koja sadrži omega-3 masne kiseline, tj. DHA, a u praksi to znači da ovisi o količini konzumacije u prvom redu ribe, i to morske, plave i masne ribe, ali i drugih morskih plodova i algi.

Nažalost, kako je prije navedeno, veliki dio trudnica i dojilja ne unosi adekvatne količine izvora DHA, u Hr-

vatskoj žene u prosjeku pojedu oko 1,5 kg ribe na godinu, a preporuka je 350 grama na tjedan što bi značilo minimalno 18 kg na godinu (9). Dodatno, istraživanje provedeno na dojiljama u Republici Hrvatskoj pokazalo je da skoro polovica ispitanica (34/83 ili 41%) nije uopće konzumirala ribu i morske plodove, a prosječni unos među onima koje jesu konzumirale je primjerena, tj. gotovo 50g/dan (350g /tjedan).

Činjenica je da je zapadnjački stil prehrane globalno sve prisutniji, što naravno, uključuje i Hrvatsku. Jedan od najvećih nedostataka suvremene zapadnjačke prehrane, uključujući i prehranu dojilja je porast unosa omega-6 masnih kiselina uz istovremeno smanjenje unosa omega-3 masnih kiselina. Rezultat ovoga je izmijenjen sastav majčinog mlijeka u kojem je danas u odnosu na sastav majčinog mlijeka od 50-tih do 80-tih godina 20. stoljeća znatno veći udio omega-6 masnih kiselina. S obzirom na pro-upalnu aktivnost omega-6 masnih kiselina i njihovu ulogu u nastajanju pojedinih bolesti poput atopijskog dermatitisa, ekcema, alergija, astme, pretilosti i drugih, dugoročno gledajući ovaj izmijenjeni profil masnoća u majčinom mlijeku razlog je za zabrinutost. Za sada organizam dojilje adaptivnim mehanizmima elongacije i desaturacije uspijeva ublažiti nerazmjer omega-3 i omega-6 masnih kiselina u vidu produkata ARA i DHA koji uglavnom iznosi 5–15:1 (62).

Istraživanje je pokazalo da je koncentracija DHA u mlijeku hrvatskih dojilja 0,21% (raspon od 0,08–0,165) što ga, u usporedbi s drugim mediteranskim zemljama, svrstava u ona najsiromašnija DHA (63). Ovo jasno pokazuje kako dojenčad koja je isključivo dojena (u odnosu na umjetno hranjenu dojenčad) ne dobiva adekvatnu količinu DHA (preporučeni dnevni unos 100 mg/dan). Štoviše, isključivo dojena djeca čije majke konzumiraju izvore DHA vrlo rijetko ili ih ne konzumiraju uopće, imaju vrlo nizak unos DHA (raspon koncentracije DHA u majčinom mlijeku u Hrvatica iznosi 0,08 – 0,165%).

Stoga se opravdano nameće pitanje suplementacije dojilja. Postoje istraživanja koja su pokazala da suplementacija dojilja s DHA ima utjecaj na koncentraciju DHA u mlijeku, no s druge strane neka istraživanja pokazuju da direktna suplementacija DHA u dojenčadi (nedonoščadi i terminske dojenčadi) ima bolji učinak nego indirektna (preko majke) (64).

Zaključak

Idealna intervencija u sastav majčinog mlijeka, osobito kad je riječ o DHA jest na bolje promijeniti prehrane navike žene, odnosno majke dojilje. Takvom javnozdravstvenom intervencijom dugoročno bi se utjecalo na prehrane navike djeteta i njegovo zdravlje. Međutim, ovakvi poduhvati, unatoč čak i agresivnim programima osvještavanja o važnosti pravilne prehrane i zdravog načina života, nisu doprli do velikog broja ljudi. Upravo iz ovog razloga zdravlje djeteta od njegove najranije dobi osim što je odgovornost njegovih roditelja ostaje i odgovornost stručnjaka koji o njemu brinu.

U ovom trenutku postoje jasni i nepobitni dokazi o ulozi i važnosti DHA u razvoju djeteta, pa je važno osigurati dostatni svakodnevni unos u vulnerabilnom razdoblju razvoja. Djeca koja se hrane tvorničkim dojenačkim mliječnim pripravcima dobivaju dostatne količine DHA i ARA. Međutim, čini se da zbog nedostatne kvalitete prehrane majki, ovu privilegiju nemaju sva isključivo dojena djeca. Naime, kad dojilja, bilo da zbog kulture, navike, tradicije zemlje, podneblja ili osobnog izbora i afiniteta, ne konzumira prehrane izvore omega-3 masnih kiselina, konkretno DHA, njeno će mlijeko biti siromašno s DHA, dok će udio ARA biti stabilan i visok. Ovo direktno nepovoljno utječe na omjer ARA i DHA što posljedično može imati loše učinke na zdravlje, rast i razvoj dojenčeta. Stoga je, ukoliko postoji deficit DHA u prehrani majke, razumno dati adekvatnu suplementaciju DHA isključivo dojenom djetetu. Na ovaj način kompenzirat će se vrlo nizak udio DHA u majčinom mlijeku i loš odnos ARA i DHA, te će se osigurati adekvatna količina DHA u djetetovom organizmu i omogućiti njegov pravilan razvoj.

Ponovno vrijedi istaknuti da su istraživanja potvrdila neškodljivost dodatka DHA po zdravlje djeteta, odnosno nema jasnih dokaza da je praksa suplementacije DHA bez dodatka ARA u novorođenčadi i dojenčadi opasna. Zasada nema jasnih, nedvosmislenih dokaza da suplementacija DHA dugoročno značajno povoljno utječe na kognitivne funkcije u djece, kao i na neke druge aspekte zdravlja, no neupitno je dokazano je da povoljno djeluje na funkciju vida. Sve su to područja intenzivnog znanstvenog istraživanja.

Kad je riječ o Republici Hrvatskoj, podaci istraživanja Hrvatske agencije za hranu (HAH) o prehranbenim navikama navode da žene općenito jedu vrlo malo ribe i morskih plodova, tek oko 1/10 preporučenog unosa (HAH), a istraživanje o prehranbenom unosu izvora omega-3 masnih kiselina i posljedično sastavu majčinog mlijeka u dojilja pokazalo je da više od 40% dojilja uopće ne konzumira ribu i morske plodove te da je udio DHA omega-3 masne kiseline u majčinom mlijeku Hrvatica među najnižima kad je riječ o zemljama Mediterana. Dakle, valja računati da isključivo dojena djeca u Hrvatskoj ne dobivaju dovoljno DHA putem mlijeka.

Djeca koja se hrane tvorničkim mliječnim pripravcima zadovoljavaju preporučeni unos DHA i ARA. Uvođenjem dohrane smanjuje se unos mliječne hrane. Ukoliko je unos mlijeka manji od 500 ml (što je preporuka minimalnog unosa za dob od 6 mj do 1 godine života), a dijete ne konzumira putem dohrane izvore DHA (ribu i morske plodove) razumno je i u ovom slučaju dati suplementaciju DHA.

Stoga je slijedom svega navedenoga, do prispijeća rezultata novih istraživanja, razumno prihvatiti i u Hrvatskoj stav većine zemalja da se DHA i EPA suplementiraju novorođenčadi, dojenčadi i djeci u skladu s preporukama EFSA (100 mg dnevno djeci do navršene druge godine života, a kasnije 250 mg DHA i EPA u omjeru 150 mg DHA i 100 mg EPA dnevno) bez dodavanja ARA. Suplementacija se može ostvariti putem tvornič-

kog dojenačkog pripravka, a za dojenju djecu ili izravno suplementacijom djeteta, ili posredno, suplementacijom majki-dojilja, no doze zasad nisu definirane i upitna je učinkovitost ovakve intervencije. S obzirom da je zbog načina prehrane udio ARA stabilno visok, EFSA ne preporučuje suplementaciju ARA već samo i isključivo DHA.

Naravno, treba biti spreman izmijeniti preporuku ukoliko se ona na temelju snažnih argumenata promjeni na široj razini.

Literatura

- Kohn G, Sawatzki G, van Biervliet JP. Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48 Suppl 2:1–7.
- Gil M. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:31–4.
- James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1 Suppl):343–8.
- James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1 Suppl):343–8.
- Singh JE. Dietary Sources of Omega-3 Fatty Acids Versus Omega-3 Fatty Acid Supplementation Effects on Cognition and Inflammation. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(3):264–277.
- Nettleton JA. Omega-3 fatty acids: comparison of plant and seafood sources in human nutrition. *J Am Diet Assoc.* 1991;91(3):331–7.
- Domenichiello AF, Kitson AP, Bazinet RP. Is docosahexaenoic acid synthesis from α -linolenic acid sufficient to supply the adult brain? *Prog Lipid Res.* 2015;59:54–66.
- Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance – A review. *Life Sci.* 2018;203:255–267.
- Hrvatska agencija za hranu (HAH): “Nacionalno istraživanje o prehrambenim navikama” 2011–2012 [Internet]. [cited 2020 Aug 25]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database>
- Burdge GC, Tan S-Y, Henry CJ. Long-chain n-3 PUFA in vegetarian women: a metabolic perspective. *J Nutr Sci.* 2017;6:1–8.
- Vol FR, Thursday N, Sharp J. Federal Register. *Fed Regist.* 2010;75(180):56928–35.
- FAO. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. January 2010 [Internet]. Vol. 978, FAO Fisheries and Aquaculture Report No. 978. 2011. 63 p. Available from: <http://www.fao.org/docrep/014/ba0136e/ba0136e00.pdf>
- Georgieff MK, Innis SM. Preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res.* 2005;57(5):99–103.
- themedicalbiochemistrypage.org [Internet]. Available from: <https://themedicalbiochemistrypage.org/omega-3-omega-6-fatty-acid-synthesis-metabolism-functions/>
- Johnson M. Omega-3, Omega-6 and Omega-9 Fatty Acids: Implications for Cardiovascular and Other Diseases. *J Glycomics Lipidomics.* 2014;04(04):4–11.
- Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645–62.
- Burdge GC, Wootton SA. Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr.* 2002;88(4):411–20.
- Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr.* 1992;120(4 Pt 2):S129–38.
- Bernstein AS, Oken E, de Ferranti S; COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH; COMMITTEE ON NUTRITION. Fish, Shellfish, and Children's Health: An Assessment of Benefits, Risks, and Sustainability. *Pediatrics.* 2019 May 20:e20190999.
- Spiller P, Hibbeln JR, Myers G, Vannice G, Golding J, Crawford MA, et al. An abundance of seafood consumption studies presents new opportunities to evaluate effects on neurocognitive development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019 Dec;151:8–13.
- Cheng YS, Tseng PT, Chen YW, Stubbs B, Yang WC, Chen TY, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2531–2543.
- Sitzia C, Meregalli M, Belicchi M, Farini A, Arosio M, Bestetti D, et al. Preliminary Evidences of Safety and Efficacy of Flavonoids- and Omega 3-Based Compound for Muscular Dystrophies Treatment: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Pilot Clinical Trial. *Front Neurol.* 2019;10:755.
- Yuen AW, Sander JW, Fluegel D, Patsalos PN, Bell GS, Johnson T, Koeppe MJ. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: a randomized trial. *Epilepsy Behav.* 2005;7(2):253–8.
- Fallah R, Eilaei S, Ferdosian F. Clinical Trial of Efficacy Evaluation of Omega-3 with Risperidone on Seizures Frequency in Children with Refractory Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Iran J Child Neurol.* 2018;12(4):28–36.
- Yoon JR, Lee EJ, Kim HD, Lee JH, Kang HC. Polyunsaturated fatty acid-enriched diet therapy for a child with epilepsy. *Brain Dev.* 2014;36(2):163–6.
- Yuen AW, Flugel D, Poepel A, Bell GS, Peacock JL, Sander JW. Non-randomized open trial of eicosapentaenoic acid (EPA), an omega-3 fatty acid, in ten people with chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012;23(3):370–2.
- Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2002;43(1):103–4.
- Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2002;43(1):103–4.
- Fride E. The endocannabinoid-CB(1) receptor system in pre- and postnatal life. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1–3):289–97.
- van Rossem L, Smit HA, Armand M et al. Breast milk n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and blood pressure: an individual participant meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):989–998.
- Bruun S, van Rossem L, Lauritzen L et al. Content of n-3 LC-PUFA in Breast Milk Four Months Postpartum is Associated with Infancy Blood Pressure in Boys and Infancy Blood Lipid Profile in Girls. *Nutrients.* 2019 Jan 22;11(2):235.
- Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:82–98.
- Albert BB, Cameron-Smith D, Garg ML, Derraik JGB, Hofman PL, Cutfield WS. Marine oils: Complex, confusing, confounded? *J Nutr Intermed Metab.* 2016;5:3–10.

34. Ferre P, Ferre P. (2004). The Biology of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Relationship With Lipid Metabolism and Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 53(Supplement 1), S43–S50.
35. Huun MU, Garberg HT, Escobar J, Chafer C, Vento M, Holme IM, et al. DHA reduces oxidative stress following hypoxia-ischemia in newborn piglets: A study of lipid peroxidation products in urine and plasma. *J Perinat Med*. 2018;46(2): 209–17.
36. Bazan NG. Docosanoids and eovanoids from omega-3 fatty acids are pro-homeostatic modulators of inflammatory responses, cell damage and neuroprotection. *Mol Asp Med [Internet]*. 2018;64(1):18–33.
37. Silva MHL, Silva MTC, Brandão SCC, Gomes JC, Peterlini LA, Franceschini SDCC. Fatty acid composition of mature breast milk in Brazilian women. *Food Chem*. 2005;93(2): 297–303.
38. Samur G, Topcu A, Turan S. Trans fatty acids and fatty acid composition of mature breast milk in Turkish women and their association with maternal diet's. *Lipids*. 2009;44(5): 405–13.
39. Xiang M, Alfvén G, Blennow M, Trygg M, Zetterström R. Long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk and brain growth during early infancy. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2000;89(2):142–7.
40. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1457–64.
41. Mihályi K, Györei E, Szabó É, Marosvölgyi T, Lohner S, Decsi T. Contribution of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to human milk is still low in Hungarian mothers. *Eur J Pediatr*. 2015;174(3):393–8.
42. Dujmović, M. (2011): Prehrana dojilja i sastav masnih kiselina majčinog mlijeka. Doktorski rad, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.
43. Sioen I, Huybrechts I, Verbeke W, Van Camp J, De Henauw S. n-6 and n-3 PUFA intakes of pre-school children in Flanders, Belgium. *Br J Nutr*. 2007;98(4):819–25.
44. Innis SM, Vaghri Z, King DJ. n-6 Docosapentaenoic acid is not a predictor of low docosahexaenoic acid status in Canadian preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):768–73.
45. Lapillonne A, Moltu SJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids and clinical outcomes of preterm infants. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(1):36–44.
46. Hwang I, Cha A, Lee H, Yoon H, Yoon T, Cho B, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids and atopy in Korean preschoolers. *Lipids*. 2007;42(4):345–9.
47. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD005205.
48. Derbyshire E. Do Omega-3/6 Fatty Acids Have a Therapeutic Role in Children and Young People with ADHD? *J Lipids*. 2017;2017:1–9.
49. Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2017; 21(5):433–41.
50. Innis SM. Omega-3 fatty acids and neural development to 2 years of age: Do we know enough for dietary recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(SUPPL. 1):16–24.
51. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: Review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(3):205–29.
52. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):125–32.
53. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X, Koutanidou EP, Galli-Tsinopoulou A. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;(7):CD007901.
54. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VLN, Drover JR, et al. The DIAMOND (DHA Intake and Measurement of Neural Development) Study: A double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):848–59.
55. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD000376.
56. GOED: The global organization for EPA and DHA omega-3 fatty acids intake. Retrieved from: <https://goedomega3.com/intake-recommendations>; September, 2020.
57. Opinion S. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J*. 2014;12(7):1–106.
58. Crawford MA, Wang Y, Forsyth S, Brenna JT. The European Food Safety Authority recommendation for polyunsaturated fatty acid composition of infant formula overrules breast milk, puts infants at risk, and should be revised. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids [Internet]*. 2015;102–103(p22 iv):1–3.
59. Koletzko B, Carlson SE, Van Goudoever JB. Should infant formula provide both omega-3 DHA and omega-6 arachidonic acid? *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2–3):137–8.
60. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding (Text with EEA relevance) *OJ L 25*, 2.2.2016, p. 1–29. In force: This act has been changed. Current consolidated version: 12/06/2019; Retrieved from: September, 2020. ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj
61. Koletzko B, Bergmann K, Thomas Brenna J, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(1):10–6.
62. Koletzko B, Thiel I, Springer S. Lipids in human milk: a model for infant formulae?. *Eur J Clin Nutr*. 1992;46 Suppl 4:S45–S55.
63. Krešić G, Dujmović M, Mandić ML, Mrduljaš N. Majčino mlijeko: Sastav masnih kiselina i prehrana dojilja. *Mljekarstvo*. 2013;63(3):158–71.
64. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, Kranz S, Fawzi W, Duggan C, et al. N-3 fatty acid supplementation in mothers, preterm infants, and term infants and childhood psychomotor and visual development: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2018;148(3):409–18.

Adresa za autora: prof.dr. Boris Filipović-Grčić, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

¹Department of Pediatrics, University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb;²Clinic for Children's Diseases Zagreb;³Department of Pediatrics Clinical Hospital Centre Sestre milosrdnice, School of Dentistry University of Zagreb;⁴Department of Ophthalmology, University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb

THE ROLE AND SUPPLEMENTATION OF OMEGA-3 LONG CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN EXCLUSIVELY BREASTFED INFANTS

*Boris Filipović-Grčić¹, Tena Niseteo², Nina Barišić¹,
Duška Tješić-Drinković¹, Orjena Žaja³, Tomislav Jukić⁴*

Review article

Keywords: omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, supplementation, breastfeeding

SUMMARY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (omega-3 LC-PUFA) in fetal, postnatal, and later development is presented. Their role in the development of the brain and eye is described. It was discussed about the ratio of intake of linoleic and alpha-linolenic acid and their metabolism. In many countries, omega-3 LC-PUFA by food, by taking of fish rich in omega-3 LC-PUFA is decreased, also throughout pregnancy and breastfeeding. A smaller amount of omega-3 LC-PUFA in a mother's milk leads to its depletion in the infant. This is continued since the prenatal period to infancy in exclusively breastfed infants and into childhood. The effects of supplementation of omega-3 LC-PUFA to various organ systems are discussed. Due to the lack of side-effects of omega-3 LC-PUFA, the safety of their supplementation is confirmed. Also, opposed attitudes on supplementation of LC-PUFAs in various combinations are shown. A clear substantial benefit of supplementation of omega-3 LC-PUFA is not shown, except for improved vision, but significant side-effects were not found. Therefore, with the aim of better developing the brain and vision, supplementation of omega-3 LC-PUFA by docosahexaenoic (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) is proposed to exclusively breastfed infants. Supplementation by 100 mg of DHA to exclusively breastfed infants till the end of the second year of life, and later 150 mg of DHA and 100 mg of EPA daily is proposed.

**VIJESTI
NEWS**

OBAVIJEST

Pozivam kolege da svoje radove pošaljete na e-poštu: josip.djelmis@zg.t-com.hr.

Podaci za uplatu godišnje pretplate za časopis Gynaecologia et Perinatologia:

Visina godišnje pretplate je 100 kuna.

Časopis Gynaecologia et Perinatologia

IBAN: HR7423600001101214818, poziv na broj 268-90

Svrha: Pretplata Gynaecol Perinatol

Adresa: Šubićeva ulica br. 9, 10000 Zagreb, HR

Kontakt: josip.djelmis@zg.t-com.hr

Prilikom godišnje pretplate za časopis poslati kontakt adresu: e-poštu.

UTJECAJ ORALNE HORMONSKE KONTRACEPCIJE NA METABOLIZAM LIPIDA

Dora Dragčević, Ivančica Delaš

Pregledni članak

Ključne riječi: oralna hormonska kontracepcija, metabolizam, lipidi

SAŽETAK. Oralna hormonska kontracepcija koristi se ne samo za sprječavanje neželjene trudnoće, već i kao terapija nekih poremećaja poput sindroma policističnih jajnika, regulacije menstrualnih ciklusa i dermatoloških problema. Kako se radi o hormonskim preparatima koji stupaju u interakciju sa metabolizmom, moguća su i neželjena djelovanja. Među nuspojavama svakako je opasnost od tromboembolije, pa je prilikom prepisivanja terapije potrebno voditi računa o čimbenicima rizika kao što su pušenje i dob. Manje naglašena, ali dugoročno jednako neželjena posljedica uzimanja OHK jesu promjene u metabolizmu lipida koje vode povećanju koncentracije lipida u krvi i njihovom nakupljanju u jetrima i adipoznom tkivu. Povećanje tjelesne mase, pretilost i promjene na krvožilnom sustavu čimbenici su rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Uvod

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) jedna je od najčešće primjenjivanih metoda sprječavanja neželjenog začeća u razvijenom svijetu. Pripravci OHK-e su ušli u primjenu 60-ih godina prošloga stoljeća i pretpostavlja se da ih danas koristi više od 100 milijuna žena. Osim u sprječavanju začeća, koriste se i za druge medicinske indikacije poput regulacije nepravilnih, bolnih ili obilnih menstruacija, terapiju sindroma policističnih jajnika, regulaciju hormonskih poremećaja, u sklopu terapije akni, itd. Prema izvješću Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za 2019. godinu u Hrvatskoj je potrošnja spolnih hormona i ostalih lijekova koji djeluju na spolni sustav bila 6,98 definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000 ljudi/dan) (1). Ovi lijekovi su među najčešće upotrebljavanim lijekovima na recept, posebice zastupljeni u mladoj populaciji. Farmakološki pripravci za oralnu kontracepciju zastupljeni na tržištu Republike Hrvatske koji se upotrebljavaju u definiranim intervalima imaju estrogensku i progesteronsku komponentu (2,3). Neke posljedice uzimanja oralne kontracepcije, poput rizika pojave karcinoma jetre (4), venske tromboembolijske bolesti (5–7) i upalnih bolesti crijeva (8) dobro su poznate, dok je druge posljedice potrebno detaljnije istražiti. Klinička istraživanja su pokazala da uzimanje oralne kontracepcije može utjecati na brojne metaboličke puteve te dovesti do promjena koncentracije određenih metabolita u plazmi.

Uloga estrogena u brojnim metaboličkim putevima dobro je istražena, dok je uloga progesterona još uvijek manje poznata.

Metabolizam estrogena

Estrogen je ženski spolni hormon čija koncentracija postepeno raste u proliferacijskoj fazi menstrualnog ciklusa, preovulacijski doseže maksimalne vrijednosti te se nakon ovulacije smanjuje. Sinteza estrogena započinje od kolesterola u *theka* stanicama oocite koje luče

androstendion i testosteron u proliferacijskoj fazi ciklusa. Proces formiranja aromatskog prstena i prevođenje u estradiol odvija se u granulomatoznim stanicama jajnika (9). Neznatna količina estrogena sintetizira se u nadbubrežnoj žlijezdi. Najjači estrogen u ženskom tijelu je 17β -estradiol (E2). Estron ima slabiji estrogenski učinak te većinom nastaje u perifernim tkivima metabolizmom androgena iz nadbubrežne žlijezde i *theka* stanicama žutog tijela, dok estriol ima najslabiji učinak i smatra se produktom metaboličke pregradnje E2 i estrona u jetrima. Koncentracija estrogena u plazmi varira tijekom menstrualnog ciklusa od minimalnih vrijednosti (184 pmol/L) u ranoj proliferacijskoj fazi do maksimalnih vrijednosti u preovulacijskoj fazi (1.285 – 3.120 pmol/L) (3).

Djelovanje estrogena na staničnoj razini

Kao derivat kolesterola estrogen zadržava lipofilna svojstva molekula steroidne građe te slobodno difundira kroz staničnu i jezgrinu membranu do receptora smještenih u jezgri. Receptori smješteni u jezgri pripadaju podskupini steroidnih/tireoidnih receptora (9). Poznate su dvije izoforme receptora, estrogenski receptor (ER) α i β , stabilizirane Hsp90 proteinom (protein toplinskog šoka, engl. „*heat shock protein*“) ukoliko na njih nije vezan estrogen (3). Vezanjem estrogena mijenja se konformacija estrogenskih receptora, otpušta se Hsp90 (9), pri čemu dolazi do dimerizacije dva aktivirana receptora. Dimer se veže i aktivira element odgovora na estrogen (ERE) na molekuli DNA, što potiče sintezu odgovarajućih glasničkih RNA (mRNA) (engl. „*messenger RNA*“). Osim učinka na transkripciju, dokazani su i učinci estrogena već unutar nekoliko sekundi ili minuta nakon dolaska do stanice. Boyan i suradnici (10) pokazali su da estrogen potiče aktivnost fosfolipaze C bez ulaska u stanicu. To se objašnjava postojanjem membranskih receptora spregnutih s G proteinima koji stimuliraju adenilat-ciklazu. Djelovanjem ovog enzima povećava se koncentracija cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) u stanici koji aktivira fosfolipazu C i

protein-kinazu A. Fosfolipaza C hidrolizom fosfatidil-inozitola povećava koncentraciju inozitol-3-fosfata (IP3) i diacilglicerola (DAG) (9). IP3 potiče otpuštanje kalcijevih iona (Ca^{2+}) iz endoplazmatskog retikuluma, dok DAG aktivira protein-kinazu C (PKC). Stimulacijom ovih sustava postiže se promjena staničnog metabolizma, ali se smatra i da fosforilacija određenih bjelancevina može potaknuti transkripciju.

Inaktivacija i izlučivanje estrogena

Inaktivacija estrogena odvija se u stanicama jetre gdje se estrogen konjugira s glukuronskom kiselinom i sulfatima čime se povećava topljivost, te se manji dio konjugata izlučuje u žuč. Veći dio se iz organizma odstranjuje mokraćom, dok se dio putem žuči izlučuje u tanko crijevo, djelomično metabolizira i enterohepatičkim optokom vraća u cirkulaciju (3).

Metabolizam progesterona

Skupinu progestina čine progesteron i 17α -hidroksi-progesteron, koji je prisutan u iznimno malim količinama, a oba hormona imaju iste učinke u ženskom tijelu. Značajne količine progesterona prisutne su samo u luteinskoj fazi ciklusa, kada se on sintetizira iz kolesterola u stanicama žutog tijela. Sintezu i izlučivanje progesterona u preovulacijskom razdoblju primarno potiče luteinizirajući hormon (LH), a utjecaj na taj proces imaju i folikuloestimulirajući hormon (FSH), prostaglandini te agonisti β -adrenergičkih receptora (3,11). Progesteron se u krvi prenosi vezan na transkortin (globulin koji veže kortikosteroide), a djeluje na stanice preko dva tipa receptora: PR A i PR B (11). Ti receptori pripadaju istoj obitelji nuklearnih receptora kao i estrogenski receptori. *In vitro* istražena interakcija signalnih puteva koje aktiviraju PR A i PR B pokazala je da aktivacija PR B primarno potiče transkripciju ciljnih gena, dok aktivacija PR A smanjuje odgovor stanice na aktivaciju PR B, ER, mineralokortikoidnih i glukokortikoidnih receptora (9,11). Kao i kod metabolizma estrogena, jetra su važna za metabolizam progesterona koji se unutar nekoliko minuta razgradi na steroide bez progesteronskog učinka (3). Učinci progesterona na ženski spolni sustav dobro su poznati, dok se metabolički učinci još uvijek istražuju.

Mehanizam djelovanja oralne hormonske kontracepcije

Oralna kontracepcija podrazumijeva korištenje pripravaka s hormonskim djelovanjem u cilju sprječavanja začeca. Dvije osnovne vrste oralne kontracepcije su pripravci koji sadržavaju kombinaciju estrogena i gestagena, te pripravci koji sadržavaju samo gestagene (3). Primjena monofazičnih pripravaka, koji su najčešće korišteni, uključuje uzimanje iste doze sintetskog estrogena (najčešće etinil-estradiol) i progesterona tijekom 21 dana ciklusa, te prestanak uzimanja na 7 dana kako bi se simulirala menstruacija (2). S vremenom su uve-

deni novi pripravci koji sadrže prirodni estrogen (17β -estradiol), kao i kombinirani pripravci koji su omogućili smanjenje doze estrogena uz što prirodnije imitiranje menstrualnog ciklusa (12). Bifazični i trifazični pripravci su oni kod kojih se za vrijeme primjene mijenja koncentracija barem jedne komponente (3).

Mehanizam sprječavanja začeca na centralnoj i perifernoj razini

Oralna kontracepcija sprječava začeca djelujući centralno na hipotalamus i hipofizu, te periferno na funkciju endometrija, jajovoda i sastav cervikalne sluzi (2,3). Osnovni mehanizam kojim se sprječava začeca je inhibicija ovulacije, što se postiže kombinacijom estrogena i gestagena (progesterona), dok sami gestageni ne moraju uvijek dovesti do inhibicije ovulacije (3). Primjenom egzogenih ženskih spolnih hormona postiže se stanje ravnoteže koje je slično luteinskoj fazi ciklusa s visokim razinama estrogenske i progesteronske komponente, uz supresiju lučenja LH i FSH. Progesteronska komponenta djeluje na hipotalamus gdje inhibira lučenje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH), što onemogućava pulsno lučenje LH iz hipofize i vršnu sekreciju LH koji omogućava ovulaciju. Estrogenska komponenta oralne kontracepcije inhibira izlučivanje FSH iz hipofize te posljedično onemogućava razvoj primarnih, a samim time i dominantnog folikula. Osim preko utjecaja na hipofizu, začeca se onemogućava i promjenom sastava cervikalne sluzi, smanjenom proliferacijom endometrija te smanjenjem pokretljivosti i sekrecije u jajovodu (13).

Ostali željeni učinci oralne hormonske kontracepcije

Osim u svrhu prevencije neželjene trudnoće, OHK ima širu ulogu u zaštiti reproduktivnog zdravlja žena. Pored regulacije menstrualnog ciklusa, pozitivan učinak pokazuju u žena s policističnim jajnicima, endometriozom i miomima. Smatra se da njihova primjena smanjuje pojavnost karcinoma endometrija, jajnika i debelog crijeva, funkcionalnih cista jajnika i osteoporoze, kao i pojavnost izvanmaterničnih trudnoća (14).

Neželjeni učinci oralne hormonske kontracepcije

Pored navedenih pozitivnih učinaka OHK, zabilježene su relativno česte nuspojave kao što su napetost dojki, mučnina, glavobolja, bol u zdjelici, umor i promjena raspoloženja te promjena tjelesne mase i krvarenja unutar ciklusa, ali se one u najvećem broju slučajeva gube s duljim korištenjem. Promjena tjelesne mase čest je pratilac mnogo ozbiljnijih nuspojava u smislu promjena na krvožilnom sustavu i opasnosti razvoja arterijske i venske tromboze, te moždanog udara. Također je uočena povezanost korištenja oralne hormonske kontracepcije i obolijevanja od karcinoma dojke i cerviksa, kao i povećani rizik od oštećenja jetre i razvoja karcinoma (4,15).

ciju kolesterola, te prijenos prema jetrima i stanicama koje sintetiziraju steroide. Brojni autori uočili su povećanje koncentracije ukupnog, VLDL- i LDL-kolesterola u žena koje koriste OHK u usporedbi sa ženama koju takvu kontracepciju ne koriste (19–22), dok su podaci za HDL-kolesterol nekonzistentni (16–18,21). Učinak estrogena i progesterona, pojedinačno ili u kombinaciji, na enzime uključene u metabolizam kolesterola, istraživao je na ovariektomiranim i histerektomiziranim *baboo* majmunima (23). Estrogen sam ili u kombinaciji s progesteronom povećava ekspresiju enzima 27-hidroksilaze u ekstrahepatičnim tkivima i jetrima, dok progesteron povećava aktivnost acil-CoA-kolesterol-acil-transferaze (ACAT, engl. *acyl-CoA cholesterol acyl transferase*). Enzim 27-hidroksilaza u jetrenim stanicama započinje pregradnju kolesterola u žučne kiseline, dok je ACAT enzim koji putem esterifikacije kolesterola (najčešće jednostruko nezasićenim) masnim kiselinama, omogućava njegovo skladištenje u jetrenim stanicama. Također se smatra da estrogen inhibira progesteronom potaknutu povećanu aktivnost ACAT, a progesteron inhibira povećanje aktivnosti 27-hidroksilaze potaknuto estrogenom (23). U ovom slučaju je pokazan antagonistički učinak spolnih hormona na metabolizam i jasno je da utjecaj na konačni učinak ima njihov međusobni omjer. Učinci na ukupni kolesterol, VLDL i LDL povezuju se s estrogenskom komponentom oralnih kontraceptiva, te se javljaju kod doza većih od 50 µg etinilestradiola, dok progesteronska komponenta takve učinke nastoji antagonizirati (3). U preparatima novije generacije smanjena je doza estrogena ispod 50 µg i standardna doza iznosi oko 30–35 µg (12). Farmakološki pripravci za oralnu hormonsku kontracepciju zastupljeni na tržištu Republike Hrvatske (*tablica 1.*) koji se upotrebljavaju u definiranim intervalima, imaju estrogensku i progesteronsku komponentu, a djelovanje u značajnoj mjeri ovisi o količini i vrsti aktivnih supstancija.

Glukoza i OHK

Primjena oralnih kontraceptiva s estrogenskom i progesteronskom komponentom praćena je povećanom koncentracijom glukoze u krvi (24), povećanjem koncentracije inzulina (16) i inzulinskom rezistencijom (18).

Povećana koncentracija inzulina u krvi djeluje na jetrene stanice te u njima smanjuje sintezu i pospješuje razgradnju apoproteina B (ApoB), što otežava sintezu VLDL čestica nužnih za prijenos triacilglicerola izvan jetrenih stanica (25). Smatra se da povećana koncentracija glukoze u krvi može djelovati na razini središnjeg živčanog sustava, gdje se mijenja način signaliziranja, te se potiče hiperinzulinemija i sprječava otpuštanje VLDL čestica (25).

Jetra i OHK

Estrogen prolazi kroz proces enterohepatičke cirkulacije, što se smatra odgovornim za visok omjer jetrenih prema perifernim učincima nakon oralne primjene (3).

Estrogenski učinak u jetrima posredovan je ER α , čija ekspresija mRNA u hepatocitima je značajna, za razliku od mRNA za ER β , čija ekspresija je slaba (26). U jetrima estrogen djeluje ne samo na metabolizam kolesterola (ranije opisano), već i triacilglicerola. Uslijed smanjene sposobnosti stanica za oksidaciju masnih kiselina do acetil-CoA te sintezu ketonskih tijela, povećava se koncentraciju masnih kiselina u citoplazmi jetrenih stanica. Povećana koncentracija masnih kiselina, zajedno s povećanom koncentracijom glukoze i inzulina u krvi, pospješuje povećanu sintezu triacilglicerola u jetrenim stanicama. Nakupljanje triacilglicerola u jetrenim stanicama vodi prema masnoj promjeni jetara. Masna promjena jetara se klinički očituje blagim povećanjem koncentracije jetrenih enzima, koje ne mora uvijek biti prisutno, i/ili povećanjem organa koje ne mora biti praćeno simptomima. Promjena je reverzibilna ukoliko se ukloni čimbenik koji je do nje doveo, dok se prolongiranim oštećenjem može razviti steatohepatitis praćen blagim povećanjem katalitičke koncentracije jetrenih enzima u krvi, a to stanje nije u potpunosti reverzibilno (27). Kod miševa s funkcionalnim ER α i tretiranih s E2, biopsija jetara je pokazala degeneraciju hepatocita i nakupljane limfocita u sinusoidnim prostorima, uz povećanu vriednost katalitičke koncentracije alkalne fosfataze u serumu (26). Metabolički učinci progesterona još uvijek nisu dovoljno jasni, ali se pokazuje tendencija antagonizmu estrogenskih učinaka.

Mišići, masne stanice i OHK

Djelovanjem estrogena na masne stanice i mišiće putem ER α povećava se ekspresija GLUT4 transportera (transportni proteini za glukozu ovisni o inzulinu), dok progesteron putem svojih receptora ove učinke inhibira i uzrokuje inzulinsku rezistenciju (11). Glukoza u masnim stanicama ulazi u proces glikolize, čime se osigurava dovoljna količina glicerol-3-fosfata potrebnog za sintezu triacilglicerola i njihovo pohranjivanje u adipocitima. Povećanje koncentracije glukoze u krvi pod utjecajem progesterona nije povezano samo s perifernom inzulinskom rezistencijom, već progesteron potiče razgradnju glikogena, pojačavajući aktivnost glikogenfosforilaze i posljedično pojačava otpuštanje glukoze iz jetara (28). Povećanje koncentracije glukoze u krvi potiče lučenje inzulina iz β -stanica gušteračnih otočića, što vodi prema hiperinzulinemiji. Inzulin potiče ulazak glukoze u masne stanice putem GLUT4 transportera te inhibira lipolizu triacilglicerola do slobodnih masnih kiselina i glicerola i uzrokuje povećanje koncentracije triacilglicerola u masnim stanicama.

Povećanje koncentracije glukoze u krvi, zajedno s povećanom koncentracijom inzulina, imitira stanje sitosti u ljudskom organizmu. Inzulin u jetrenim stanicama potiče aktivnost 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A-reduktaze (HMG-CoA-reduktaza), enzima ritma u složenom putu sinteze kolesterola. Porast ukupne koncentracije kolesterola zabilježen kod žena koje uzimaju oralnu kontracepciju može biti posljedica povećane aktivnosti ovog enzima.

Tablica 1. Farmakološki pripravci za oralnu hormonsku kontracepciju registrirani u Republici Hrvatskoj
 Table 1. Oral hormonal contraceptives registered in the Republic of Croatia

Naziv /Name	Tip pripravka/Type	Estrogenska komponenta /Estrogenic component	Dnevna doza /Daily dose (mg)	Progestinska (gestagenska) komponenta /Gestagenic component	Dnevna doza /Daily dose (mg)
Activelle	monofazičan/ monophasic	estradiol	1	noretisteron	0,5
Adexa	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	levonorgestrel	0,15
Adrienne	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	drospirenon	3
Angeliq	monofazičan/ monophasic	estradiol	1	drospirenon	2
Belara	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	klormadinon	2
Claxi	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	dienogest	2
Daylla	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	drospirenon	3
Diane-35	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,035	ciproteron-acetat	2
Donella	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	dienogest	2
Drospifem	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	drospirenon	3
Estal	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	klormadinon	2
Lindynette 20	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	gestoden	0,075
Lindynette 30	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	gestoden	0,075
Logest	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	gestoden	0,075
Midiana	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	drospirenon	3
Naelia	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,06	gestoden	0,015
Novofem	dvo-fazičan/biphasic	estradiol	1,00 (1. do 16. dan /1 st to 16 th day); 0,00 (17. do 28. dan/17 th to 28 th day)	noretisteron	1,00 (svaki dan/daily)
Qlaira	Četverofazičan/tetraphasic	estradiol- -valerat	1, 2 ili/ or 3 (prema uputi proizvođača /according to manufacturer's instructions)	dienogest	1, 2 ili 3 (prema uputi proizvođača / according to manufacturer's instructions)
Rosanelle	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	drospirenon	3
Rosanne	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	drospirenon	3
Softine	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	drospirenon	3
Softinelle	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	drospirenon	3
Trinovum	trifazičan/triphasic	etinilestradiol	0,035 (svaki dan/daily)	noretisteron	0,5 (1. do 7. dan /1 st to 7 th day); 0,75 (8. do 14. dan/8 th to 14 th day); 1,0 (15. do 21. dan/15 th to 21 st day)
Triquilar	trifazičan/triphasic	etinilestradiol	0,03 (1. do 6. dan /1 st to 6 th day); 0,04 (7. do 11. dan/7 th to 11 th day); 0,03 (12. do 21. dan/12 th to 21 st day)	levonorgestrel	0,05 (1. do 6. dan /1 st to 6 th day); 0,075 (7. do 11. dan/7 th to 11 th day); 0,125 (12. do 21. dan/12 th to 21 st day)
Trisequens	trifazičan/	estradiol	2,00 (1. do 12. dan, 1 st to 12 th day)/2,00 (13. do 22. dan/13 th to 22 nd day); 1,00 (23. do 28. dan/23 rd to 28 th day)	noretisteron	0,00 (1. do 12. dan /1 st to 12 th day); 1,00 (13. do 22. dan/13 th to 22 nd day); 0,00 (23. do 28. dan/23 rd to 28 th day)
Yaz	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,02	drospirenon	3
Yasmin	monofazičan/ monophasic	etinilestradiol	0,03	drospirenon	3
Zoely	monofazičan/ monophasic	estradiol	1,5	nomegestrolacetat	2,5

Centralno djelovanje OHK

Estrogen i progesteron su lipofilne molekule koje prolaze krvno-moždano barijeru i djeluju na neurone, pri čemu mijenjaju njihovu aktivnost. Ispitivanje na rhesus majmunima pokazalo je da su pod najvećim utjecajem estrogena i progesterona moždane stanice smještene u paraventrikularnoj i arkuatnoj jezgri hipotalamusa (29). Paraventrikularna jezgra hipotalamusa se sastoji od magnocelularnih stanica koje izlučuju vazopresin (poznat još pod nazivom antidiuretski hormon, ADH) i oksitocin, te stanica koje izlučuju kortikoliberin (CRH) (30). U paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa se u promotorskoj sekvenciji gena koji kodira mRNA za CRH nalazi ERE sekvencija. Kako je ranije opisano, vezanjem estrogena (E2) na receptore mijenja se njihova konformacija, te se oni vežu na molekulu DNA i potiču transkripciju ciljnog gena. U ovim stanicama je zabilježeno maksimalno povećanje mRNA za CRH u folikularnoj fazi ciklusa, dok je u luteinskoj fazi koncentracija mRNA za CRH znatno manja. U folikularnoj fazi ciklusa dominantno je djelovanje estrogena, dok je u luteinskoj fazi ciklusa koncentracija progesterona veća od koncentracije estrogena (9). Progesteron djeluje na paraventrikularne stanice oponašajući učinke kortizola te smanjuje sintezu mRNA za CRH. CRH je važan u reakciji organizma na stres jer potiče lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola, a djeluje i sinergistički sa simpatičkim živčanim sustavom. Estrogen i progesteron djeluju antagonistički na propriomelanokortinske (POMC) neurone arkuatne jezgre hipotalamusa, gdje se smatra da estrogenska inhibicija ovih neurona povećava ekspresiju mRNA za CRH u paraventrikularnoj jezgri (29). Imajući na umu sastav pripravaka za OHK, jasno je da na ovoj razini može doći do kompleksnih interakcija i pojačanog odgovora organizma na stres. Ipak, Momeni i suradnici³⁰ nisu našli značajno povećanje koncentracije NO i homocisteina u krvi ispitanica koje su uzimale OHK u usporedbi s ispitanicama bez terapije. Za estrogen se također smatra da u arkuatnim jezgrama potiče transkripciju gena za sintezu leptinskog receptora i posljedično povećava osjetljivost na leptin (28), a dodatno se utjecaj leptina pojačava estrogenim poticanjem proizvodnje leptina u masnim stanicama (3). Ovaj peptidni hormon oslobođen iz adipocita ulazi u krvotok, olakšanom difuzijom prolazi krvno-moždanu barijeru i veže se na receptore na POMC neuronima u arkuatnoj jezgri hipotalamusa i neuronima paraventrikularnih jezgara (27). Aktivacijom POMC neurona potiče se lučenje α -MSH koji se veže na receptore smještene na paraventrikularnim jezgrama te u njima inhibira proizvodnju neuropeptida Y (NPY) i bjelančevine srodne aguti-proteinu (AGRP, engl. *agouti-related protein*), peptida koji potiču uzimanje hrane i smanjuju potrošnju energije. Podraživanjem leptinskih receptora se također povećava hipotalamičko lučenje CRH, povećava se simpatička aktivnost te se smanjuje lučenje inzulina (9). Mehanizam djelovanja progesterona nije toliko dobro

proučen, ali se smatra da u središnjem živčanom sustavu djeluje antagonistički estrogenu.

Tjelesna masa i OHK

Povećanje tjelesne mase povezuje se s udjelom progesteronske (gestagenske) komponente oralne kontracepcije i to na način da je veća koncentracija povezana s većim rizikom za povećanje tjelesne mase (3). Pored već opisanog mehanizma porasta sinteze triacilglicerola i zaliha tjelesne masti, povećanje tjelesne mase može se povezati i s povećanom reapsorpcijom natrija i vode u bubrežima. Estrogeni potiču prolazak tekućine iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor, a progesteroni se mogu vezati na aldosteronske receptore u bubrežima te potiču zadržavanje natrija i vode (3). Zadržavanje natrija i vode pospješeno je i prelaskom tekućine u ekstravaskularni prostor, što potiče lučenje angiotenzina II u bubrežima. Angiotenzin II ima dva glavna učinka, poticanje vazokonstrikcije i poticaj lučenja aldosterona iz nadbubrežne žlijezde koji onda u bubregu potiče reapsorpciju natrija i vode (9). Zajednički učinak navedenih mehanizama može dovesti do nastanka edema i porasta arterijskog tlaka. S druge strane, kako je ranije opisano, zajedničko djelovanje estrogena i progesterona dovodi do porasta koncentracije triacilglicerola u adipocitima i hepatocitima. Iako su povećanje tjelesne mase, povećana sinteza triacilglicerola i povećanja arterijskog tlaka poznati čimbenici rizika za razvoj bolesti krvožilnog sustava, čini se da pušenje višestruko povećava taj rizik. Iako neće sve žene koje koriste HOK razviti bolest, rizik se značajno povećava s dobi, uz pušenje kao značajni čimbenik rizika. Stoga je prilikom propisivanja ove terapije potrebno voditi računa o zdravstvenom statusu.

Zaključak

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) jedan je od načina sprječavanja neželjene trudnoće. Primjenom sintetskih estrogena i progesterona inhibira se normalna regulacijska os hipotalamus – hipofiza – jajnici, te se sprječava ovulacija, a samim time i začeće. Moglo bih se reći da se za vrijeme uzimanja hormonske oralne kontracepcije postiže stanje slično luteinskoj fazi ciklusa, dok se za vrijeme pauze od 7 dana naglo povećava koncentracija LH i FSH što dovodi do blagog krvarenja nalik na menstrualno. Estrogen i progesteron su hormoni koji većinom imaju antagonističke učinke na razini središnjeg živčanog sustava, jetara i perifernih tkiva. Djelovanje estrogena i progesterona može se povezati s povoljnim i nepovoljnim učincima na žensko tijelo. U jetrima estrogen djelovanjem preko svojih ER α receptora uzrokuje hepatotoksičnost, smanjuje oksidaciju masnih kiselina što vodi prema masnoj promjeni i stimulira 27 α -hidroksilazu koja potiče sintezu i lučenje žučnih kiselina. U adipocitima estrogen potiče sintezu leptina i ekspresiju GLUT4 receptora, što pospješuje skladištenje triacilglicerola u tim stanicama. U središnjem živčanom sustavu estrogen povećava ekspresiju

mRNA za CRH i za leptinski receptor. Dosadašnja istraživanja su pokazala da progesteron većinom antagonizira učinke estrogena. U jetrima progesteron inhibira 27 α -hidroksilazu, u središnjem živčanom sustavu smanjuje ekspresiju mRNA za leptinske receptore i CRH, a na periferiji preko PR A receptora blokira učinke estrogena. Povećana razina triacilglicerola, smanjena osjetljivost na glukozu, promjene u koncentraciji kolesterola te reakcije organizma na stres, mogu biti povezane s uzimanjem oralne kontracepcije. Svaki organizam na ove promijene može drugačije reagirati, što bi trebalo uzeti u obzir prilikom propisivanja ovih lijekova. Prilikom uvođenja OHK potrebno je detaljno informirati korisnicu o mogućim nuspojavama, a tijekom korištenja terapije kontinuirano pratiti zdravstveni status žene.

Literatura

1. HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. – Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije.: HALMED Pristupljeno 5. siječnja 2021.
2. Turčić P. Kontracepcija. Hrvatska ljekarnička komora u suradnji s Bayer Health Care e-tečaj za magistre farmacije. http://www.hljk.hr/Portals/0/Kontracepcija_etecaj-skripta_final.pdf. Pristupljeno 5. siječnja 2021.
3. Chrousos G P. Spolni hormoni i njihovi inhibitori. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. Temeljna i klinička farmakologija. XI izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011:699–726.
4. Baek SM, Sloane CE, Futterman SC, Benign liver cell adenoma associated with use of oral contraceptive agents. *Ann Surg* 1976;183(3):239–242.
5. Lidegaard R, Lrkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Br Med J* 2009;13;339:b2890.
6. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J* 2009;13;339:b2921.
7. Radaković B. Kardiovaskularni učinci oralne hormonske kontracepcije. *Gynaecol Perinatol* 2003;12(2):51–56.
8. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668–673.
9. Hall JE, Guyton AC. Medicinska fiziologija. Kukolja Tarađi S, Andreis I, ur. XII izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
10. Boyan BD, Sylvia VL, Frambach T, Lohmann CH, Dietl J, Dean DD, Schwartz Z. Estrogen-dependent rapid activation of protein kinase C in estrogen receptor-positive MCF-7 breast cancer cells and estrogen receptor-negative HCC38 cells is membrane-mediated and inhibited by tamoxifen. *Endocrinology* 2003;144(5):1812–1824.
11. Nadal A, Díaz M, Valverde MA. The Estrogen trinity: Membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci* 2001;16:251–255.
12. Pavičić Baldani D. Novosti u kombiniranoj hormonskoj kontracepciji. *Gynaecol Perinatol* 2011;20 (4):192–200.
13. Rivera R, Yacobson I, Grimes D (1999). The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 1999;181(5): 1263–1269.
14. Šimunić V. Koristi oralne hormonske kontracepcije. U: Šimunić V i sur. Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Fotosoft, 2008.
15. WHO- Family planning/Contraception, 2020. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs351/en/>; pristupljeno: 7. siječnja 2021.
16. Wang Q, Würtz P, Auro K, et al. Effects of hormonal Contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *Int J Epidemiol* 2016; 45(5):1445–1457.
17. Campesi I, Sanna M, Zinellu A, et al. Oral contraceptives modify DNA methylation and monocyte-derived macrophage function. *Biol Sex Differ*. 2012;3(4). doi:10.1186/2042-6410-3-4.
18. Teichmann A. Metabolic profile of six oral contraceptives containing norgestimate, gestodene, and desogestrel. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995;40 Suppl 2:98–104.
19. Naz F, Jyoti S, Akhtar N, Afzal M, Siddique Y. Lipid profile of women using oral contraceptive pills. *Pakistan J Biological Sciences* 2012;15(19):947–950.
20. Asare GA, Santa S, Ngala RA, Asiedu B, Afriyie D, Amoh AGB. Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *Int J Womens Health* 2014;6:597–603.
21. Dilshad H, Ismail R, Naveed S, Usmanghani K, Tanweer Alam K, Ghulam Sarwar G. Effect of hormonal contraceptives on serum lipids: A prospective study *Pak J Pharm Sci* 2016; 29(4-Suppl):1379–1382.
22. Momeni Z, Dehghani A, Fallahzadeh H et al. The impacts of pill contraceptive low-dose on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid profiles in the exposed vs. non exposed women: as the risk factor for cardiovascular diseases. *Contracept Reprod Med* 2020;5:7 <https://doi.org/10.1186/s40834-020-00110-z>
23. Kushwaha RS, Guntupalli B, Jackson EM, McGill HC. Effect of estrogen and progesterone on the expression of hepatic and extrahepatic sterol 27-hydroxylase in baboons (*Papio* sp). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(8):1088–1094.
24. Mason B, Oakley N, Wynn V. Studies of carbohydrate and lipid metabolism in women developing hypertension on oral contraceptives. *Br Med J* 1973;3(5875):317–320.
25. Scherer T, Lindtner C, O'Hare J, et al. Insulin regulates hepatic triglyceride secretion and lipid content via signaling in the brain. *Diabetes* 2016;65(6):1511–1520.
26. Yamamoto Y, Moore R, Hess HA, et al. Estrogen receptor alpha mediates 17 α -ethynylestradiol causing hepatotoxicity. *J Biol Chem* 2006;281(24):16625–16631.
27. Gašparov S, Ćorić M, Damjanov I. Bolesti jetre i bilijarnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija 4. izd, Zagreb: Medicinska naklada; 2014:465–510.
28. Boonyaratanakornkit V, Pateetin P. The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Res Int* 2015;2015:140196. doi:10.1155/2015/140196.
29. Roy BN, Reid RL, Van Vugt DA. The effects of estrogen and progesterone on corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin messenger ribonucleic acid levels in the paraventricular nucleus and supraoptic nucleus of the Rhesus monkey. *Endocrinology* 1999;140(5):2191–2198.

30. Sztainberg Y, Chen A. Neuropeptide regulation of stress-induced behavior. U: Handbook of Neuroendocrinology. Elsevier; 2012:355–375. doi:10.1016/B978-0-12-375097-6.10015-0.

31. Momeni Z, Dehghani A, Fallahzadeh H et al. The impacts of pill contraceptive low-dose on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid profiles in the exposed vs. non exposed women: as the risk factor for cardiovascular diseases. Contra-

cept Reprod Med 2020;5:7 <https://doi.org/10.1186/s40834-020-00110-z>

Adresa autora: Prof. dr. sc. Ivančica Delaš, Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 3, 10 000 Zagreb

Department of Chemistry and Biochemistry, School of Medicine University of Zagreb

THE EFFECT OF ORAL HORMONAL CONTRACEPTIVES ON LIPID METABOLISM

Dora Dragčević, Ivančica Delaš

Review article

Key words: oral hormonal Contraception, metabolism, lipids

SUMMARY. Oral hormonal Contraception (OHC) is used to prevent unwanted pregnancy and therapy for some medical conditions, such as polycystic ovary syndrome, irregular menstrual cycles, and dermatological problems. OHC alters most organs' metabolism by acting on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, including the liver, muscles, adipose tissue, and central nervous system. Among the side effects is certainly the risk of thromboembolism, so when prescribing therapy, it is necessary to consider risk factors such as smoking and age. Less pronounced, but in the long run, equally undesirable consequences of taking OHC are changes in lipid metabolism that lead to an increase in the concentration of lipids in the blood and their accumulation in the liver and adipose tissue. Weight gain, obesity, and changes in the circulatory system are recognized as risk factors for developing cardiovascular disease. Therefore, when prescribing OHC, the risk and benefits need to be assessed for the long-term protection of women's health.

Faculty of Dental Medicine and Health Osijek, University of Josip Juraj Strossmayer – Osijek,
Institute for Integrative Gynecology, Obstetrics and Minimally Invasive Gynecological Surgery,
Department of Gynecology and Obstetrics, Zabok General Hospital and Croatian Veterans Hospital,
Croatian Society for Gynecological Endoscopy of the Croatian Medical Association

TOTAL LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY

**Rajko Fureš, Miroslav Kopjar, Jadranka Šanjug, Tonči Visković,
Nikša Knezović, Mladen Krajcar, Martin Gredičak, Bruno Grabušić,
Sanja Malinac, Žana Stanić, Vesna Borgudan,
Marija Magdalena Jakopović, Fabijan Feratović**

Review article

Keywords: total laparoscopic hysterectomy, minimally invasive gynecological surgery, robotic surgery

SUMMARY. Total laparoscopic hysterectomy has established itself in the routine hysterectomy method for almost forty years. Today, laparoscopic hysterectomy is one of the most common and performed surgeries in women since it is a minimally invasive gynecological surgical procedure. Advances in technology and science, and the field of laparoscopic hysterectomy, are making significant strides. Laparoscopic hysterectomy, including total laparoscopic hysterectomy, have their future, which will primarily be based on robotic surgery, given its minimally invasive component.

Introduction

Ever since the first laparoscopic hysterectomy was performed in 1989 by Harry Reich (1), we can monitor its unstoppable development. The first laparoscopic hysterectomy in the Republic of Croatia territory and this part of Europe was performed in Zabok in 1994 by prof. Kopjar, with the assistance of Dr. Knezović and a team of associates (2). To this day, the endoscopic school in Zabok has introduced several endoscopic procedures into clinical use, including numerous innovations in the field of laparoscopic hysterectomy (3–5). Even today, at the Zabok General Hospital and the Croatian Veterans' Hospital, we apply state-of-the-art endoscopic methods to treat benign and malignant changes of the female sexual system, including in the field of laparoscopic hysterectomy. The organization of a postgraduate course in minimally invasive surgery and endoscopy, which since the first course organized in 2000 at Zabok General Hospital, has provided twenty-one postgraduate courses to date. The mentioned courses started with prof.

By the Croatian Society for Gynecological Endoscopy of the Croatian Medical Association, Kopjar and his associates from Zabok educated numerous generations of gynecologic endoscopists from the Republic Croatia and numerous foreign countries. In this way, gynecological endoscopy has established itself and become a daily routine for gynecologists in the Republic of Croatia and this world. It is certain that improving laparoscopic instruments and improving technological and laparoscopic conditions associated with performing a hysterectomy have today made laparoscopic hysterectomy a method of choice in the minimally invasive treatment of gynecologic patients. Robotic surgery, especially in the field of laparoscopic hysterectomy, is increasingly gaining ground. Laparoscopic hysterectomy is associated with significantly less intraoperative

bleeding, shorter hospitalization times, reduced morbidity, and shorter recovery times. This is a tremendous advantage over traditional surgery. Hysterectomy is one of the most performed surgeries globally, with a very high proportion of gynecological surgeries. Regardless of today's alternatives to hysterectomy, whether minimally invasive surgery, pharmacological or other methods, it is still the focus of the scientific and professional public. Abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies also continue to have a place. Indeed, the development of the technique and better education and experience of the operator has contributed to the fact that the share of abdominal hysterectomies is significantly reduced today. Hysterectomy is still one of the most common gynecological surgeries. It is rigorous to adhere to the indications for performing a specific type of hysterectomy. It is essential to think about the advantages and disadvantages of each type of hysterectomy, whether vaginal or abdominal, what about it, and the quality of life and function of the pelvic organs related to these operations. It is individualizing the type of hysterectomy reported by Ekanayake et al. (6) results in the best results (1–6).

Classifications of laparoscopic hysterectomies

The term "laparoscopic hysterectomy" actually covers many surgeries that differ in the extent of the laparoscopic part of the operation. From Prof. Reich (1), laparoscopic hysterectomy techniques are being developed and improved daily. Continuous education, advancement, and refinement of operating techniques and sewing, and other materials also play an essential role in applying laparoscopic hysterectomy (7–11).

One of the most common classifications of laparoscopic hysterectomies is the 2000 American Society of Gynecological Laparoscopists. The classification made by AAGL (Table 1) (12).

Tabla 1. 2000 AAGL classification of laparoscopic hysterectomies (12).

Type O
Laparoscopic preparation of vaginal hysterectomy (diagnostic laparoscopy, adhesiolysis, endometriosis removal)
Type I
Ligation and incision of at least one infundibulopelvic ligament but not the uterine artery
Type II
Type I + uterine artery ligation and incision (unilateral or bilateral)
Type III
Type II + partial coagulation and cutting off part of the complex of parameters and sacrouterine ligaments
Type IV
Complete separation of parameters and sacrouterine ligaments (unilateral or bilateral), with or without entering the vagina.

Recent findings on total laparoscopic hysterectomy

To present several papers related to total laparoscopic hysterectomy, we enclose a cross-section of recent findings from the mentioned area. TLH is a safe, effective, and repeatable technique after completing the training period required to standardize the procedure. It is also safe to say that this approach must be implemented in everyday clinical practice (13). Nanavati et al. (14) in a prospective, randomized comparative study, concluded that total laparoscopic hysterectomy (TLH) was a far better method of choice for our patients, given its minimally invasive component. In doing so, TLH requires good equipment, expertise, and excellent teamwork for the method to be as high quality and successful as possible (14). McDonnell et al. (15) analyzed whether the operator's experience in laparoscopic surgery, the length of his specialist practice, and the number of operations performed correlated with the pain associated with performing a total laparoscopic hysterectomy. It was also concluded that, despite having a higher degree of surgical experience, the morbidity was lower in the group of patients operated by gynecologic surgeons with higher levels of subspecialty training (15).

A study by Song et al. (16) analyzed a comparison of total laparoscopic hysterectomy (TLH) and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH). In conclusion, the authors point out that both TLH and LAVH are safe and feasible operations with similar surgical outcomes. With TLH, less postoperative pain and less frequent postoperative vaginal discharge were verified. LAVH is an advantage in patients with pelvic floor defects and problems with urinary incontinence (16).

Orhan et al. (17) concludes that the Skeleton-TLH technique is feasible and safe, especially for advanced pelvic surgeons. Likewise, this technique provides retroperitoneal access to the pelvic spaces and good anatomical visibility; but at the same time, safer operation and meticulous hemostasis and ureteral visualization

(17). Total laparoscopic hysterectomy with the use of exclusively sutures to perform a complete operation is rarely used. The aforementioned operative approach has not encountered major clinical application (18).

Nieboer et al. (19) conducted an investigation of an advanced ultrasound device (AH device) as the first surgical device indicated for ligation of blood vessels up to 7 mm in diameter. The study results confirm that an AH device with AHM has clinical utility in the ligation of blood vessels in TLH surgery. The approach above may reduce the need for additional hemostatic devices and reduce the need for the number of instrument changes during surgery. This makes the surgery itself faster, more efficient, and safer (19).

A new method of uterine manipulation during a laparoscopic hysterectomy using polyester tape without using a uterus manipulator was analyzed in the research of Boztosun et al. (20). This new technique allows us to manipulate the uterus during laparoscopic hysterectomy better. The procedure itself is simple for most patients, and the method is effective and safe (20).

In a study conducted by Shiber et al. (20), articular advanced bipolar devices have a statistically significant increased workload observed by the surgeon and a faster failure of the device itself when using this TLH performance. In both groups, the clinical and surgical outcomes were the same (21).

Taşkın et al. (22) concluded that the use of monopolar coagulation and the use of other forms of energy in a culdotomy have similar results regarding the dehydration of the vaginal cuff. According to the obtained results, it is concluded that the use of both described energy types is acceptable for colpotomy (22).

TLH and gynecologic oncology

In the work of prof. Metler et al. (23) discusses recent insights into the laparoscopic treatment of gynecologic malignancies. To the extent that the procedures are followed, the endoscopic approach in treating gynecologic malignancies is safe and far fairer for gynecologic patients. It is certain that by developing surgical techniques, refining equipment and instruments, in the future, laparoscopic hysterectomy, and so radical in the treatment of gynecological malignancies, will increasingly be used as the method of choice (23). In their research, Beran et al. (24) analyzed the use of the laparoscopic ICG method. It concluded that it allows the evaluation of vascular perfusion on the vaginal cuff during a total laparoscopic hysterectomy, and the technique also has a place in the field of gynecological oncology (24).

Opportunistic or prophylactic bilateral salpingectomy (OBS), as part of performing TLH surgery, eliminates the risk of future diseases of tubal origin and can reduce the incidence and number of recurrent operations related to future ovarian pathologies (25).

Total laparoscopic hysterectomy and sexual function

In a study by Berlitt et al. (26), they conclude that patients who underwent subtotal hysterectomy were far more sensitive to the issue of sexuality and considered it a more significant parameter (26). In a new study, Berlitt et al. (27) showed that cervical preservation does not provide greater satisfaction with improving sexual function in hysterectomized patients (27).

A study by Pouwels et al. (28) concluded that sexual health concerns were significant for women when considering the type of hysterectomy before deciding on surgery. It was also concluded that removal or retention of the cervix at the time of hysterectomy did not affect the sexual function of the woman after a mean follow-up of 15.2 months based on the results of the study (28).

Morselation in laparoscopic surgery

Considering the current issues related to morselation in laparoscopic surgery, below we provide an overview of recent literature studies in the mentioned area and suggestions for improvement in the mentioned area. The problem of morselling in their research is elaborated by Wolfe et al. (29). The authors identified in a cross-sectional study that may assist in clinical decision-making on morselling itself. The authors concluded that the uterine cross-sectional area, the largest size of the leiomyoma, and the uterus' size on a bimanual examination could be qualitatively applied in the planning of the need for morselling during the performance of a total laparoscopic hysterectomy (29).

Cao et al. (30) conducted a study to investigate the clinical characteristics, prognosis, and incidence of unexpected uterine sarcoma after hysterectomy and myomectomy performed for suspected leiomyoma. A total of eleven patients were verified who had uterine sarcoma morcellation (0.33%), and a correlation with poor overall survival ($p < 0.01$) was found in this patients (30).

Analyzing the problem of morcellation, Takahashi et al. (31) points out that there is a risk of intraperitoneal tissue spread, including uterine sarcomas. However, suppose the risk of occult malignancy is taken into account. In that case, the use of morselation should be avoided as long as there are more adequate alternatives to removing the tumor from the abdominal cavity (31).

The problem of morselling of the large uterus after total laparoscopic hysterectomy (TLH) was analyzed by Montelli et al. (32). He presented a new technique of laparoscopic cold knife as reproducible and straightforward comminution of the large uterus. Thus, safely the uterus can be extracted from the abdominal cavity by vaginal route (32).

Perspective on total laparoscopic hysterectomy

In their research, Laursen et al. (33) conclude that the future of total laparoscopic hysterectomy is in robotics,

with the fact that robotics has made the most significant progress and expansion in the United States. Already in the United States today, the proportion of robotic hysterectomies has exceeded other types of hysterectomies, while each year, we observe a decline in the proportion of classic hysterectomies. The progress of robotic hysterectomy is explained by the use of genuinely state-of-the-art operating techniques that are constantly being improved and the economic interest of both insurers and hospital owners themselves (33). Chambers et al. (34) states that minimally invasive hysterectomy is the standard of care for most women diagnosed with endometrial cancer using robotic-assisted laparoscopic technology (34).

Why total laparoscopic hysterectomy has a future

In the work of Bijen et al. (35), TLH is cost-effective compared to TAH, with a far lower incidence of complications. For this reason, TLH is recommended as standard surgery in early endometrial cancer and benign uterine pathology (36). This is related to benign and malignant pathology of the female reproductive system, where the most significant strides in advanced laparoscopic gynecological surgery are expected (23–25).

It is arguable that total laparoscopic hysterectomy already has its indispensable place among all types of hysterectomy. A robotic hysterectomy will in the future certainly be one of the dominant approaches, which is again related to the economic indicators and the level of development of a particular country. After twenty years of experience in the field of hysterectomy in the Republic of Croatia and Southeastern Europe, we hope that in our areas, robotic surgery is minimally invasive gynecological surgery, and also in the field of total laparoscopic hysterectomy, will become a daily and routine procedure.

Literature

1. Reich H. New techniques in advanced laparoscopic surgery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1989;3(3):655–81.
2. Kopjar M, Knezović N, Lez C. Laparoskopski asistirana vaginalna histerektomija. *Gynecol Perinatol* 1994; 3: 169–170.
3. Kopjar M, Fureš R, Šijanović S. Minimalno invazivna ginekološka kirurgija. Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju HLZ, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana; Osijek, 2020.
4. Kopjar M, Maričić I, Fureš R. Ginekološka endoskopija – jučer, danas, sutra. *Gynaecol Perinatol.* 2011;20(Suppl.1): S117–S125.
5. Fureš R, Marton I, Butorac D, Kopjar M, Šanjug J. Ginekološka laparoskopija i forenzika. U: Habek D, Marton I, Prka M, Tikvica Luetić A. i sur. Forenzička ginekologija i perinatologija. Sveučilišni udžbenik: Medicinska naklada, Zagreb, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, 2018. 668–675.
6. Ekanayake C, Pathmeswaran A, Kularatna S, Herath R, Wijesinghe P. Cost evaluation, quality of life and pelvic organ

function of three approaches to hysterectomy for benign uterine conditions: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):565.

7. Kadar N, Reich H, Liu CY, Garry R. Alternative techniques of hysterectomy. *N Engl J Med*. 1997;23;336(4):292–3.

8. Querleu DI, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):297–303.

9. Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M, Napp V, Bridgman S, Gray J, Lilford R. EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess*. 2004;8(26):1–154.

10. Desai VB, Guo XM, Fan L, Wright JD, Xu X. Inpatient Laparoscopic Hysterectomy in the United States: Trends and Factors Associated With Approach Selection. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(1):151–158.

11. Garry R. Re-evaluating the eVALUate study and the NICE guidelines: a personal review. *BJOG*. 2016;123(11):1796. doi: 10.1111/1471-0528.13892.

12. Parker WH, Cooper JM, Levine RL, Olive DL. The AAGL classification system for laparoscopic hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7(3):439–40.

13. Agarwal P, Bindal N, Yadav R. Risks and Benefits of Total Laparoscopic Hysterectomy and the Effect of Learning Curve on Them. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(5):379–84.

14. Nanavati AM, Gokral SB. A Prospective Randomized Comparative Study of Vaginal, Abdominal, and Laparoscopic Hysterectomies. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):389–94.

15. McDonnell RM, Hollingworth JL, Chivers P, Cohen PA, Salfinger SG. Advanced Training of Gynecologic Surgeons and Incidence of Intraoperative Complications after Total Laparoscopic Hysterectomy: A Retrospective Study of More Than 2000 Cases at a Single Institution. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):810–815.

16. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. A Randomized Comparison of Laparoendoscopic Single-Site Hysterectomies: Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Laparoscopically Assisted Vaginal Hysterectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(7):541–7.

17. Orhan A, Kasapoglu I, Ocakoglu G, Yuruk O, Uncu G, Ozerkan K. The Comparison of Outcomes between the “Skeleton Uterus Technique” and Conventional Techniques in Laparoscopic Hysterectomies. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8(2):67–72.

18. Kang HW, Lee JW, Kim HY, Kim BW, Moon CS. Total laparoscopic hysterectomy via suture and ligation technique. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(1):39–44.

19. Nieboer TE, Steller CJ, Hinoul P, Maxson AJ, Schwiers ML, Miller CE, Coppus SF, Kent AS. Clinical utility of a novel ultrasonic vessel sealing device in transecting and sealing large vessels during laparoscopic hysterectomy using advanced hemostasis mode. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;201:135–9.

20. Boztosun A, Atılgan R, Pala Ş, Olgan Ş. A new method used in laparoscopic hysterectomy for uterine manipulation: uterine rein technique. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(6):864–868.

21. Shiber LJ, Ginn DN, Jan A, Gaskins JT, Biscette SM, Pasic R. Comparison of Industry-Leading Energy Devices for Use in Gynecologic Laparoscopy: Articulating ENSEAL versus Li-

gaSure Energy Devices. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(3):467–473.

22. Taşkın S, Şükür YE, Turgay B, Altın D, Ortaç F. Vaginal cuff dehiscence following total laparoscopic hysterectomy by monopolar cut vs coagulation mode during colpotomy: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:38–42.

23. Mettler L, Meinhold-Heerlein I. The value of laparoscopic surgery to stage gynecological cancers: present and future. *Minerva Ginecol*. 2009;61(4):319–37.

24. Beran BD, Shockley M, Arnolds K, Escobar P, Zimberg S, Sprague ML. Laser Angiography with Indocyanine Green to Assess Vaginal Cuff Perfusion during Total Laparoscopic Hysterectomy: A Pilot Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(3):432–437.

25. Paul PG, Mannur S, Shintre H, Paul G, Gulati G, Mehta S. Thirteen Years of Experience with Opportunistic Bilateral Salpingectomy During TLH in Low-Risk Premenopausal Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(4):314–319.

26. Berlit S, Lis S, Jürgens S, Buchweitz O, Hornemann A, Sütterlin M, Tuschy B. Postoperative sexual functioning in total versus subtotal laparoscopic hysterectomy: what do women expect? *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):513–518.

27. Berlit S, Tuschy B, Wuhler A, Jürgens S, Buchweitz O, Kircher AT, Sütterlin M, Lis S, Hornemann A. Sexual functioning after total versus subtotal laparoscopic hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(2):337–344.

28. Pouwels NS, Brito LG, Einarsson JJ, Goggins ER, Wang KC, Cohen SL. Cervix removal at the time of hysterectomy: factors affecting patients' choice and effect on subsequent sexual function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:67–71.

29. Wolfe M, Biest S, Tutlam N, Woolfolk C, Winner B. Preoperative Factors That Predict the Need to Morcellate in Total Laparoscopic Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(1):158–162.

30. Cao H, Li L, Yang B, Luo G, Lou J, Xi M. Unexpected uterine sarcomas after hysterectomy and myomectomy for presumed leiomyoma: a retrospective study of 26,643 patients. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7007–7014.

31. Takahashi T, Ugajin T, Imai N, Hayasaka A, Yaegashi N, Otsuki T. Leiomyosarcoma after Total Laparoscopic Hysterectomy with Power Morcellation. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019 Oct 2;2019:9381230. doi: 10.1155/2019/9381230. eCollection 2019.

32. Montella F, Cosma S, Riboni F, Dealberti D, Benedetto C, Abate S. A Safe and Simple Laparoscopic Cold Knife Section Technique for Bulky Uterus Removal. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(9):755–9.

33. Laursen KR, Hyldgård VB, Jensen PT, Søgaard R. Health care cost consequences of using robot technology for hysterectomy: a register-based study of consecutive patients during 2006–2013. *J Robot Surg*. 2018;12(2):283–294.

34. Chambers LM, Carr C, Freeman L, Jernigan AM, Michener CM. Does surgical platform impact recurrence and survival? A study of utilization of multiport, single-port, and robotic-assisted laparoscopy in endometrial cancer surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):243.e1–243.e11.

35. Bijen CB, Vermeulen KM, Mourits MJ, Arts HJ, Ter Brugge HG, van der Sijde R, Wijma J, Bongers MY, van der Zee AG, de Bock GH. Cost effectiveness of laparoscopy versus lapa-

rotomy in early stage endometrial cancer: a randomised trial. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):76–82.

36. Farag S, Frazzini Padilla P, Smith KA, Flyckt R, Sprague ML, Zimberg SE. Fallopian tube perfusion in ex-vivo and in-vivo laparoscopic hysterectomy specimens: potential application for uterine transplantation. *Hum Reprod.* 2018;33(12):2232–2240.

Author's Address: Assist. prof. Rajko Fureš, prim. MD, PhD, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek. Institute for Integrative Gynecology, Obstetrics and Minimally Invasive Gynecological Surgery, University of Josip Juraj Strossmayer – Osijek, Croatia. Department of Gynecology and Obstetrics, Zabok General Hospital and Croatian Veterans Hospital. Bračak 8, 49210 Zabok; *E-mail:* rajko.fures@bolnica-zabok.hr

Faculty of Dental Medicine and Health Osijek. University of Josip Juraj Strossmayer – Osijek, Institute for Integrative Gynecology, Obstetrics and Minimally Invasive Gynecological Surgery, Department of Gynecology and Obstetrics, Zabok General Hospital and Croatian Veterans Hospital, Croatian Society for Gynecological Endoscopy of the Croatian Medical Association

TOTALNA LAPAROSKOPSKA HISTEREKTOMIJA

***Rajko Fureš, Miroslav Kopjar, Jadranka Šanjug, Tonči Visković,
Nikša Knezović, Mladen Krajcar, Martin Gredičak, Bruno Grabušić,
Sanja Malinac, Žana Stanić, Vesna Borgudan,
Marija Magdalena Jakopović, Fabijan Feratović***

Pregledni članak

Ključne riječi: totalna laparoscopska histerektomija, minimalno invazivna ginekološka kirurgija, robotska kirurgija

SAŽETAK. Totalna laparoscopska histerektomija se je u gotovo četrdeset godina svoje primjena etablirala u rutinsku metodu histerektomije. Danas je laparoscopska histerektomija jedan od najčešćih i najizvođenijih operacijskih zahvata kod žena, s obzirom da je minimalno invazivan ginekološki kirurški zahvat. Napretkom tehnologije i znanosti, i na planu laparoscopske histerektomije dolazi do velikih iskoraka. Laparoscopska histerektomija pa tako i totalna laparoscopska histerektomija imaju svoju budućnost, koja će velikim dijelom biti temeljena na robotskoj kirurgiji, s obzirom na njenu minimalno invazivnu komponentu.

UPUTE AUTORIMA

Časopis »Gynaecologia et Perinatologia« objavljuje radove iz ginekologije i perinatologije, kao i radove iz graničnih područja (pedijatrija, biologija, genetika, onkologija i slično). Autori bi trebali predati svoj rukopis u obliku datoteke Microsoft Word (.doc) slijedeći strogo određeni izgled strukturnih elemenata rukopisa, kako je dalje prikazano.

Glavnu datoteku rukopisa treba pažljivo provjeriti za sve potrebne strukturne elemente. Ne dodajte nikakve dodatne elemente ili podatke u vašu glavnu datoteku rukopisa osim onih navedenih u smjernicama. Ne dijelite glavnu rukopisnu datoteku u više datoteka.

Prilikom pripreme rukopisne datoteke za NOVU recenziju, autori bi trebali osigurati da njihov rukopis NE sadrži imena autora, njihove pripadnosti, adrese, potvrde i slične podatke koji bi recenzentima otkrili identitet autora. Sve prijave koje ne ispunjavaju ovaj zahtjev bit će odbijene bez razmatranja.

Rukopis treba biti otipkan dvostrukim proredom, najviše 30 redaka po stranici. Izvorni radovi i pregledi ne bi smjeli imati više od 15 stranica, uključujući dodatke (priloge); ostali radovi ili prilozi ne više od oko 8 stranica.

Osim naslova poglavlja i podnaslova izbjegavajte bilo kakvo oblikovanje (podebljano, podvlačeno) u glavnom tekstu rukopisa ili sadržaja tablice.

Pregled strukture rukopisa za novu prijavu.

1. **Naslov** – Naslov članka treba napisati na hrvatskom i engleskom jeziku.

2. **Vrsta publikacije.** Izvorni istraživački radovi, preliminarnе najave, pregledi, stručni članci, izvještaji o slučajevima, metode liječenja, prezentacije povijesti bolesti, retrospektivne bilješke, pisma uredniku, pregledi knjiga, izvješća o velikim znanstvenim i stručnim skupovima i vijesti.

3. **Sažetak** – Sažetak treba sadržavati cilj istraživanja te navesti svrhe studije, metode istraživanja (sudionice, opservacijske i analitičke metode), glavne nalaze (davanje specifičnih veličina učinka i njihove statističke važnosti, ako je moguće) i glavni zaključci. Treba naglasiti nove i važne aspekte studije ili zapažanja. Mora imati naslove poput:

Uvod, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak. Ne bi trebao biti napisan s više od 250 riječi.

4. **Ključne riječi** – autori trebaju napisati ključne riječi ili kratke izraze koji obuhvaćaju glavne teme članka.

5. **Poglavljа rukopisa:**

5.1. *Uvod:*

Uvod daje kontekst ili pozadinu studije. Navodi specifičnu svrhu ili cilj istraživanja.

Treba dati samo strogo relevantne reference bez podataka ili zaključaka iz izvještaja o radu.

5.2. *Materijali i metode:*

Sekcija Materijali i metode trebao bi sadržavati samo podatke koji su bili dostupni u vrijeme pisanja plana ili protokola za studiju. Opišite statističke metode s dovoljno detalja kako bi omogućili čitatelju da imaju pristup izvornim podacima i da provjere rezultate.

5.3. *Rezultati:*

U tekstu, tablicama i ilustracijama predstavite svoje rezultate logičkim redoslijedom, dajući prvo glavne ili najvažnije nalaze. Ne ponavljajte u tekstu sve podatke u tablicama ili ilustracijama; naglasiti ili sažeti samo važna zapažanja. Ograničite tablice i brojke na one potrebne za objašnjenje argumenata i procjenu njihove podrške. Upotrijebite grafikone kao alternativu tablicama s mnogo unosa i ne duplicirajte podatke u grafovima i tablicama.

5.4. *Rasprava i zaključak:*

Naglasite nove i važne aspekte studije i zaključke koji iz njih slijede. Ne ponavljajte detaljno podatke opisane u Uvodu ili Rezultatima.

Povežite zaključke s ciljevima studije, ali izbjegavajte nekvalificirane izjave i zaključke. Autori također mogu odvojiti Zaključno poglavlje od Rasprave.

6. **Reference:**

Označavanja moraju biti numerirana uzastopno redoslijedom kojim su spomenuti u tekstu. Moraju se koristiti ICMJE smjernice (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

7. **Naslov na engleskom** (za članke pisane na hrvatskom).

8. **Sažetak na engleskom**, (za članke pisane na hrvatskom), najviše 700 riječi.

9. **Tablice i slike** s naslovima na kraju rukopisa.

Tisak u boji:

Ako vaš rukopis sadrži slike u boji, imajte na umu da se ispis u boji naplaćuje.

Poželjno je da predana adresa odgovarajućeg autora bude institucionalna, a ne privatna.

Izjava da rad još nije objavljen treba priložiti uz rukopis.

Rukopisi se ne vraćaju autorima. Svaki članak će pregledati najmanje dva recenzenta u roku od 30 dana. Rukopise slati na e-poštu: josip.djelmis@zg.t-com.hr.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The journal »Gynaecologia et Perinatologia« publishes papers from gynecology and perinatology, as well as those from borderline fields (pediatrics, biology, genetics, oncology, and the like). Authors should submit their manuscript as Microsoft Word (.doc) file following strictly specified layout of manuscript structural elements as outlined below.

Main manuscript file should be carefully checked for all needed structural elements. Do not add any additional elements or data in your main manuscript file except the ones specified in guidelines. Do not break your main manuscript file in more files.

When preparing manuscript file for NEW submission authors should make sure that their manuscript DOES NOT contain names of authors, their affiliations, addresses, acknowledgement and similar information that would reveal identity of authors to the reviewers. All submissions that fail to comply with this request will be rejected without consideration.

Type the whole manuscript double-spaced, maximum 30 lines on one page. Original papers and reviews should not have more than 15 pages, including supplements (appendices); other papers or contributions not more than about 8 pages.

Apart from chapter titles and subtitles avoid any kind of formatting (bold, underline) in the main text of the manuscript or table contents.

Overview of manuscript structure for new submission.

1. **Title** – The Title of the article should be typed in Croatian and English

2. **Type of publication** (original research papers, preliminary announcements, reviews, professional articles, case reports, methods of treatment, medical history presentations, retrospective notes, letters to the Editor, book reviews, reports on the major scientific and professional meetings, and news).

3. **Abstract** – The abstract should provide the context or background for the study and should state the study's purposes, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. It must have headings such as:

Introduction, Aim, Methods, Results, Discussion and Conclusion. It should not be written in more than 250 words.

4. **Key words** – Authors should provide key words or short phrases that capture the main topics of the article.

Medical Subject Headings (MeSH) must be used.

5. Chapters of the manuscript:

5.1. *Introduction:*

Introduction provides a context or background for the study. It states the specific purpose or research objective.

Only strictly pertinent references should be given without data or conclusions from the work being reported.

5.2. *Materials and Methods:*

The Materials and Methods section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was written. Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results.

5.3. *Results:*

Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat in the text all the data in the tables or illustrations; emphasize or summarize only important observations. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries and do not duplicate data in graphs and tables.

5.4. *Discussion and Conclusion:*

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section.

Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Authors can also separate Conclusion chapter from Discussion.

6. **References:**

References should be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text. The ICMJE guidelines must be used (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

7. **Naslov na hrvatskom** (title in Croatian, only for Croatian authors)

8. **Sažetak na hrvatskom**, strukturirani, do 700 riječi (abstract in Croatian, only for Croatian authors – no more than 700 words)

9. **Tables and figures** with titles submitted at the end of manuscript.

Printing in color:

If your manuscript contains pictures in color, note that printing in color is extra charged.

It is preferred that submitted address of corresponding author is institutional and not private.

A statement that the paper has not been published as yet should be enclosed with the manuscript.

Manuscripts are not returned to the authors. Each article is reviewed by at least two reviewers within 30 days. Send manuscripts by e-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr.

TRESIBA®
jednom dnevno
DJELOVANJE
DULJE OD 42 SATA^{3,4}

**SADA
ODOBRENO**
I KOD ADOLESCENATA
I DJECE U DOBI
OD GODINU DANA^{3,5}

SNIZITE HbA_{1c} KONTROLIRANO

- Uspješno sniženje HbA_{1c}^{1,2}
- Manji rizik od noćnih hipoglikemija u odnosu na glargin inzulin^{1,2,††}
- Fleksibilno vrijeme doziranja u bilo koje doba dana, kada je potrebno^{3*} ...jednom dnevno.

Naziv lijeka: Tresiba® 100 jedinica/ml (dopuna za injekciju u napunjenoj brizgalici).
Međunarodni naziv djelatne tvari: degludek inzulin. **Odobrene indikacije:** Liječenje šećerne bolesti u odraslim, adolescentima i djeci u dobi od 1 godine. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Izostavljanje obroka ili neplanirana naporna tjelesna aktivnost mogu dovesti do hipoglikemije. Hipoglikemija može nastupiti ako je doza inzulina prevelika u odnosu na potrebu za inzulinom. Doze inzulina u djece potrebno je oprezno uskladičiti (osobito u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije) s unosom hrane i tjelesnom aktivnošću kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. U bolesnika u kojima je znatno poboljšana regulacija glikemije (primjerice, intenziviranjem inzulinskog liječenja), može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi mogu nestati. Istodobno bolesti, posredice infekcije i stanja praćena vrućicom, obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Istodobno bolesti bubrega, jetre, nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitnjače mogu zahtijevati promjenu doze inzulina. Kao i kod drugih bazalnih inzulinskih pripravaka, produljeno djelovanje lijeka Tresiba® može odgoditi oporavak od hipoglikemije. U teškoj hipoglikemiji preporučuje se primjena brzodjelujućeg inzulina. Neodgovarajuće doziranje i/ili prekid liječenja u bolesnika kojima je potreban inzulin može dovesti do hipoglikemije, a potencijalno i do dijabetičke ketoacidoze. Nadalje, istodobno bolesti, posredice infekcije, mogu dovesti do hipoglikemije te time prouzročiti povećanu potrebu za inzulinom. Obično se prvi simptomi hipoglikemije javljaju postupno tijekom nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žed, učestalo mokrenje, mučninu, povraćanje, omamljenost, crvenu suhu kožu, suha usta, gubitak teka kao i acetonski dah. U šećernoj bolesti tipa 1 meluricna hiperglikemija u konjunktivi vodi u dijabetičku ketoacidozu, koja može biti smrtonosna. Prebacivanje bolesnika na drugi vrstu, naziv ili inzulin drugog proizvođača mora se provesti pod medicinskim nadzorom i može dovesti do potrebe za promjenom doze. Zabilježeni su slučajevi zatajavanja srca kod primjene piglitazona u kombinaciji s inzulinom, osobito u bolesnika koji su imali rizikne faktore za razvoj zatajavanja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom piglitazona i lijeka Tresiba®. U slučaju primjene ove kombinacije, u bolesnika treba pratiti znakove i simptome zatajavanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje piglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma. Intenziviranje inzulinske terapije s naglim poboljšanjem regulacije glikemije može biti povezano s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, dok dugoročno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik napredovanja dijabetičke retinopatije. Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog inicijiranja uvijek provjere naljepnicu na inzulinu radi izbjegavanja slučajne zamjene dviju različitih jačina lijeka Tresiba®, kao i drugih inzulinskih pripravaka. Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane jedinice na brojčanicu doze na brizgalici. Stoga je uvjet za samostalno inicijiranje da bolesnik može procijeniti prikazano na brojčanicu doze na brizgalici. Bolesnicima koji su slijepi ili slabovidni mora se objasniti da uvijek zatraže pomoć druge osobe koja ima dobar vid i koji je naučio koristiti inzulinsku pomagalu. Priprema inzulina može uzrokovati pojavu inzulinskih protutela. U rijetkim slučajevima, prisutnost takvih inzulinskih protutela može zahtijevati promjenu doze inzulina kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. **Trodoznačenje:** Nema kliničkog ispitivanja s primjenom lijeka Tresiba® u trudnoći. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala nikakvu riziku između degludek inzulina i ljudnog inzulina s obzirom na embriotoksičnost i teratogenost. Općenito se tijekom cijele trudnoće kao i pri planiranju trudnoće preporučuje pojačano praćenje regulacije glikemije te nadzor trudnoća sa šećernom bolešću. Potreba za inzulinom obično se smanjuje tijekom prvog tromjesečja te naknadno povećavaju u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Nakon poroda, potreba za inzulinom se obično brzo vraća na vrijednosti prije trudnoće. Nema kliničkog ispitivanja s primjenom lijeka Tresiba® tijekom dojenja. U štakora se degludek inzulin izlučivao u mlijeko;

koncentracija u mlijeku bila je niža od one u plazmi. Nije poznato izlučuje li se degludek inzulin u majčino mlijeko u ljudi. Ne očekuju se interakcije između inzulina i dojene novorođenčadi/dojenčadi. **Nuspojave:** Kod primjene inzulinskih pripravaka, mogu se javiti alergijske reakcije. Trenutne alergijske reakcije na sam inzulin ili pomoćne tvari mogu biti opasne po život. Kod primjene lijeka Tresiba®, preosjetljivost (koja se očituje oticanjem jezika i usana, produljivom, mučninom, umorom i svrbežom) i urtikarija rijetko su prijavljene. Hipoglikemija može nastupiti ako je doza inzulina prevelika u odnosu na potrebu za inzulinom. Teška hipoglikemija može dovesti do duboka svijesti i/ili konvulzija te može izazvati privremeno ili trajno oštećenje funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije obično se javljaju naglo, a mogu uključivati hladan znoj, hladnu blijedu kožu, umor, nervozu ili tremor, anksioznost, neuobičajen umor ili slabost, konfuznost, poteškoće s koncentracijom, omamljenost, izrazitu glad, promjene vida, glavobolju, mučninu i najočiglednije. Na mjestu inicijiranja može doći do lipodistrofije (uključujući lipohipertrofiju i lipodistrofiju). Neprestano mijenjanje mjesta inicijiranja unutar regije u koju se injicira, može pomoći umanjiti rizik od razvoja takvih reakcija. Reakcije na mjestu inicijiranja (uključujući hematom na mjestu inicijiranja, bol, krvarenje, eritem, čir, otečanje, promjenu boje, svrbež, toplinu i oteklinu na mjestu inicijiranja) javile su se u bolesnika liječenih lijekom Tresiba®. Te reakcije su obično blage i prolazne te normalno nestaju tijekom daljnjeg liječenja. Tresiba® je primijenjena u djece i adolescenta u dobi od 18 godina radi ispitivanja farmakokinetičkih svojstava. Sigurnost i djelotvornost dokazane su u dugotrajnom ispitivanju u djece u dobi od 1 do manje od 18 godina. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u pedijatrijskoj populaciji ne upućuju na razlike u odnosu na iskustvo u općoj populaciji oboljelih od šećerne bolesti. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja, učestalost, vrsta i težina nuspojava zabilježenih u starijih bolesnika i bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre ne upućuju na razlike u odnosu na šire iskustvo u općoj populaciji. **Doziranje:** Tresiba® je bazalni inzulin za suptutano primjenu jednom dnevno, u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana. Jakost inzulinskih analoga, uključujući degludek inzulin, tražava se u jedinicama (U). Jedna (1) jedinica (U) degludek inzulina odgovara 1 internacionalnoj jedinici (IU) ljudnog inzulina. 1 jedinica glargin inzulina ili 1 jedinica detemir inzulina. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, Tresiba® se može primjenjivati u monoterapiji ili u bilo kojoj kombinaciji s oralnim antidijabetecima, agonistima GLP-1 receptora i s bolus inzulinom. Kod šećerne bolesti tipa 1, Tresiba® se mora kombinirati kratkodjelujućim/brzodjelujućim inzulinom radi pokrivanja potreba za inzulinom u vrijeme obroka. Tresiba® se treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Preporučuje se optimizirati regulaciju glikemije prilagodbom doze na osnovi razine glukoze u plazmi natašte. Kao i kod svih inzulinskih pripravaka, prilagodba doze može biti potrebna ako bolesnik pojača tjelesnu aktivnost, promjeni uobičajenu prehranu ili tijekom istodobne bolesti. Kod primjene lijeka Tresiba® 100 jedinica/ml, može se primjeniti doza od 1-80 jedinica po injekciji, u stupnjevanju od 1 jedinice. U slučajevima kada primjena u isto doba dana nije moguća, Tresiba® omogućuje fleksibilnost vremena primjene inzulina. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. Bolesnicima koji zabavljaju jednu dozu, preporučuje se da je primjene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2: Preporučena početna dnevna doza je 10 jedinica nakon čega slijedi individualna prilagodba doze. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1: Tresiba® se primjenjuje jednom dnevno s inzulinom uz obroke i zahtijeva naknadno individualno prilagodbe doze. Tijekom prijelaza i u tjedima nakon toga preporučuje se pomoć prati razine glukoze. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu i vrijeme primjene brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulinskih pripravaka ili drugih antidijabetika koji se koriste istovremeno. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 koji se liječe bazalnim inzulinom, kombinacijom bazalnog i bolus inzulina, predmješanim inzulinom ili inzulinom kojeg bolesnik sam miješa, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu na osnovi doze

*Odnosi se samo na odraslu populaciju
†Odnosi se na glargin inzulin 100 jedinica/ml

prethodnog bazalnog inzulina, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze. Za većinu bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, na osnovi doze prethodnog bazalnog inzulina, s naknadnom individualnom prilagodbom doze. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 koji prelaze i bazalni inzulin koji se primjenjuje dva puta dnevno ili u onih koji imaju HbA_{1c} < 8,0% u vrijeme prijelaza, dozu lijeka Tresiba® potrebno je utvrditi individualno. Potrebno je razmotriti smanjenje doze, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze na osnovi glikemijskog odgovora. Kod se Tresiba® dodaje agonistima GLP-1 receptora, preporučena dnevna početna doza je 10 jedinica nakon čega slijedi individualna prilagodba doze. Kod se agonisti GLP-1 receptora dodaju lijeku Tresiba®, preporučuje se smanjiti dozu lijeka Tresiba® za 20% kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nakon toga dozu treba individualno prilagoditi. Tresiba® se može primjenjivati u starijih bolesnika. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Tresiba® se može primjenjivati u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Tresiba® se može koristiti u adolescentima i djeci u dobi od 1 godine. Kod se bazalni inzulin mijenja u lijek Tresiba®, potrebno je razmotriti individualno smanjenje doze bazalnog i bolus inzulina, kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. **Način primjene:** Tresiba® je namijenjena samo za suptutano primjenu. Tresiba® se ne smije primjenjivati intravenski jer to može dovesti do teške hipoglikemije. Tresiba® se ne smije koristiti u inzulinskim infuzijskim pumpama. Tresiba® se primjenjuje suptutano injekcijom u bedro, nadlakticu ili trbušnu stijenku. Mjesta inicijiranja unutar iste regije treba stalno mijenjati kako bi se umanjio rizik od lipodistrofije. Tresiba® dolazi u obliku napunjene brizgalice (FlexTouch®) namijenjene uporabi s iglama za injekciju NovoFine® ili NovoTwist®, napunjena brizgalica od 100 jedinica/ml isporučuje 1-80 jedinica u stupnjevanju od 1 jedinice. **Nositelj odobrenja:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Båstrup, Danska. **Broj odobrenja:** EU/1/12/607/004. **Način izdavanja:** na recept. **Datum revizije sažetka:** srpanj 2015.

Prije propisivanja lijeka Tresiba® obavezno proučite posljednji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka te poslijednju odobrenu Uputu o lijeku. FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist® i Tresiba® su zaštitna imena u vlasništvu Novo Nordisk A/S, Danska.

Datum prijema: 16.09.2015.

REFERENCJE: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludek with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *DIABETIC MEDICINE* 2013;30(11):288-304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludek improves glycemic control with lower nocturnal hypoglycemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin apart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *DIABETIC MEDICINE* 2013;30(11):292-297. 3. Tresiba® Sažetak opisa svojstava lijeka 4. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludek, an ultra-long acting basal insulin. *Pharmaceutical Research* 2012;29(8):2104-2114. 5. Thallings N, et al. Insulin degludek in combination with bolus insulin apart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015. doi: 10.1111/pedi.12263.

HR/TB/0615/0151(1)

▼ Ovak je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih signifikantnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



**mijenjamo
dijabetes**

U Novo Nordisku mijenjamo dijabetes. U pristupu razvoju lijekova, u predanosti da poslužno s dobiti i etično te u potrazi za lijekom.

TRESIBA®
degludek inzulin (tehnologija rDNK) injekcija

MICOVAG PLUS®

Vaginalete 10 x 2 g

CRVENILO

i oticanje
vanjskog
spolovila

SVRBEŽ

vagine
i vanjskog
spolovila

GLJIVIČNI
(vulvo)
vaginitis

ULCERACIJE

na vanjskom
spolovilu koje
peku

Promijenjeni
(sirast) **ISCJEDAK**
IZ VAGINE

OSJEĆAJ
PEČENJA
prilikom
mokrenja

BOLNI
spolni
odnosi



Sastojci:

BORNA
kiselina

MLJEČNA
kiselina

BISABOLOL

VITAMIN E
acetat

Brza uspostava fiziološkog pH vaginalne sluznice kod gljivičnih infekcija.