

# Utjecaj pravilnog unosa masnih kiselina na ishod trudnoće

---

Odak, Jana Ula

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:677256>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jana Ula Odak**

**Utjecaj pravilnog unosa masnih kiselina na ishod  
trudnoće**



**DIPLOMSKI RAD**

**ZAGREB, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porođaje Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mislava Hermana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

<b>1. Sažetak</b> .....	
<b>2. Summary</b> .....	
<b>3. Uvod</b> .....	1
3.1. Metabolizam u trudnoći .....	1
3.2. Metabolizam lipida u trudnoći .....	2
3.3. Transport lipida kroz posteljicu.....	2
3.4. Metabolizam kolesterola u trudnoći.....	4
<b>4. Dislipidemija u trudnoći</b> .....	5
4.1. Gestacijski dijabetes melitus .....	6
4.2. Preeklampsija .....	7
4.3. Fetalna makrosomija.....	8
4.4. Novorođenče malo za gestacijsku dob .....	9
<b>5. Masne kiseline</b> .....	10
5.1. Višestruko nezasićene masne kiseline i esencijalne masne kiseline.....	10
5.2. Čimbenici majke koji utječu na lipidni profil u trudnoći .....	12
5.3. Uloga višestruko nezasićenih masnih kiselina u razvoju posteljice, rastu fetusa i prijevremenom porodu .....	15
5.4. Uloga višestruko nezasićenih masnih kiselina u neurološkom razvoju .....	18
5.5. Metaboličko programiranje fetusa .....	20
5.6. Uloga višestruko nezasićenih masnih kiselina u atopijskim bolestima i alergijama .....	22
<b>6. Prehrana u trudnoći</b> .....	25
<b>7. Zaključak</b> .....	28
<b>8. Zahvala</b> .....	29
<b>9. Literatura</b> .....	30
<b>10. Životopis</b> .....	40

## **POPIS KORIŠTENIH OZNAKA I KRATICA**

AA- arahidonska kiselina (engl. *arachidonic acid*)

ALA-  $\alpha$ -linolenska kiselina (engl.  *$\alpha$ -linoleic acid*)

ANGPTL4- protein 4 sličan angiopoetinu (engl. *angiopoietin like protein 4*)

DHA- dokozaheksaenska kiselina (engl. *docosahexaenoic acid*)

EFA- esencijalna masna kiselina (engl. *essential fatty acid*)

EL- endotelna lipaza (engl. *endothelial lipase*)

EPA- eikozapentaenska kiselina (engl. *eicosapentaenoic acid*)

FABP- vezujući protein masnih kiselina (engl. *fatty acid binding protein*)

FABPpm- vezujući protein masnih kiselina plazmatske membrane (engl. *plasma membrane fatty acid binding protein*)

FAT- translokaza masnih kiselina (engl. *fatty acid translocase*)

FATP- proteinski nosač masnih kiselina (engl. *fatty acid transporter protein*)

FIGO- Međunarodna organizacija za ginekologiju i opstetrijku (engl. *The international Federation of Gynecology and Obstetrics*)

GDM- gestacijski dijabetes melitus

GUK- glukoza u krvi

HDL- lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

HHS- Ministarstvo zdravstva i socijalnih usluga Sjedinjenih Američkih Država (engl. *The US Department of Health and Human services*)

ITM- indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

IUGR- intrauterini zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*)

LA- linolna kiselina (engl. *linoleic acid*)

LCPUFA- dugolančana višestruko nezasićena masna kiselina (engl. *long-chain polyunsaturated fatty acid*)

LDL- lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

LPL- lipoproteinska lipaza (engl. *lipoprotein lipase*)

LRP- protein povezan s receptorom lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein receptor-related protein*)

OA- oleinska kiselina (engl. *oleic acid*)

OGTT- oralni test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

PA- palmitoleinska kiselina (engl. *palmitoleic acid*)

PAF- čimbenik aktivacije trombocita (engl. *platelet activating factor*)

pFABPpm- posteljični vezujući protein masnih kiselina plazmatske membrane (engl. *placental plasma membrane fatty acid-binding protein*)

PUFA- višestruko nezasićena masna kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acid*)

SR-BI- receptor čistač klase B tip I (engl. *scavenger receptor class B type I*)

SREBP-2- protein koji veže sterolni regulatorni element-2 (engl. *sterol regulatory element binding protein-2*)

USDA- Ministarstvo poljoprivrede Sjedinjenih Američkih Država (engl. *The US Department of Agriculture*)

VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

VLDL- lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *very low-density lipoprotein*)

## 1. Sažetak

Naslov: Utjecaj pravilnog unosa masnih kiselina na ishod trudnoće

Autor: Jana Ula Odak

Metaboličke prilagodbe organizma trudnice osiguravaju fetusu adekvatnu opskrbu hranjivim tvarima. Opskrba fetusa hranjivim tvarima ovisi o funkciji posteljice, a transport lipida složen je proces u kojem sudjeluju brojni receptori i prijenosni proteini. Tijekom kataboličke faze trudnoće dolazi do fiziološke hiperlipidemije čime lipoproteini, a time trigliceridi i kolesterol te slobodne masne kiseline postaju dostupne za prijenos posteljicom. Dislipidemija majke tijekom trudnoće povezana je s komplikacijama trudnoće kao što su gestacijski dijabetes melitus, fetalna makrosomija, smanjena porođajna težina i preeklampsija.

Masne kiseline, osobito višestruko nezasićene masne kiseline imaju značajnu ulogu u rastu i razvoju fetusa. One sudjeluju u energetsom metabolizmu, staničnoj signalizaciji, regulaciji ekspresije gena, prekursori su u sintezi eikozanoida te su strukturna komponenta staničnih membrana. Esencijalne masne kiseline su linolna (n-6) i  $\alpha$ -linolenska kiselina (n-3). Njihovi su derivati arahidonska kiselina, eikozapentaenska kiselina i dokozaheksaenska kiselina. Navedene masne kiseline imaju utjecaj na trajanje trudnoće i porođajnu težinu novorođenčeta, na neurološki razvoj i razvoj retine, imunološkog sustava te metabolizma fetusa što mu predodređuje zdravstvene ishode tijekom života.

Prehrana majke jedan je od najvažnijih promjenjivih čimbenika koji utječu na zdravstveni ishod majke i djeteta. Suvremena zapadnjačka prehrana bogata zasićenim i trans-masnim kiselinama te s visokim omjerom n-6 i n-3 masnih kiselina ističe se kao rizični čimbenik u razvoju pretilosti majke, djeteta i nepovoljnim ishodima trudnoće. Mediteranska prehrana, s druge strane, osigurava optimalan unos pojedinih makronutrijenata i mikronutrijenata, s naglaskom na

višestruko nezasićene masne kiseline. Ima nizak omjer n-6 i n-3 masnih kiselina te se pokazala kao idealni model prehrane s dokazanim povoljnim učincima na zdravlje.

Ključne riječi: metabolizam, ishod trudnoće, višestruko nezasićene masne kiseline, prehrana



## 2. Summary

Title: The influence of proper intake of fatty acids on pregnancy outcome

Author: Jana Ula Odak

Metabolic adaptations during pregnancy ensure the fetus receives an adequate supply of nutrients. The fetus relies entirely on the placental function for its nutrient supply, with lipid transport being a complex process involving numerous receptors and transport proteins. During the catabolic phase of pregnancy, physiological hyperlipidemia ensures enough lipoproteins, including triglycerides, cholesterol, and free fatty acids, are available for placental transfer. Maternal dyslipidemia during pregnancy is associated with complications such as gestational diabetes mellitus, fetal macrosomia, low birth weight, and preeclampsia.

Fatty acids, particularly polyunsaturated fatty acids, are crucial for the growth and development of the fetus. They play vital roles in energy metabolism, cellular signaling, gene regulation, act as precursors for eicosanoid synthesis and are integral to the cell membrane structure. Essential fatty acids like linoleic acid (n-6) and  $\alpha$ -linolenic acid (n-3), along with their derivatives such as arachidonic acid (ARA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA), significantly impact pregnancy duration, birth weight, neurological and retinal development, as well as the development of the immune system and fetal metabolism. Consequently, these factors determine long-term health outcomes.

Maternal nutrition is one of the crucial modifiable factors influencing the health outcomes for both mother and child. The modern Western diet, rich in saturated and trans fatty acids, also characterized by a high n-6 to n-3 ratio, poses risks for maternal and child obesity as well as adverse pregnancy outcomes. The Mediterranean diet, on the other hand, provides an optimal and

balanced intake of macronutrients and micronutrients with an emphasis on polyunsaturated fatty acids. Additionally, it maintains a low n-6 to n-3 ratio and is recognized as an ideal dietary model with proven health benefits.

Keywords: metabolism, pregnancy outcome, polyunsaturated fatty acids, nutrition

### 3. Uvod

#### 3.1. Metabolizam u trudnoći

“Metabolizam fetusa, a posljedično i rast fetusa, izravno ovisi o hranjivim tvarima koje prelaze posteljicu, stoga je potrebna prilagodba majčinog metabolizma kako bi podržala kontinuirano iscrpljivanje supstrata.” (1) Tijekom trudnoće dolazi do fizioloških promjena u organizmu žene koje joj omogućuju prilagodbu na trudnoću, rast i razvoj ploda uz istovremeno održanu homeostazu. Prva je faza trudnoće anabolička, obilježena hiperfagijom i pojačanom inzulinskom osjetljivošću. (1) U tijelu trudnice nakuplja se prosječno 3,5 kilograma masti i 900 grama bjelančevina. Ova faza služi kao priprema za nadolazeću, kataboličku fazu, koja počinje u drugom tromjesečju. Djelovanjem hormona, poglavito humanog placentarnog laktogena, progesterona, estrogena, prolaktina, humanog korionskog gonadotropina, kortizola i hormona rasta, smanjuje se osjetljivost tkiva na inzulin što potiče lipolizu i smanjuje odlaganje hranjivih tvari u tijelu majke. Tako se osiguraju energetske supstrate potrebne fetusu, osobito u posljednjem tromjesečju kad su fetalni rast i neurološki razvoj najintenzivniji. (2,3) Dodatni kalorijski unos potreban trudnici iznosi između 350 i 450 kcal dnevno. Time se zadovolje potrebe bazalnog metabolizma trudnice kao i potrebe fetusa u razvoju. Embrio i fetus ovise o opskrbi nutrijentima iz majčinog organizma, transportiranjem putem žumanjčane vrećice, a kasnije posteljice. Osnovni energetski supstrat fetusa je glukoza. Ona ima najveći promet kroz posteljicu kroz koju prolazi olakšanom difuzijom. Količinski slijede aminokiseline koje posteljicu prelaze aktivnim transportom. Slobodne masne kiseline i glicerol kao takvi u maloj količini prelaze posteljicu, a transport masnih kiselina je kompleksan i ovisi o sustavu receptora i enzima na stanicama trofoblata. Stoga je za optimalan razvoj ploda potreban adekvatan unos glukoze, masnih kiselina

i aminokiselina prehranom majke, kao i adekvatna funkcija posteljice. Manjkav ili prekomjerni unos kao i disfunkcija posteljice povezani su nepovoljnim ishodom trudnoće poput intrauterinog zastoja u rastu, fetalne makrosomije, gestacijskog dijabetesa i preeklampsije. (4,5)

### 3.2. Metabolizam lipida u trudnoći

U ranoj trudnoći koncentracije triglicerida, ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće (LDL) i lipoproteina visoke gustoće (HDL) blago su smanjene, da bi tijekom drugog tromjesečja progresivno rasle do maksimuma pred sam termin poroda. U usporedbi s vrijednostima prije trudnoće, uz individualne varijacije, koncentracija triglicerida poraste za 50 - 100 %, koncentracija ukupnog i LDL kolesterola za 30 – 50 % te HDL kolesterola za 20 – 40 %. (6) Navedene promjene lipidnog profila u drugoj polovici trudnoće nastaju zbog povećane lipolize u masnom tkivu i smanjene aktivnosti hepatalne i ekstrahepatalne lipoprotein lipaze te povećane apsorpcije masnih kiselina u probavnom sustavu. Slobodne masne kiseline i glicerol u jetri se metaboliziraju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), LDL i HDL bogate trigliceridima, čija koncentracija u plazmi raste. Koncentracija triglicerida u lipoproteinima veća je u trudnica nego u žena koje nisu trudne. Trigliceridi iz majčine cirkulacije glavni su izvor masnih kiselina za fetus. (3) One su važan supstrat za energetski metabolizam, pohranu energije i neophodne su za rast i razvoj ljudskog organizma. (7) Povećana dostupnost lipida zajedno s progresivnim povećanjem transporta kroz posteljicu tijekom trudnoće namiruje rastuće potrebe ploda za energijom i nutrijentima tijekom rasta i razvoja posteljice i fetusa, a osobito tijekom kompleksnog neurološkog razvoja i odlaganja masnog tkiva kao dijela pripreme za uvjete izvan maternice. (8)

### 3.3. Transport lipida kroz posteljicu

Posteljica je organ kojim plinovi, hranjive tvari i elementi potrebni za rast i razvoj fetusa dopijevaju iz majčine u fetalnu cirkulaciju. Istovremeno, ona je barijera koja onemogućava

miješanje majčine i fetalne krvi pa tako štiti fetus. Trigliceridi u obliku lipoproteina cirkuliraju majčinom krvlju te postaju dostupni transportu posteljicom nakon što ih lipaze eksprimirane na posteljici hidroliziraju u slobodne masne kiseline. Dvije su glavne vrste lipaza: lipoproteinska lipaza (LPL), kojoj su glavni supstrati hilomikroni i VLDL, te endotelijalna lipaza (EL), kojoj je glavni supstrat HDL. Aktivnost LPL-a i EL-a veća je u terminskoj posteljici u odnosu na posteljicu u prvom tromjesečju trudnoće, što ukazuje na pojačan transport slobodnih masnih kiselina krajem trudnoće te je u skladu s povećanim fetalnim potrebama. (8) Slobodne masne kiseline zatim prolaze kroz posteljicu manjim dijelom difuzijom, a glavninom putem membranskih proteina nosača:

- FABP<sub>pm</sub>: vezujući protein masnih kiselina plazmatske membrane (engl. *Plasma membrane fatty acid binding protein*)
- pFABP<sub>pm</sub>: posteljični vezujući protein masnih kiselina plazmatske membrane (engl. *Placental plasma membrane fatty acid-binding protein*)
- FAT: translokaza masnih kiselina (engl. *Fatty acid translocase*)
- FATP: proteinski nosač masnih kiselina (engl. *Fatty acid transporter protein*)
- FABP: vezujući protein masnih kiselina (engl. *Fatty acid binding protein*) (3,9)

U citoplazmi stanica trofoblasta slobodne masne kiseline veže FABP, koji posreduje unutarstanični transport pa se one usmjeravaju u beta oksidaciju ili esterifikaciju za metaboličke potrebe same posteljice, odnosno transportiraju fetusu. (6,10) U fetalnoj cirkulaciji slobodne masne kiseline vezane su za albumin ili se nalaze u obliku hilomikrona, a u jetri dolazi do njihove esterifikacije u trigliceride i oslobađanja u obliku fetalnog VLDL-a. (9,11)

Metabolizam lipida u posteljici ključan je za ishod trudnoće, rast i razvoj fetusa te dugoročno zdravlje djeteta. Apsorpcija lipida podržava razvoj posteljice i embrionalnih organa.

Kasnije, podržava rast i razvoj fetusa, osobito fetalnog mozga i retine. Tijekom posljednjeg tromjesečja adekvatni prijenos i metabolizam u posteljici od neizmjerne je važnosti za fetus jer ovim putem dobiva višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA) i višestruko nezasićene dugolančane masne kiseline (LCPUFA), neophodne komponente za neurološki razvoj. (12) Postoji linearna korelacija između koncentracije triglicerida u majčinoj i fetalnoj cirkulaciji, kao i između koncentracija pojedinih LCPUFA. Dodatno, u posteljici dolazi do preferencijalnog prijenosa ključnih LCPUFA u fetalnu cirkulaciju, selektivnim djelovanjem lipaza i transportnih proteina. Taj se fenomen naziva biomagnifikacija i omogućava povećanje koncentracije bitnih masnih kiselina u cirkulaciji fetusa čije vrijednosti nadilaze vrijednosti u majke. Najizraženija je u posljednjem tromjesečju kad je i fetalna potreba za supstratima najveća. (11) Poremećaji metabolizma lipida mogu poremetiti intrauterini razvoj. Nedostatak esencijalnih masnih kiselina može uzrokovati kongenitalne malformacije i kognitivne poremećaje. Prekomjerni ili smanjeni prijenos lipida može dovesti do prekomjernog, tj. smanjenog rasta fetusa. Uloga posteljice u prijenosu lipida ovisi o majčinoj homeostazi lipida. Nedostatak ili višak lipida može epigenetski utjecati na metaboličke i kardiovaskularne bolesti kod potomstva. (13)

#### 3.4. Metabolizam kolesterola u trudnoći

Kolesterol je neophodan u embrionalnom, fetalnom i neonatalnom razvoju. Gradivni je element staničnih membrana, sudjeluje u signalnim putevima te je prekursor steroidnih hormona, vitamina D i žučnih kiselina. Dva su izvora kolesterola, endogeni i egzogeni. (4,13) Endogeni kolesterol sintetizira se *de novo* u gotovo svim fetalnim tkivima. Njegova je biosinteza u fetalno doba najvećim dijelom ovisna o transkripcijskom faktoru sterol regulatorni element-protein 2 (engl. sterol regulatory element-binding protein-2, SREBP-2). SREBP-2 u fetusa je konstitutivno aktivan, za razliku od odraslog organizma pa mu povišena razina kolesterola ne suprimira

ekspresiju. S druge strane, egzogeni kolesterol apsorbira se iz majčine cirkulacije. Tijekom prvih 5 tjedana trudnoće, u histotrofnoj fazi, apsorbira se iz vakuola bogatih lipidima u endometralnim žlijezdama uterusa. Napredovanjem trudnoće, u hematotrofnoj fazi, apsorbiran je iz lipoproteina u majčinoj krvi; u početku, žumanjčanom vrećicom, a kasnije posteljicom. Lipoproteini ulaze endocitozom putem receptora u stanice sinciciotrofoblast. To su LDL receptor, VLDL receptor, receptor čistač klase A (engl. class A scavenger receptor), protein povezan s LDL receptorom (engl. LDL receptor related protein, LRP) i drugi. Unutarstanično, lipoproteini su transportirani u lizosomima gdje se uz pomoć lizosomalnih hidrolaza oslobađaju steroli. Na bazolateralnoj (fetalnoj) strani trofoblasta prolaze kroz stanice trofoblasta i endotelne stanice te ulaze u fetalnu cirkulaciju gdje cirkuliraju plazmom ponovno u obliku lipoproteina. Najviše sterola u fetusa prenosi se HDL-om, LDL-om i u manjoj mjeri VLDL-om. HDL je glavni lipoprotein koji prenosi kolesterol u fetalnoj cirkulaciji. Za razliku od odraslog fetalni HDL ima veći udio apolipoproteina E, ali niži udio apolipoproteina A1. Glavni HDL receptor koji osigurava lokalnu homeostazu kolesterola je receptor čistač klase B tipa I (engl. *scavenger receptor class B type I*, SR-BI). Arterijske endotelne stanice posteljice sadrže više kolesterola nego venske, posljedično povećanoj ekspresiji SR-BI u arterijskim nego venskim endotelnim stanicama. Imunohistokemijski je dokazano da se SR-BI uglavnom izražava na apikalnoj strani posteljičnih endotelnih stanica, omogućujući interakciju sa zrelim HDL-om u fetalnoj krvi i njegovu apsorpciju. Ekspresija SR-BI na venskim endotelnim stanicama smanjuje se s mehaničkim stresom, što upućuje na ulogu lokalne regulacije u krvožilju posteljice. (14)

#### **4. Dislipidemija u trudnoći**

Tijekom uredne trudnoće, vrijednosti kolesterola u plazmi ne prelaze 250 mg/dL, unatoč povećanim razinama triglicerida. U abnormalnim trudnoćama, razine kolesterola često dosežu 300

mg/dL i više, što je povezano s patološkim stanjima kod majke i ploda. Aterogeni indeks tj., omjer LDL/HDL ostaje nepromijenjen u normalnim trudnoćama, za razliku od onih kompliciranih dislipidemijom. U tom slučaju je povećana ukupna koncentracija lipoproteina, dok omjer pojedinih frakcija ostaje podjednak. Dislipidemija integralni je dio metaboličkog sindroma koji ima niz nepovoljnih reperkusija na zdravlje majke i njezinog djeteta. (13) Metabolički sindrom skup je stanja koja uključuju hipertenziju, centripetalnu pretilost, povišenu razinu triglicerida u krvi, sniženu razinu HDL kolesterola u krvi i hiperglikemiju. Prisutnost tri ili više pokazatelja definira metabolički sindrom koji predstavlja značajan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, moždani udar i razvoj šećerne bolesti tipa 2. (15 **Error! Reference source not found.**) U istraživanju provedenom na 9911 trudnica, Wiznitzer i sur. uspoređivali su lipidni profil s ishodima trudnoće te su utvrdili povezanost hipertrigliceridemije s razvojem hipertenzije i preeklampsije u trudnoći te s GDM-om. Istraživanje je pokazalo i da je snižena razina ukupnog kolesterola povezana s nižom porođajnom težinom novorođenčeta. (5) Jiang i sur. metaanalizom iz 2017. godine zaključili su da su hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija i snižena razina HDL-a čimbenici rizika za prijevremeni porod. (16)

#### 4.1. Gestacijski dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) jest dijabetes prvi puta dijagnosticiran u trudnoći. Najčešće postaje manifestan nakon dvadesetog tjedna trudnoće zbog progresije fiziološke inzulinske rezistencije. Ako je postojala otprije slaba tolerancija na glukozu, inzulinska sekrecija postaje nedovoljna da ju prevlada, pa se razvije GDM. (17) Prema HAPO studiji (engl. *The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study*) dijagnoza se postavlja prema vrijednostima glukoze u krvi (GUK) nakon testa opterećenja glukozom (OGTT) sa 75 g glukoze, i to kako slijedi, GUK natašte  $\geq 5,1$  mmol/L, GUK nakon 60 min  $\geq 10$  mmol/L te GUK nakon 120 min  $\geq 8,5$



mmol/L. (18) GDM dovodi do nepovoljnih ishoda trudnoće. Zbog fetalne hiperglikemije i hiperinzulinemije povećan je rizik od razvoja fetalne makrosomije pa je i povećana stopa dovršetaka poroda carskim rezom, kao i ozljeda čeda i majke tijekom poroda. (2,10) Osim navedenog, povećan je i rizik neonatalne hipoglikemije i hiperbilirubinemije te je dugoročno povećan rizik za razvoj metaboličkih poremećaja, pretilosti i šećerne bolesti tipa 2 u djeteta. Dodatno, GDM u majke povećava rizik za razvoj GDM-a u idućim trudnoćama, šećerne bolesti tipa 2 i povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. (10) Inzulinska rezistencija osnovna je patofiziološka podloga razvoja GDM-a, a ujedno je dio metaboličkog sindroma. Metaanalizom, Habibi i sur. zaključili su da hipertrigliceridemija  $> 1,7$  mmol/L, snižena razina HDL-a  $< 1,3$  mmol/L prije začeća i tijekom trudnoće, kao i metabolički sindrom povećavaju rizik za razvoj GDM-a. (19) Dijabetičke trudnoće ujedno su praćene poremećajem metabolizma lipida, a majčin lipidni profil je važan čimbenik u poremećajima rasta fetusa. Razine majčinih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u GDM-u pozitivno su povezane s novorođenačkom težinom i masnom masom majke u trudnoći. (3)

#### 4.2. Preeklampsija

Preeklampsija je sindrom koji se javlja u trudnoći i ugrožava život majke i fetusa. Prema Američkom koledžu ginekologa i opstetričara (engl. *The American college of obstetritians and gynecologists*, ACOG) preeklampsija se pojavljuje nakon 20. tjedna trudnoće i definiraju je hipertenzija (sistolički krvni tlak  $\geq 140$  mmHg; dijastolički krvni tlak  $\geq 90$  mm Hg) i proteinurija ( $\geq 300$  mg/24 sata). Osnovni patofiziološki mehanizam preeklampsije je disfunkcija endotela i uteroplacentarna ishemija. (20,21) Bez intervencije, u majke se mogu pojaviti epileptički napadaji (eklampsija), zatajenje bubrega i jetre, plućni edem, moždani udar i smrt. Za fetus, preeklampsija

povećava rizik od intrauterinog zastoja u rastu (IUGR), prijevremenog poroda i smrti. Preeklampsija je i važan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti kasnije u životu, i za ženu i za njezino dijete. Metaanalizom istraživanja koja su procjenjivala odnos između razine triglicerida u serumu majke i preeklampsije, Spracklen i sur. ustanovili su da su žene s preeklampsijom imale znatno više razine triglicerida nego normotenzivne žene. Rezultati pokazuju da su ukupna razina kolesterola u serumu, razina ne-HDL kolesterola i razina triglicerida tijekom trudnoće više kod žena koje kasnije razviju preeklampsiju u usporedbi sa ženama koje ostanu normotenzivne tijekom trudnoće. Dodatno, razina HDL kolesterola u majčinom serumu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće niža je kod žena s preeklampsijom u usporedbi s normotenzivnim trudnicama. (21) GDM, kao i preegzistentna šećerna bolest u majke, pokazali su se kao čimbenici rizika za razvoj preeklampsije. U trudnica s dobro reguliranom glikemijom (dijetom, metforminom ili inzulinom) stopa preeklampsije bila je snižena. Učestalost preeklampsije viša je i kod žena s metaboličkim sindromom, posljedično sistemskoj upali, oksidativnom stresu i endotelijalnoj disfunkciji, koje ga prate, a važni su čimbenici u razvoju ovog stanja. (20)

#### 4.3. Fetalna makrosomija

Novorođenče veliko za gestacijsku dob je ono koje je teže od 90. percentila za gestacijsku dob. Fetalna makrosomija se definira težinom terminskog novorođenčeta većom od 4000 g. Dislipidemija u majke povezana je s metaboličkom disfunkcijom u novorođenčeta i posljedičnim poremećajem fetalnog rasta. Osim dosad poznate korelacije GDM-a i pretilosti majke sa sniženom i povećanom porođajnom težinom, prepoznaje se i važna uloga majčinog lipidnog profila s porođajnom težinom novorođenčeta. Metaanalizom Mahindra i sur. zaključili su da su hipertrigliceridemija i snižena razina HDL-a majke povezane s porođajem novorođenčeta velikog za gestacijsku dob. S druge strane, utjecaj razine LDL-a i ukupnog kolesterola na porođajnu težinu

nisu dokazali. (22) Dislipidemija u trudnice čimbenik je rizika za fetalnu makrosomiju neovisno o drugim čimbenicima kao što su indeks tjelesne mase (ITM) i glikemija trudnice. (13) U istraživanju provedenom u Japanu proučavan je utjecaj lipidnog profila, mjenog između 24. i 32. tjedna gestacije, na porođajnu težinu novorođenčeta. Kitajima i sur. dokazali su da je hipertrigliceridemija veća od 259 mg/dl čimbenik rizika za makrosomiju neovisno o ITM prije začeca, povećanju tjelesne težine tijekom trudnoće i glikemiji trudnice. (23) Slično tome, u istraživanju provedenom u Italiji Di Cianni i sur. su u trudnica dokazali da je hipertrigliceridemija majke, mjerena između 24. i 30. tjedna gestacije neovisni čimbenik rizika za fetalnu makrosomiju. Majke s hipertrigliceridemijom > 75. percentila (> 2.30 mmol/L) češće su rađale novorođenčad veliku za gestacijsku dob. (24)

#### 4.4. Novorođenče malo za gestacijsku dob

Novorođenče malo za gestacijsku dob je definirano kao ono čija je porođna težina manja od 10. percentila za danu gestacijsku dob. U novorođenčadi malene za gestacijsku dob, u odnosu na one uredne porođajne težine, veći je mortalitet te su češće komplikacije poput respiratornog distresnog sindroma, hipotermije, metaboličkih poremećaja, retinopatije i nekrotizirajućeg enterokolitisa. U ovoj se skupini češće javljaju i metabolički poremećaji u odrasloj dobi poput pretilosti, inzulinske rezistencije, šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije i dislipidemije. (25) Neki od dokazanih rizičnih čimbenika za smanjenu porođajnu težinu su malnutricija majke, pušenje, preeklampsija, kao i idiopatska disfunkcija posteljice. U trudnoćama kompliciranim IUGR-om u podlozi postoji disfunkcija posteljice. Postoje brojna istraživanja u kojima je potvrđena povezanost dislipidemije majke s porođajem novorođenčeta malenog za gestacijsku dob, odnosno s IUGR-om. U prospektivnom kohortnom istraživanju Kramer i sur. usporedili su lipidni profil iz seruma trudnica između 24. i 26. tjedna trudnoće s porođajnim težinama novorođenčadi. U žena čija su

novorođenčad bila malena za gestacijsku dob razine HDL kolesterola i apolipoproteina A1 bile su značajno više nego u kontrola. Kao potencijalni uzrok ističu disfunkciju posteljice koja onemogućava dovoljan prijenos navedenih lipoproteina fetusu, što rezultira njegovim zastojem u rastu. (26) Sattar i sur. pokazali su da su žene s trudnoćom kompliciranom IUGR-om imale niži ukupni kolesterol, LDL, VLDL2 i lipoproteine srednje gustoće u odnosu na kontrolnu skupinu. (27) Rezultatima sistematskog pregleda literature i metaanalize, Wang i sur. zaključili su da je incidencija porođaja novorođenčadi malene za danu gestacijsku dob veća kod majki koje su tijekom trudnoće imale sniženi ukupni kolesterol, trigliceride i LDL kolesterol. (25)

## **5. Masne kiseline**

### 5.1. Višestruko nezasićene masne kiseline i esencijalne masne kiseline

Majčina je prehrana ključan faktor za majku i za njeno dijete, i prije začeća i tijekom trudnoće i dojenja, a pri tome su osobito bitne masne kiseline. (28) One su važan supstrat za energetske metabolizam, pohranu energije te su neophodne u rastu i razvoju ljudskog organizma. (7) Prehrambeni unos masnih kiselina majke tijekom trudnoće određuje vrstu masnih kiselina koje prelaze posteljicu i tako utječe na fetalni razvoj. (1) Masne kiseline u prirodi se pojavljuju u prirodnim uljima i mastima u obliku estera, a u plazmi se mogu naći i u slobodnom obliku. To su monokarboksilne kiseline u obliku nerazgranatog lanca s 12 do 20 ugljikovih atoma. (9) Višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA) imaju dvije ili više nezasićene, dvostruke veze

između ugljikovih atoma. Postoje četiri serije PUFA u tijelu, ovisno o tome iz koje su masne kiseline sintetizirane. To su:

- n-3 serija koja potječe od  $\alpha$ -linolenske kiseline (ALA, 18:3, n-3)
- n-6 serija koja potječe od cis-linolne kiseline (LA, 18:2, n-6)
- n-9 serija koja potječe od oleinske kiseline (OA, 18:1, n-9)
- n-7 serija koja potječe od palmitoleinske kiseline (PA, 16:1, n-7)

Enzimi elongaze i desaturaze, zajednički za n-9, n-6, i n-3 serije masnih kiselina, metaboliziraju ih u dugolančane polinezasićene masne kiseline koje imaju više od 18 ugljikovih atoma. LA, od koje potječe n-6 serija i ALA, od koje potječe n-3 serija, jesu esencijalne masne kiseline. One se u tijelu ne mogu sintetizirati *de novo*, nego ih je potrebno unositi u organizam prehranom. Ostale PUFA, osim prehrambenog unosa, mogu se lipogenezom sintetizirati u organizmu. (28) Najvažnije LCPUFA su arahidonska kiselina (AA, 20:4, n-6), koja nastaje iz LA, te eikozapentaenska kiselina (EPA, 20:5, n-3) i dokozaheksaenska kiselina (DHA, 22:6, n-3), koje nastaju iz ALA. Fetalna opskrba spomenutim masnim kiselinama ovisi o transportu posteljicom iz majčinog krvotoka. Zalihe masnog tkiva pohranjene u početku trudnoće su izvor PUFA. (3) Procijenjeni intrauterini zahtjevi fetusa tijekom trećeg tromjesečja su: za n-6 masnim kiselinama 400 mg/kg/dan, a za n-3 masnim kiselinama 50 mg/kg/dan. (1) Nadalje, ključna je ravnoteža, odnosno omjer n-6 i n-3 PUFA zbog njihovog natjecanja u metabolizmu, što određuje količinu pojedinih vrsta eikozanoida koje će se sintetizirati i ugradnju pojedinih masnih kiselina u tkiva. (29) Naime, visoka razina n-6 masne kiseline, LA inhibira metabolizam ALA u njene derivate EPA i DHA te njihovu ugradnju u tkiva. Stoga, suvremena zapadnjačka prehrana bogata LA, zbog povećanog unosa biljnih ulja, rezultira manjkom n-3 masnih kiselina koje dodatnim unosom nije moguće nadoknaditi zbog kompeticije u metaboličkom putu. (30) Visokim unosom industrijski

prerađene hrane omjer n-6 i n-3 PUFA s preporučenih 1 : 1 raste na čak 20 : 1. (31) S druge strane, prehrana bogata ribom, kao što je to u Japanu, osigurava dovoljne količine DHA i EPA bez obzira na ravnotežu esencijalnih masnih kiselina LA i ALA. (30) Biomagnifikacijom, selektivnim posteljničnim transportom dolazi do obilnog transporta LCPUFA fetusu, s naglaskom na ARA i DHA, što je osobito izraženo tijekom trećeg tromjesečja kad je neurološki razvoj najintenzivniji. (11,32) Količinski, najveći je prijenos DHA, zatim slijedi ALA, pa LA, OA i na kraju ARA. (1)

PUFA su ključna strukturna i funkcionalna komponenta staničnih membrana, djeluju kao signalne molekule, reguliraju ekspresiju gena i održavaju metaboličku homeostazu stanica. Uz to, djelovanjem enzima ciklooksigenaze i lipooksigenaze, prekursori su u sintezi eikozanoida, spojeva odgovornih za patofiziologiju upale, karcinogeneze i angiogeneze. Mozak i mrežnica izrazito su bogati LCPUFA, osobito DHA, ARA i EPA, što pokazuje njihovu iznimnu ulogu u neurološkom razvoju i razvoju vida. (3,33,34,35) Brojna su istraživanja ukazala na ulogu PUFA i EFA u patofiziologiji stanja kao što su hipertenzija, šećerna bolest, metabolički sindrom, koronarna bolest srca, ateroskleroza, upalne bolesti, atopijske bolesti i alergije te karcinomi. (28) Prehrambeni izvori esencijalnih masnih kiselina su biljna ulja, primjerice maslinovo, suncokretovo, kukuruzno, laneno ulje i ulje repice. Neesencijalne PUFA nalaze se pak u hrani životinjskog porijekla, kao što su meso, riba i jaja. (35)

## 5.2. Čimbenici majke koji utječu na lipidni profil u trudnoći

Za potrebe usporedbe ishoda trudnoća s profilom masnih kiselina trudnice, kao i za predviđanje i prevenciju potencijalnih patologija trudnoće, potrebne su definirane referentne vrijednosti. U uzorku žena iz mediteranske regije, Martín-Grau i sur. su ustanovili da ukupna vrijednost masnih kiselina u majčinoj plazmi raste tijekom trudnoće i to sa 10073,15  $\mu\text{mol/L}$  u

prvom tromjesečju na 20480,82  $\mu\text{mol/L}$  u trećem tromjesečju. (33,36) Nadalje, dolazi i do porasta ukupnih koncentracija zasićenih masnih kiselina, jednostruko nezasićenih masnih kiselina i n-6 masnih kiselina. Takvo je opažanje u skladu s već poznatom činjenicom da, zbog mobilizacije lipida, tijekom trudnoće dolazi do hiperlipidemije. (32,33,34) Suprotno tome, koncentracija esencijalnih masnih kiselina se smanjuje, a koncentracija DHA ostaje nepromijenjena. (33) Postotak DHA u ukupnim masnim kiselinama također se smanjuje, dok se njezina razina u krvi pupkovine, tijekom trudnoće, povećava. Takav nalaz može se objasniti fenomenom biomagnifikacije i preferencijalnog prijenosa DHA, zbog povećane fetalne potrebe. (32) Važno je osigurati stabilnu razinu masnih kiselina adekvatnim prehranbenim unosom kako ne bi došlo do njihovog manjka tijekom ovog razdoblja intenzivnog transporta. (34) Iako postoje istraživanja koja nastoje prikazati referentne intervale za pojedine masne kiseline u trudnica, nedostaje sveobuhvatna analiza na dovoljno velikom uzorku koja bi omogućila formiranje smjernica za prehranu/suplementaciju. Razine masnih kiselina odražavaju prehranbeni unos i to tako da razine mjerene u plazmi odgovaraju unosu unazad oko dva tjedna, razine u eritrocitima odgovaraju unosu tijekom nekoliko mjeseci, a u masnom tkivu i do nekoliko godina. Najčešće se mjere razine u plazmi, zbog jednostavnosti i dostupnosti takvog uzorka, a reprezentativan je za nedavne prehranbene navike. (37) Razine u eritrocitima smatraju se zlatnim standardom u analizi profila masnih kiselina te značajno koreliraju s onima u plazmi. (38,39)

Utjecaj prehrane, navika i drugih čimbenika u majke na ishod trudnoće i dugoročno zdravlje djeteta važna je tema i predmet brojnih istraživanja. Osobito zato što su navike i životni stil čimbenici koje je moguće modificirati. Tako su Pinto i sur. istražili korelaciju između određenih čimbenika u majke, od kojih su mnogi promjenjivi, i razina EPA, DHA, n-3 PUFA te omjera n-6/n-3. Tjedni unos ribe  $> 340$  g povezan je s većim razinama EPA, DHA i n-3 PUFA te

s manjim omjerom n-6/n-3. Isto je zabilježeno i za žene s većim interpartalnim intervalom u odnosu na one s manjim kao i za žene koje su bile pretile pri začecu. Mjesečni dohodak po glavi stanovnika negativno korelira s n-6/n-3 omjerom, što se može objasniti visokom cijenom morskih plodova koji su bogati n-3 PUFA. Konzumacija alkohola negativno utječe na n-6/n-3 omjer, moguće zbog inhibitornog djelovanja na enzime desaturaze. (39) Wilson i sur. sustavnim pregledom literature identificirali su čimbenike povezane s razinom PUFA. Trudnice koje su konzumirale manje ribe/PUFA, imale visoke razine trans-masnih kiselina, konzumirale alkohol prije trudnoće i u ranoj trudnoći, pušile, bile mlađe dobi, niže razine obrazovanja te nižeg dohotka imale su niže razine n-3 PUFA. (40) Dosljedn timeru su i rezultati u prospektivnom kohortnom istraživanju na zdravim trudnicama iz mediteranske zemlje. Aparicio i sur. zaključili su da su dob > 25 godina, srednja i visoka razina obrazovanja te veća konzumacija ribe i morskih plodova povezani s većom koncentracijom n-3 PUFA i nižim vrijednostima omjera n-6/n-3 i ARA/EPA. Procijenili su da svaki obrok ribe (oko 150 g) poveća koncentraciju EPA za 22,5  $\mu\text{mol/L}$  i DHA za 51  $\mu\text{mol/L}$ . Prekomjerna tjelesna težina i pretilost bile su povezane s višim razinama zasićenih masnih kiselina, ARA i omjera n-6/n-3 te ARA/EPA. Nadalje, trudnice koje puše imale su niže razine DHA, ukupnih n-3 PUFA i visok omjer n-6/n-3, međutim samo u prvom tromjesečju, moguće zbog transporta mobiliziranih majčinih masnih kiselina. U ovom slučaju nije zabilježena povezanost s konzumacijom alkohola, moguće zbog male konzumirane količine. Dodatno, u žena suplementiranih željezom u dozi od 80 mg dnevno bile su više koncentracije EPA, DHA ukupnog n-3 i niži omjer ARA/EPA. (41) Martín-Grau i sur. utvrdili su da su u žena sa sjedilačkim načinom života, nižom razinom obrazovanja, u pretilih i onih koje nisu Španjolke niže razine n-3 PUFA i DHA, a više razine zasićenih masnih kiselina, jednostruko nezasićenih masnih kiselina i ARA.



Profil masnih kiselina u trudnoći rezultat je međudjelovanja načina života i genetskih čimbenika, primjerice ekspresije gena za enzime desaturaze. (33)

5.3. Uloga višestruko nezasićenih masnih kiselina u razvoju posteljice, rastu fetusa i prijevremenom porodu

Razvoj fetusa ovisi o majčinom nutritivnom statusu i adekvatnom unosu hranjivih tvari uključujući esencijalne masne kiseline. Promjena ukupne količine, kao i količine pojedinih masnih kiselina u cirkulaciji majke proporcionalna je promjenama u fetusa. Manjak esencijalnih masnih kiselina u prehrani majke povezan je sa smanjenim neonatalnim rastom i smanjenim opsegom glave kod ljudi. (1,7,40) Učinkovita funkcija posteljice je neophodna za razvoj fetusa i ishod trudnoće, a disfunkcija posteljice povezana je s preeklampsijom, IUGR-om i prijevremenim porodom. (42) Razvoj fetoplacentarne jedinice ovisi o invazivnom djelovanju trofoblasta u procesima implantacije i placentacije tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ovaj proces uključuje preoblikovanje spiralnih arterija maternice i angiogenezu te je precizno reguliran. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), angiopoetinu sličan protein 4 (ANGPTL4), faktor rasta trombocita (PAF), n-3 i n-6 masne kiseline važni su čimbenici uključeni u angiogenezu. Eikozanoidi nastali iz ARA ju potiču, a oni nastali iz EPA i DHA djeluju inhibitorno. Ova ravnoteža je važna kako bi se održala fiziološka angiogeneza i invazivnost, za razliku od one nekontrolirane u karcinomima. Dodatno, u posteljici DHA potiče lučenje VEGF-a, što je suprotno od njezinog učinka u drugim stanicama. (35)

DHA sudjeluje u brojnim biološkim procesima, kao što su angiogeneza, modulacija imunološkog sustava, upala, prijenos signala, apoptoza i proliferacija stanica te njeni metaboliti posreduju u staničnim signalnim procesima. DHA, prema tome, ima bitnu ulogu u cjelokupnom razvoju fetoplacentarne jedinice. Na *in vitro* modelima dokazana je njena uloga u angiogenezi u

trofoblastu tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Kod žena s manjkom n-3 masnih kiselina u eritrocitima zabilježena je veća incidencija preeklampsije. S druge strane, optimalna razina n-3 LCPUFA tijekom trudnoće povezana je sa smanjenim brojem prijevremenih poroda, male porođajne težine, preeklampsije i postpartalne depresije u majke. (32,41,42) Ulogu u angiogenezi i razvoju posteljice imaju i proteini koji prenose ili vežu masne kiseline. Primjerice FABP-4 pozitivnom regulacijom VEGF-om potiče proliferaciju i angiogenezu endotelnih stanica. Poremećaj placentacije dovodi do nedovoljnog razvoja posteljice i povezan je s patološkim stanjima u trudnoći kao što su preeklampsija, IUGR i spontani pobačaj. (35) Neadekvatna opskrba fetusa nedostatnim posteljičnim transportom onemogućuje mu rast i razvoj. Posteljica ima glavnu ulogu u prijenosu LCPUFA fetusu, a određeni poremećaji u trudnoći povezani su s promijenjenom ekspresijom proteina koji sudjeluju u metabolizmu lipida u posteljici. Tako je kod IUGR-a smanjena aktivnost posteljične LPL za 47 %, a u trudnoćama kompliciranim dijabetesom ovisnim o inzulinu aktivnost joj je veća za 39 %. Nedavno je povezan FABP4 s preeklampsijom, pri kojoj je razina FABP4 u serumu povišena. U trudnica s GDM-om i pretilih trudnica također je promijenjen metabolizam lipida u posteljici. (35)

Prijevreteni porod je porod djeteta prije 37. tjedna trudnoće. Rani prijevreteni porod je onaj prije 32 tjedna trudnoće. Ovakav ishod trudnoće vodeći je uzrok smrti u djece mlađe od 5 godina u svijetu, a preživjeli često imaju poremećaje u razvoju, primjerice kognitivnom razvoju te razvoju sluha i vida s doživotnim invaliditetom. (43) Stoga bi prevencija takvih ishoda trudnoće bila od osobite koristi, a uspješnom se pokazala suplementacija trudnica s n-3 PUFA. (44) Cochrane pregledom iz 2018. godine, koji uključuje 70 randomiziranih kontroliranih istraživanja, zaključeno je da suplementacija n-3 PUFA tijekom trudnoće smanjuje incidenciju prijevremenog poroda, kao i ranog prijevremenog poroda (u ovom slučaju definiran kao porođaj prije 34. tjedna

gestacije). (40,44,45) Yelland i sur. analizirali su čimbenike kod majki koji upućuju na korist od suplementacije u reduciranju rizika od prijevremenog poroda. Žene su uzimale 900 mg n-3 PUFA (800 mg DHA i 100 mg EPA) iz ribljeg ulja. Suplementacija je smanjila incidenciju prijevremenog poroda kod žena koje su u početku trudnoće imale niske razine n-3 PUFA (< 3,7 % ukupnih masnih kiselina u serumu) pa je zaključeno da je razina n-3 PUFA u serumu glavni čimbenik koji određuje korist od suplementacije. (44)

U prospektivnom kohortnom istraživanju Basak i sur. usporedili su koncentracije masnih kiselina u majke, u tri vremena tijekom gestacije, s antropometrijskim mjerama novorođenčeta (težina pri rođenju, duljina pri rođenju, opseg glave i opseg prsa pri rođenju). Uz navedeno analizirana je i krv iz pupkovine. Rezultati su pokazali da je razina majčine DHA tijekom gestacije bila pozitivno povezana s razinama u plazmi pupkovine i eritrocitima. Majčina eritrocitna razina DHA od 16. do 20. tjedna gestacije pozitivno je povezana s težinom novorođenčeta. U žena koje su rađale djecu s niskom porođajnom težinom (< 2,5 kg) u eritrocitima je bila niža razina n-3, a viša razina n-6, zasićenih masnih kiselina i ARA od 26. do 30. tjedna. Dakle, prehrambeni status majke, s naglaskom na esencijalne masne kiseline, ima utjecaj na intrauterini razvoj i porođajnu težinu novorođenčeta. (42) Newberry i sur. sistematskim pregledom randomiziranih kontroliranih istraživanja zaključili su da je suplementacija n-3 PUFA povezana s većom porođajnom težinom i duljom gestacijom, ali nije imala utjecaja na zdravstvene ishode majke niti djeteta. Meta-analizom iz 2016. u kojoj je primijenjena suplementacija u vrijednostima od 133 do 3000 mg dnevno, Kar i sur. su dokazali smanjen rizik prijevremenog poroda. (46) Međutim, u pojedinim istraživanjima rezultati su bili neujednačeni i suplementacija nije pokazala povoljan učinak na ishod trudnoće. (42)

#### 5.4. Uloga višestruko nezasićenih masnih kiselina u neurološkom razvoju

Lipidi čine gotovo pedeset posto suhe tvari u tkivu mozga i retini, a pri tome gotovo pola ukupnog lipidnog sadržaja jesu LCPUFA. One se kontinuirano ugrađuju u neurološki sustav tijekom trećeg tromjesečja, a ugradnja se nastavlja i tijekom prve dvije godine života. To je razdoblje kada su stanična proliferacija i sinaptogeneza najintenzivnije. One su važna strukturna komponenta staničnih membrana, a imaju i funkcionalnu ulogu. Najzastupljenije masne kiseline u navedenim tkivima su DHA i ARA. Ključna uloga u razvoju mozga i retine pripisuje se DHA te je ona najzastupljenija LCPUFA u tim tkivima. Po zastupljenosti slijedi ARA. Ona se dijelom nalazi u strukturi fosfolipida staničnih membrana, a dio se može metabolizirati beta-oksidacijom ili u sustavu eikozanoida, gdje je glavni prekursor. Njihova dostupnost za ugradnju u razvijajuća tkiva fetusa ovisi o primjerenom dostupnoj količini u majke i adekvatnom posteljničnom transportu, odnosno unosu majčinim mlijekom. Struktura, funkcija i metabolizam mozga ovise o razinama ARA, EPA, DHA i interakcijama njihovih metabolita. (1,3,32,36)

Bitniji dio istraživanja o utjecaju LCPUFA tijekom trudnoće na neurološki razvoj djeteta su randomizirana kontrolirana istraživanja suplementacije trudnica s n-3 PUFA i to od 220 do 800 mg dnevno. Međutim, rezultati nisu dosljedni, kao niti rezultati sistematskih pregleda literature i metaanaliza. (47,48) Kao dominantna LCPUFA u mozgu, DHA sudjeluje u procesima neurogeneze, sinaptogeneze, signalizaciji, upali, neuroprotekciji i u plastičnosti mozga. ARA ima važnu ulogu u upalnim procesima u mozgu kao i u funkciji sinapsa. Na životinjskim modelima je dokazano da nedostatak DHA negativno utječe na sinaptičku plastičnost, neuroimunološku funkciju i potencijalni je faktor rizika za neurorazvojne poremećaje. Basak i sur. pokazali su da postoji pozitivna korelacija viših razina DHA u plazmi majke i majčinom mlijeku s rastom, neurološkim razvojem i vidnom oštrinom novorođenčadi. Nasuprot tome, manjak prehranbenog

unos n-3 LCPUFA ima potencijalno negativan utjecaj na neurološki razvoj i razvoj vida djeteta. Morski plodovi bogat su izvor DHA te se preporuča suplementacija kod žena koje ih ne konzumiraju. U majki koje su konzumirale manje ribe tijekom trudnoće djeca su imala veći rizik kognitivnih i bihevioralnih poremećaja. (28,42) S druge strane, Shahabi i sur. uspoređivali su razvoj motoričkih vještina dojenčadi u ovisnosti o majčanim razinama n-3 LCPUFA tijekom trudnoće. Viša razina n-3 LCPUFA, DHA i EPA, u prvom tromjesečju, negativno je utjecala na motoričke vještine. Uz to, ističu da je na životinjskim modelima visoka razina masnih kiselina dovela do oksidativnog stresa i stanične disfunkcije zbog proizvodnje slobodnih radikala kisika iz suviška masnih kiselina. (47) *DOMInO* istraživanje najveće je do danas provedeno istraživanje na ovu temu, a u njemu je zaključeno da suplementacija DHA nije imala utjecaj na kognitivni razvoj i razvoj govora u djece. Potencijalni uzrok takvim rezultatima je to što su istraživanja uglavnom provedena u razvijenim zemljama u kojima su obje uspoređivane skupine imale dovoljno LCPUFA pa u kontrolnim skupinama nije bila riječ o deficijenciji koja bi dovela do razlike u neurološkom razvoju među skupinama. (48) Suprotno tome, Innis tvrdi da prehrana koja sadrži najmanje 160 mg DHA i mali unos hidrogeniranih biljnih ulja doprinosi većoj razini DHA u majke i ploda te smanjuje rizik slabijeg razvoja SŽS-a fetusa. (7) Temeljem tri sustavna pregleda literature visoke kvalitete, Retterstøl i sur. zaključili su da nema dokaza koji bi potvrdili dobit suplementacije n-3 PUFA u trudnica i doji na neurološki razvoj i razvoj vida u djeteta. (46) Sukladno tome, analizom sistematskih pregleda i metaanaliza, Torfadottir i sur. nisu dokazali korist prehrane koja sadrži morske plodove u trudnica na neurološki i kognitivni razvoj njihove djece. (49) Razvoj središnjeg živčanog sustava složen je proces koji ovisi o međudjelovanju nasljednih i okolišnih čimbenika, uključujući prehranu. S obzirom na neusklađene rezultate

istraživanja i nedostatak jasnog zaključka, postoji potreba za daljnjim istraživanjem ove kompleksne teme.

### 5.5. Metaboličko programiranje fetusa

Rast i razvoj fetusa, kao i zdravlje u dječjoj i odrasloj dobi rezultat je međudjelovanja nasljeđa i okolišnih čimbenika. Uvjeti kojima je fetus izložen *in utero*, putem epigenetskih promjena, imaju značajan utjecaj na njegove zdravstvene ishode u odrasloj dobi. Takvo je opažanje opisano u Barkerovoj hipotezi fetalnog programiranja, prema kojoj se u fetalnom razdoblju nalazi ishodište kroničnih bolesti odrasle dobi. Bitan okolišni čimbenik koji utječe na ishod trudnoće te kasnije zdravlje djeteta i odraslog čovjeka je prehrana majke. Prekomjerna opskrba fetusa hranjivim tvarima kod pretilosti majke ili neregulirane šećerne bolesti, kao i pothranjenost fetusa zbog malnutricije majke trajno mijenjaju metabolizam fetusa i dovode do kroničnih bolesti u djetinjstvu i u odrasloj dobi. Nutritivni status tijekom intrauterinog života povezan je s razvojem brojnih metaboličkih i drugih bolesti, kao što su metabolički sindrom, hipertenzija, šećerna bolest tipa 2, dislipidemija, koronarna bolest srca, kronična bubrežna bolest, bronhalna astma, zloćudne bolesti i psihijatrijske bolesti i to depresija i shizofrenija. (9) Nedostatak nutrijenata u fetusa dovodi do preusmjerenja krvotoka za očuvanje vitalnih organa kao što je mozak i rezultira hipoksijom u ostalim tkivima i organima pa dovodi do intrauterinog zastoja u rastu i smanjene porođajne težine. Ovakav je mehanizam prisutan kod neadekvatne prehrane majke s nedostatnom opskrbom fetusa hranjivim tvarima i u slučaju disfunkcije posteljice. Pretilost trudnica dovodi do povećane razine proupalnih čimbenika u posteljici što uzrokuje vazokonstrikciju i posljedično smanjeni krvni protok fetusu pa je hipoksija, također, krajnji rezultat. (50) Brojna istraživanja na životinjama i na ljudima potvrdila su ovu poveznicu majčine prehrane i fetalnog programiranja. To je zapravo prilagodba fetusa na razne okolišne čimbenike kojima je izložen tijekom ranih faza gestacije.

Promjene nastaju na epigenetskoj razini, promjenom ekspresije gena zbog koje ostaju trajne posljedice na strukturu tijela, kardiovaskularni sustav, metabolizam i neuroendokrini sustav. (51,52,53)

Tijekom posljednjih desetljeća značajno se promijenila prehrana dok istovremeno vlada pandemija pretilosti i metaboličkih bolesti među djecom i odraslima. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 2022. godine bilo je 2,5 milijardi osoba prekomjerne tjelesne težine, a pretilih je bilo više od 890 milijuna. 37 milijuna djece mlađe od 5 godina imalo je prekomjernu tjelesnu težinu ili su bili pretili. U dobnoj skupini od 5 do 19 godina, brojka doseže više od 390 milijuna. (52,54) Promjena prehrambenih navika prema manje kvalitetnoj suvremenoj zapadnjačkoj prehrani smatra se bitnim uzrokom ovog problema. To je prehrana koja sadrži previsoke energetske vrijednosti te značajno već udio masti i ugljikohidrata od preporučenih, a prevladavaju rafinirana biljna ulja i masti koje sadrže trans-masne kiseline, zasićene masne kiseline, visok udio n-6 masnih kiselina (LA) i vrlo oskudne količine n-3 masnih kiselina (ARA, EPA, DHA). Udio masti umjesto 20 – 30 % iznosi i 28 – 42 %, prevladavaju biljna ulja te omjer n-6/n-3 umjesto preporučenih 1-4 : 1 iznosi i od 10 : 1 do 20 : 1. Ovakva prehrana djeluje proupalno, protrombotički i povezana je s pretilošću, kardiovaskularnim bolestima, upalnim bolestima crijeva, reumatskim artritismom, zloćudnim bolestima te neurodegenerativnim i psihijatrijskim poremećajima. (9,52) Dva glavna čimbenika koji mogu predodrediti pretilost i prekomjernu tjelesnu težinu potomka su majčina pothranjenost i majčina pretilost tijekom trudnoće. Mehanizam koji stoji iza toga su promjene ekspresije gena koji reguliraju energetske metabolizam, adipogenezu, glikemiju i hormone (leptin). Majčina pretilost i hipertrigliceridemija rezultiraju prekomjernim transportom masnih kiselina fetusu što povećava porođajnu težinu, dovodi do adipoznosti, povišene razine proupalnih citokina i leptina. Pretilost majke tijekom

trudnoće povezana je s brojnim patologijama trudnoće, kao što su GDM, preeklampsija, hipertenzija, krvarenje, spontani pobačaj, prijevremeni porod, carski rez i fetalna makrosomija. Nadalje, pretila djeca imaju povećan rizik razvoja šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, zloćudnih bolesti i neurorazvojnih poremećaja. Kao osnovni mehanizam kojim majčina pretilost i prehrana s visokim udjelom masti programira pretilost djeteta Harmancioglu i sur. ističu promjene u neuroendokrinoj mreži koja regulira apetit i energetske homeostazu. (52,55) Visok omjer n-6/n-3 PUFA istaknut je čimbenik koji se povezuje s razvojem pretilosti i metaboličkih poremećaja, a već spomenuta suvremena zapadnjačka prehrana značajno ga povećava. Gómez-Vilarrubla i sur. dokazali su da je povišen omjer n-6/n-3 (1 : 4) i ARA/EPA (1 : 15) u posteljici povezan s abdominalnom pretilošću i rizikom za razvoj pretilosti u djece u dobi od 6 godina. Sukladni tome su rezultati drugih istraživanja u kojima je omjer n-6/n-3 mjeren u krvi majke, krvi iz pupčane vrpce i majčinom mlijeku. (56)

#### 5.6. Uloga višestruko nezasićenih masnih kiselina u atopijskim bolestima i alergijama

Imunološki sustav dijeli se na prirođeni, u koji ubrajamo kožne i sluznične barijere, granulocite, fagocite, prirodno-bilačke stanice i upalne medijatore, te stečeni, koji se sastoji od limfocita T, limfocita B i protutijela. Funkcija imunološkog sustava je dvojaka. S jedne strane pruža zaštitu organizma od patogena (bakterija, virusa, gljiva i parazita), a s druge osigurava imunotoleranciju na bezopasne mikroorganizme kao što su komenzali i druge strane antigene iz okoliša, primjerice iz hrane. Poremećaj u razvoju imunotolerancije dovodi do autoimunskih upalnih bolesti, atopije i alergije. LCPUFA strukturne su komponente staničnih membrana imunskih stanica i prekursori su u metabolizmu eikozanoida pa su važne u razvoju i funkciji imunološkog sustava. (57)



Eikozanoidi su molekule s autokrinim djelovanjem koje djeluju u brojnim fiziološkim i patofiziološkim procesima u organizmu, a sintetizira ih većina stanica tijela iz ARA i EPA. Dodatno, DHA je prekursor rezolvina, protektina i marestina, EPA je prekursor rezolvina, a ARA lipoksina, molekula koje djeluju protuupalno. (9,57) Smatra se da eikozanoidi sintetizirani iz n-6 PUFA djeluju kao promotori upale, dok oni sintetizirani iz n-3 PUFA djeluju protuupalno. Na temelju toga proizlazi pretpostavka da prehrambene promjene i promjene ravnoteže pojedinih PUFA u organizmu trudnice mogu promijeniti imunološko programiranje fetusa i utjecati na učestalost alergija i atopije u djeteta. (58) U svijetu raste prevalencija alergija i atopije, a brz porast ne može se objasniti samo genetskim čimbenicima. Promjena prehrambenih navika prema već spomenutoj suvremenoj zapadnjačkoj kuhinji (bogata zasićenim i trans-masnim kiselinama te n-6 PUFA, a siromašna n-3 PUFA) istražuje se kao potencijalni uzrok/sudionik u ovakvom trendu. (9,59) Razvoj imunološkog sustava započinje još *in utero*, pa promjene u ravnoteži proupalnih i protuupalnih čimbenika u majke mogu predodrediti kratkoročni i dugoročni ishod u djeteta.

Pregledom istraživanja u kojima je ispitivan utjecaj suplementacije LCPUFA u trudnica na rizik razvoja alergija (alergija na hranu, atopijski dermatitis, astma i *wheezing*), promjenu imunoloških markera u krvi pupkovine i senzitivaciju, Miles i sur. zaključili su da suplementacija povoljno djeluje na rizik i težinu atopijskog dermatitisa (u 1. godini života), rizik senzitivacije na proteine jaja te kronični *wheezing* i astmu (u dobi od 3 do 5 godina). (57) Jerzyńska i sur. su na uzorku od 557 parova majki i njihove djece u Poljskoj došli do zaključka da su veće razine n-3 PUFA u trudnoći povezane s manjom učestalošću atopijskog dermatitisa i alergije na hranu u djece u dobi od 1, 2 i od 7 do 9 godina. Nasuprot tome, više razine n-6 PUFA u trudnoći bile su povezane s većom prevalencijom atopijskog dermatitisa i alergije na hranu u djece iste dobi. Viši omjer n-6/n-3 povezan je s većom prevalencijom atopijskog dermatitisa u skupini djece od 7 do 9 godina.

(58) Suprotno tome, u kohortnom istraživanju Menisk-Bout i sur. na uzorku od 4260 parova majki i njihove djece (u dobi od 10 godina) nisu dokazali da je razina majčinih PUFA tijekom trudnoće povezana s astmom, težinom astmatskih napadaja niti respiratornim alergijama. (60) Bisgaard i sur. proveli su dvostruko slijepo randomizirano kontrolirano istraživanje u kojem su dokazali da je suplementacija n-3 PUFA smanjila rizik razvoja astme u djece do 6. godine života za 30 %. Utjecaj na atopijsku i ne atopijsku astmu bio je jednak, ali mehanizam zaštitnog djelovanja drugačiji. Djeca s atopijskom astmom imala su korist od suplementacije samo ako im je majka imala rizični genotip desaturaze masnih kiselina (FADS) i niske razine DHA i EPA prije intervencije. Dodatno, nije bilo utjecaja na djecu s već razvijenom astmom. S druge strane, kod djece s neatopijskom astmom, povoljan učinak suplementacije bio je prisutan neovisno o majčinom genotipu i razini majčinih DHA i EPA. Ova razlika upućuje na postojanje dva različita mehanizma kojima se postiže zaštitno djelovanje. Uočeno je i da je broj težih infekcija (pneumonija, sindrom krupa, tonzilitis, otitis media i gastroenteritis) kao i broj febrilnih epizoda bio manji za 16 %, odnosno 7 %. Učestalost respiratornih infekcija korelira s brojem astmatskih napadaja jer su infekcije okidači egzacerbacija. (61) Sistematskim pregledom literature i metaanalizom koja je uključila epidemiološka istraživanja i randomizirana kontrolirana istraživanja, Best i sur. zaključili su da suplementacija n-3 PUFA i prehrana koja sadrži ribu tijekom trudnoće ima potencijalno zaštitni učinak na atopijske i alergijske bolesti (senzitizacija, egzem, rinokonjunktivitis, astma i *wheezing*) u djeteta. (59) Rezultati istraživanja na ovu temu nisu jednoznačni, a kao glavni problemi ističu se nedostatak usklađenosti doza prilikom suplementacije i dijagnostike alergije/atopije, zatim kratko vrijeme praćenja i nedostatak saznanja o ishodima u adolescenciji i odrasloj dobi. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi dovela do jasnog zaključka i potencijalno smanjila opterećenost populacije ovim, sve češćim bolestima. (57,59)

## 6. Prehrana u trudnoći

Prehrana u trudnoći jedan je od glavnih promjenjivih čimbenika koji predodređuju ishod trudnoće i zdravlje djeteta, a kasnije odraslog čovjeka. Potreban je adekvatan kalorijski unos temeljen na namirnicama visoke nutritivne vrijednosti kako bi se zadovoljile potrebe za energijom i tvari neophodne za razvoj ploda. Navedeno podrazumijeva uravnotežen unos svih potrebnih makronutrijenata (ugljikohidrati, masti i bjelančevine) i mikronutrijenata (vitamini i minerali). Potonji, po potrebi, mogu biti osigurani iz suplemenata. Preporučeni dobitak na tjelesnoj težini tijekom trudnoće ovisi o vrijednosti ITM-a prije trudnoće. Za žene uredne tjelesne mase (ITM između 18,5 i 24,9 kg/m<sup>2</sup>) iznosi 11,5 do 16,0 kg. Suboptimalni i prekomjerni dobitak na tjelesnoj težini tijekom trudnoće utječu na porođajnu težinu i trajanje trudnoće. U prvoj je skupini povećana učestalost prijevremenog poroda, a u drugoj fetalne makrosomije, prekomjerne tjelesne težine i pretilosti u dojenačkoj dobi i djetinjstvu. Optimalni kalorijski unos tijekom drugog i trećeg tromjesečja, u jednoplodnim trudnoćama uz uredan ITM prije trudnoće, iznosi između 2200 i 2900 kcal. To odgovara povećanju od 340 kcal dnevno u drugom i 450 kcal dnevno u trećem tromjesečju. U prvom tromjesečju nije potreban niti preporučeni dodatni kalorijski unos. (9)

Optimalna prehrana sadrži udjele pojedinih makronutrijenata u ukupnom kalorijskom unosu kako slijedi:

- a. 45 – 65 % ugljikohidrata iz voća, povrća i cjelovitih žitarica uz izbjegavanje namirnica visokog glikemijskog indeksa i ugljikohidratnih prerađevina (9)
- b. 15 – 35 % masti iz izvora bogatih nezasićenim masnim kiselinama, pri čemu n-6 PUFA trebaju činiti 5 – 10 % ukupnog kalorijskog unosa, odnosno 13 g dnevno, a n-3 PUFA 0,6 - 1,2 % ukupnog kalorijskog unosa, odnosno 1,4 g dnevno. Preporučeno je izbjegavati zasićene i trans-masne kiseline, a unos kolesterola potrebno je ograničiti na najviše 200 mg/dnevno. (62,63)

c. 10 – 15 % bjelančevina iz brojnih izvora kao što su riba, nemasno meso, meso perad, jaja, orašasti plodovi, sojini proizvodi i grahorice (9,64)

Ministarstvo poljoprivrede (engl. *The US Department of Agriculture - USDA*) i Ministarstvo zdravstva i socijalnih usluga (engl. *The US department of Health and Human services - HHS*) Sjedinjenih Američkih Država u prehranbenim smjernicama objavljenim za razdoblje između 2020. i 2025. godine ističu važnost prehrane u žena prije i za vrijeme trudnoće kao i tijekom dojenja. Preporučuju temeljiti prehranu na povrću, voću, cjelovitim žitaricama, mliječnim proizvodima, različitim izvorima bjelančevina, kao i mastima. Jelovnik pri tome treba biti raznolik i prilagođen individualnim preferencijama. Naglašena je prednost mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti ili bez masti. Kao optimalan izvor masti ističu namirnice bogate nezasićenim masnim kiselinama kao što su morski plodovi, orašasti plodovi i biljna ulja, primjerice maslinovo ulje. (64) Smjernice nordijskih i baltičkih zemalja preporučuju konzumaciju ribe i to od 300 do 450 g/tjedno, pri čemu bi udio masne i bijele ribe trebao biti podjednak. (49) Riba je izvrstan izvor bjelančevina, nezasićenih masnih kiselina, joda, selena vitamina D. (9) Masna riba, kao što su losos, sardina, haringa i skuša izvrstan su izvor EPA i DHA, čiji je ukupni preporučeni dnevni unos između 200 i 300 mg. (62,63) Potrebno je istaknuti vlakna kao posebnu skupinu nutrijenata, koja čine neprobavljivi dio hrane biljnog podrijetla, a preporučena količina u prehrani iznosi 14 g na 1000 kcal dnevno. Prehrana bogata vlaknima korisna je za sprječavanje opstipacije, uz dovoljan unos vode i prepoznata je kao zaštitni čimbenik za kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest tipa 2 i određene vrste karcinoma. (9,63)

Trans-masne kiseline najvećim dijelom nalazimo u industrijski prerađenoj hrani, a manjim dijelom u hrani prirodnog podrijetla. Prirodne trans-masne kiseline, primjerice iz mliječnih proizvoda nisu štetne za razliku od industrijskih. One nastaju djelomičnom hidrogenacijom

nezasićenih masnih kiselina i dokazano povisuju razinu LDL-a, smanjuju razinu HDL-a te povećavaju kardiovaskularni rizik. Dodatno, narušavaju fiziološki metabolizam n-3 PUFA zbog čega imaju nepovoljno djelovanje na trudnoću. Brojne smjernice preporučuju u potpunosti izbjegavati trans-masne kiseline tijekom trudnoće, a nalazimo ih u margarinu, pekarskim proizvodima, grickalicama, slatkišima, sladoledu, hrani prženoj u ulju i u tzv. “brzoj hrani”. (9,62,63,64)

Važna komponenta prehrane su i mikronutrijenti, koji su neophodni za zdravlje majke i fetusa. Preporuke Međunarodne organizacije za ginekologiju i opstetriciju (engl. *The international Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO*) za prehranu u adolescenciji, prekonceptijskom razdoblju i trudnoći naglašavaju važnost folata, vitamina B12, kolina, vitamina D, vitamina A, željeza, joda, kalcija, selena i cinka. Svim ženama reproduktivne dobi preporučena je suplementacija folnom kiselinom u dozi od 400 µg, a tijekom trudnoće u dozi od 400-600 µg. Suplementacija ostalim mikronutrijentima provodi se u slučaju manjka ili niskog unosa, a najčešće su deficijencije željeza, folata, ukoliko trudnica ne uzima folnu kiselinu, kalcija, vitamina D, vitamina B12, što je učestalo u veganki i vegeterijanki, te joda, ukoliko trudnica ne konzumira jodiranu sol i morske plodove. (63)

Meditranska prehrana prototip je zdrave prehrane, a temelji se upravo na navedenim smjericama. To je prehrana koja sadrži obilje svježeg voća, povrća, orašastih plodova, cjelovitih žitarica, mliječnih proizvoda s niskim sadržajem masti (npr. jogurt), ribe i morskih plodova. Crveno meso, slatkiši, peciva i zasićene masti konzumiraju se u malim količinama, a maslinovo ulje osnovni je izvor masti. Osim toga, bogata je mikronutrijentima, osobito vitaminima A, B, C, E, cinkom, jodom, selenom, magnezijem i folatom, pa smanjuje potrebu za suplementacijom tijekom trudnoće. Mediteranska prehrana u brojnim je istraživanjima pokazala povoljne učinke na

prevenciju kardiovaskularnih, metaboličkih i malignih bolesti kao i kognitivnih poremećaja u starosti te astmatskih oboljenja u djetinjstvu. Nadalje, uz redovitu tjelesnu aktivnost pomaže u redukciji i održavanju tjelesne težine prije i tijekom trudnoće. (9,63)

## 7. Zaključak

Promjene metabolizma lipida tijekom trudnoće očituju se fiziološkom hiperlipidemijom i osiguravaju dovoljnu količinu supstrata potrebnih fetusu za njegov rast i razvoj. Međutim, dislipidemija može dovesti do patoloških ishoda trudnoće kao što su gestacijski dijabetes melitus, fetalna makrosomija, preeklampsija i intrauterini zastoj u rastu. Tijekom trudnoće važno je posvetiti pažnju pravilnoj prehrani jer je ona jedan od glavnih promjenjivih čimbenika koji utječu na zdravstveni ishod majke i njezinog djeteta. Potrebno je osigurati uravnotežen unos ugljikohidrata, masti, bjelančevina i mikronutrijenata. Pri tome, osim količine, bitan je i njihov izvor. Masti su jedne od osnovnih makronutrijenata i moraju činiti 15-30% dnevnog kalorijskog unosa tijekom trudnoće. Najvažnije komponente masti koje trebaju prevladavati u prehrani su višestruko nezasićene masne kiseline, od kojih su posebno istaknute n-3 i n-6 masne kiseline. One sudjeluju u brojnim biološkim procesima organizma, bitne su za rast fetusa i imaju dokazan učinak na trajanje trudnoće. Imaju ulogu i u neurološkom razvoju fetusa te u razvoju atopije i alergija u djeteta. Postoji potreba za daljnjim istraživanjem navedenih učinaka, kako bi se potvrdio utjecaj i razjasnili točni mehanizmi djelovanja. Nadalje, pretilost i prekomjerna težina majke kao i prekomjeren unos masnoća tijekom trudnoće, osobito zasićenih i trans-masnih kiselina utječu na metabolizam fetusa te ga predisponiraju za razvoj pretilosti, prekomjerne težine, metaboličkih bolesti i kardiovaskularnih bolesti tijekom života. Barkerova hipoteza o utjecaju čimbenika kojima je plod izložen *in utero* na ekspresiju gena i posljedično zdravstvene ishode tijekom cijeloga života

potomka upozoravaju na značaj pravilne prehrane u trudnoći. Optimalnim modelom prehrane smatra se mediteranska prehrana koja ima brojne dokazane blagotvorne učinke na zdravlje.

## **8. Zahvala**

Zahvaljujem svojem mentoru, doc. dr. sc. Mislavu Hermanu na izdvojenom vremenu i trudu te na velikom strpljenju, pomoći i srdačnosti tijekom izrade diplomskog rada.

## 9. Literatura

1. Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development: a review. *Placenta*. 2002 Apr;23 Suppl A:S9-S19. doi:10.1053/plac.2002.0771
2. Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. Duttaroy AK, Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the feto-placental development. *Front Physiol*. 2022 Jan 20;12:787848. doi:10.3389/fphys.2021.787848



4. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep 12;15(9):16153-85. doi:10.3390/ijms150916153
5. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, i sur. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):482.e1-482.e4828. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.032
6. Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters van Lennep JE, Hutten BA. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Curr Opin Lipidol*. 2024;35(3):133-40. doi:10.1097/MOL.0000000000000927
7. Innis S. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev*. 2008 Dec;83(12):761-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004.
8. Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy*. 2012 Dec 10;2012:2012:179827. doi:10.1155/2012/179827
9. Herman M. Utjecaj prehrane na sadržaj lipida u tkivu posteljice i krvi trudnice i fetusa [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021.
10. Castillo-Castrejon M, Powell TL. Corrigendum: Placental nutrient transport in gestational diabetic pregnancies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 28;10:5. doi:10.3389/fendo.2019.00005
11. Meher A, Randhir K, Mehendale S, Wagh G, Joshi S. Maternal fatty acids and their association with birth outcome: a prospective study. *PLoS One*. 2016 Jan 27;11(1):e0147359. doi:10.1371/journal.pone.0147359

12. Siemers KM, Baack ML. The importance of placental lipid metabolism across gestation in obese and non-obese pregnancies. *Clin Sci (Lond)*. 2023 Jan 3; 137(1):31-4. doi:10.1042/CS20220657
13. Wild R, Feingold KR. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels. *Endotext* [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000-. [ažurirano 2023 Mar 3; pristupljeno 2024 Jun 7]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498654/>
14. Woollett LA, Shah AS. Fetal and neonatal sterol metabolism. *Endotext* [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [ažurirano 2023 Mar 25; pristupljeno 2024 Jun 03]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395580/>
15. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). [Internet] Metabolic syndrome: what is metabolic syndrome? [pristupljeno 2024 Jun 6] Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome>
16. Jiang S, Jiang J, Xu H, i sur. Maternal dyslipidemia during pregnancy may increase the risk of preterm birth: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(1):9-15. doi:10.1016/j.tjog.2016.07.012
17. Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecologia et perinatologia* [Internet]. 2010;19(2):86-9. [pristupljeno 2024 Jun 6] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/68422>
18. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):654.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.04.006.

19. Habibi N, Mousa A, Tay CT, i sur. Maternal metabolic factors and the association with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(5): e3532. doi:10.1002/dmrr.3532
20. Jung E, Romero R, Yeo L, i sur. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S): S844-S866. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.1356
21. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(4):346-358. doi:10.1093/aje/kwu145
22. Mahindra MP, Sampurna MTA, Mahindra MP, Sutowo Putri AM. Maternal lipid levels in pregnant women without complications in developing risk of large for gestational age newborns: a study of meta-analysis. *F1000Res.* 2020 Oct 8; 9:1213. doi:10.12688/f1000research.26072.2
23. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 1):776-80. doi:10.1016/s0029-7844(01)01328-x
24. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, i sur. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2005;22(1):21-25. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01336.x
25. Wang Y, Chen Z, Zhang F. Association between maternal lipid levels during pregnancy and delivery of small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022 Oct 6;10:934505. doi:10.3389/fped.2022.934505

26. Kramer MS, Kahn SR, Dahhou M, et al. Maternal lipids and small for gestational age birth at term. *J Pediatr.* 2013;163(4):983-988. doi:10.1016/j.jpeds.2013.05.014
27. Sattaar N, Ian A. Greer, Peter J. Galloway, Chris J. Packard, James Shepherd, Theresa Kelly, Alan Mathers, Lipid and Lipoprotein Concentrations in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction, *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan 1;84(1):128–30. doi.org/10.1210/jcem.84.1.5419
28. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnology Journal.* 2006; 1(4), 420–39. doi:10.1002/biot.200600012
29. Aparicio E, Martín-Grau C, Bedmar C, et al. Maternal Factors Associated with Levels of Fatty Acids, Specifically n-3 PUFA during Pregnancy: ECLIPSES Study. *Nutrients.* 2021;13(2):317. Published 2021 Jan 22. doi:10.3390/nu13020317
30. Gibson RA, Muhlhausler B, Makrides M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Matern Child Nutr.* 2011;7 Suppl 2(Suppl 2):17-26. doi:10.1111/j.1740-8709.2011.00299.x
31. Sherzai D, Moness R, Sherzai S, Sherzai A. A Systematic Review of Omega-3 Fatty Acid Consumption and Cognitive Outcomes in Neurodevelopment. *Am J Lifestyle Med.* 2022;17(5):649-685. Published 2022 Nov 16. doi:10.1177/15598276221116052
32. Wilson, N. A., Mantzioris, E., Middleton, P. T., & Muhlhausler, B. S. (2019). *Gestational age and maternal status of DHA and other polyunsaturated fatty acids in pregnancy: A systematic review. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 144, 16–31.* doi:10.1016/j.plefa.2019.04.006

33. Martín-Grau C, Deulofeu R, Serrat Orus N, Arija V, On Behalf Of The Eclipses Study Group. Trimester-Specific Reference Ranges for Saturated, Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids in Serum of Pregnant Women: a cohort study from the ECLIPSES Group. *Nutrients*. 2021 Nov 12;13(11):4037. doi:10.3390/nu13114037
34. Aparicio E, Martín-Grau C, Hernández-Martinez C, Voltas N, Canals J, Arija V. Changes in fatty acid levels (saturated, monounsaturated and polyunsaturated) during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Nov 17;21(1):778. doi:10.1186/s12884-021-04251-0
35. Duttaroy AK, Basak S. Maternal dietary fatty acids and their roles in human placental development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;155:102080. doi:10.1016/j.plefa.2020.102080
36. Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G. Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr*. 1995;74(1):55-68. doi:10.1079/bjn19950106
37. Abdelmagid SA, Clarke SE, Nielsen DE, Badawi A, El-Sohemy A, Mutch DM, i sur. Comprehensive profiling of plasma fatty acid concentrations in young healthy Canadian adults. *PLoS One*. 2015 Feb 12;10(2):e0116195. doi: 10.1371/journal.pone.0116195. Erratum u: *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0128167. doi: 10.1371/journal.pone.0128167.
38. McNaughton SA, Hughes MC, Marks GC. Validation of a FFQ to estimate the intake of PUFA using plasma phospholipid fatty acids and weighed foods records. *Br J Nutr*. 2007;97(3):561-8. doi:10.1017/S0007114507381385
39. Pinto TJ, Farias DR, Rebelo F, Lepsch J, Vaz JS, Moreira JD, i sur. Lower inter-partum interval and unhealthy life-style factors are inversely associated with n-3 essential fatty

- acids changes during pregnancy: a prospective cohort with Brazilian women. PLoS One. 2015 Mar 30;10(3):e0121151. doi:10.1371/journal.pone.0121151
40. Wakabayashi N, Haruna M, Yonezawa K, Sasagawa E, Usui Y, Ohori R, i sur. Association of serum docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid levels with dietary intakes and supplement use during pregnancy: a prospective observational study. J Nutr Sci. 2023 Dec 14;12:e125. doi:10.1017/jns.2023.105
41. Aparicio E, Martín-Grau C, Bedmar C, Serrat Orus NS, Basora J, Arija V; The Eclipses Study Group. Maternal Factors Associated with Levels of Fatty Acids, Specifically n-3 PUFA during Pregnancy: ECLIPSES Study. Nutrients. 2021 Jan 22;13(2):317. doi:10.3390/nu13020317
42. Basak S, Rahul M, Asim KD. Maternal docosahexaenoic acid status during pregnancy and its impact on infant neurodevelopment. Nutrients. 2020. 12(12): 3615. [doi.org/10.3390/nu12123615](https://doi.org/10.3390/nu12123615)
43. World health organization. [internet] Preterm birth. 2023 May 10. [pristupljeno 16.06.2024] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
44. Yelland LN, Sullivan TR, Gibson RA, Simmonds LA, Thakkar SK, Huang F, i sur. Identifying women who may benefit from higher dose omega-3 supplementation during pregnancy to reduce their risk of prematurity: exploratory analyses from the ORIP trial. BMJ Open. 2023 Apr 17;13(4):e070220. doi:10.1136/bmjopen-2022-070220
45. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi:10.1002/14651858.CD003402.pub3

46. Retterstøl K, Rosqvist F. Fat and fatty acids - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024 Jan 12;68:10.29219/fnr.v68.9980. doi:10.29219/fnr.v68.9980
47. Shahabi B, Hernández-Martínez C, Voltas N, Canals J, Arija V. The maternal omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid concentration in early pregnancy and infant neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients.* 2024 Feb 28;16(5):687. doi:10.3390/nu16050687
48. Sherzai D, Moness R, Sherzai S, Sherzai A. A systematic review of omega-3 fatty acid consumption and cognitive outcomes in neurodevelopment. *Am J Lifestyle Med.* 2022 Nov 16;17(5):649-685. doi:10.1177/15598276221116052
49. Torfadottir JE, Ulven SM. Fish - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2024 Mar 5;68:10.29219/fnr.v68.10485. doi:10.29219/fnr.v68.10485
50. Ryznar RJ, Phibbs L, Van Winkle LJ. Epigenetic modifications at the center of the Barker hypothesis and their transgenerational implications. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 2;18(23):12728. doi:10.3390/ijerph182312728
51. Mennitti LV, Oliveira JL, Morais CA, i sur. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. *J Nutr Biochem.* 2015;26(2):99-111. doi:10.1016/j.jnutbio.2014.10.001
52. Innis SM. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr.* 2011;7 Suppl 2(Suppl 2):112-23. doi:10.1111/j.1740-8709.2011.00318.x

53. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, Diaz-Castro J. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy: a narrative review. *Nutrients*. 2020 Dec 20;12(12):3900. doi:10.3390/nu12123900
54. World health organization. [internet] Obesity and overweight. 2024. [Pristupljeno 10.06.2024.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
55. Harmancioğlu B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet*. 2023 May 11;14:1158089. doi:10.3389/fgene.2023.1158089
56. Gómez-Vilarrubla A, Mas-Parés B, Carreras-Badosa G, Jové M, Berdún R, Bonmatí-Santané A, i sur. Placental AA/EPA ratio is associated with obesity risk parameters in the offspring at 6 years of age. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 13;24(12):10087. doi:10.3390/ijms241210087
57. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: a narrative review. *Nutrients*. 2021 Jan 16;13(1):247. doi:10.3390/nu13010247
58. Jerzyńska A, Polańska A, Trafalska E, Jankowska A, Podlecka D, Brzozowska A. Prenatal polyunsaturated fatty acids and atopic dermatitis and food allergy in children from Polish Mother and Child Cohort study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2023;36(3):428-36. doi:10.13075/ijomeh.1896.02222
59. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and



- meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):128-143. doi:10.3945/ajcn.115.111104
60. Mensink-Bout SM, Voortman T, Dervishaj M, i sur. Associations of Plasma Fatty Acid Patterns during Pregnancy with Respiratory and Allergy Outcomes at School Age. *Nutrients*. 2020 Oct 7;12(10):3057. doi:10.3390/nu12103057
61. Bisgaard H, Mikkelsen M, Rasmussen MA, Sevelsted A, Schoos AM, Brustad N, i sur. Atopic and non-atopic effects of fish oil supplementation during pregnancy. *Thorax*. 2023;78(12):1168-74. doi:10.1136/thorax-2022-219725
62. Patro-Golab B, Zalewski BM, Kammermeier M, Schwingshackl L, Koletzko B; IUNS Task Force on Dietary Fat Quality. Current guidelines on fat intake in pregnant and lactating women, infants, children, and adolescents: a scoping review. *Ann Nutr Metab*. 2024;80(1):1-20. doi:10.1159/000535527
63. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, i sur. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 4:S213-S253. doi:10.1016/S0020-7292(15)30034-5
64. Snetselaar LG, de Jesus JM, DeSilva DM, Stoody EE. Dietary guidelines for Americans, 2020-2025: understanding the scientific process, guidelines, and key recommendations. *Nutr Today*. 2021;56(6):287-95. doi:10.1097/NT.0000000000000512

## **10. Životopis**

Rođena sam 11. srpnja 1999. u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Pavleka Miškine i X. gimnaziju 'Ivan Supek' na dvojezičnom programu (hrvatskom i engleskom jeziku) u Zagrebu. Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator iz Kliničke propedeutike i vršnjački edukator u CroMSIC-ovom projektu 'Pogled u sebe'. Rujan 2023. godine provela sam na studentskoj praksi na odjelu Urologije na klinici 'Main-Kinzig-Kliniken' u Njemačkoj. Sudjelovala sam u organizaciji studentskog Simpozija o policističnim jajnicima i endometriozi koji se održao u ožujku 2024. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh na petoj godini studija.