Utjecaj glikemije i lipidemije dijabetičnih trudnica na metabolizam ugljikohidrata i lipida fetusa

Berberović, Edina

Doctoral thesis / Disertacija

2013

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:035957

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-19**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Središnja medicinska knjižnica

Berberović, Edina (2013) ***Utjecaj glikemije i lipidemije dijabetičnih trudnica na metabolizam ugljikohidrata i lipida fetusa.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1879

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Edina Berberović, dr.med.

Utjecaj glikemije i lipidemije dijabetičnih trudnica na metabolizam ugljikohidrata i lipida fetusa

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Edina Berberović, dr.med.

Utjecaj glikemije i lipidemije dijabetičnih trudnica na metabolizam ugljikohidrata i lipida fetusa

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena u Referentnom centru za dijabetes u trudnoći Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH, Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb, a drugim dijelom pod stručnim nadzorom prof.dr.sc. Ivančice Delaš u Zavodu za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu projekta „Metaboličke i endokrine promjene u dijabetičnih trudnica" Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa br. 108-1080401-0386.

Voditelj rada je prof. dr. sc. Josip Đelmiš iz Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Josipu Đelmišu na nesebičnoj pomoći i velikom trudu koja je bila potrebna da se provede ovo istraživanje. Hvala na stručnim savjetima prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se svim djelatnicima Zavoda za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, posebno prof.dr.sc. Ivančici Delaš za stručno mentorstvo, savjete, poticaje, te nesebičan trud i pomoć pri biokemijskoj obradi uzoraka, te susretljivosti koja se danas rijetko susreće.

Veliko hvala mojoj kolegici Marini Horvatiček, dipl.ing. biologije na pomoći, moralnoj podršci i trudu u izradi laboratorijskih nalaza.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji za stalni poticaj, strpljenje i podršku koju su mi pružali tijekom izrade ovog rada.

Rad posvećujem svojim roditeljima

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. METABOLIZAM U TRUDNICA S TIPOM 1 ŠEĆERNE BOLESTI 2
1.2. RAST FETUSA U DIJABETIČNOJ TRUDNOĆI 3
1.2.1. Fetalna makrosomija 3
1.2.1.1. Praćenje i nadzor fetusa 5
1.3. POSTELJICA DIJABETIČNIH TRUDNICA 8
1.3.1. Transport i metabolizam posteljice 8
1.3.1.1. Kisik i željezo 8
1.3.1.2.Ugljikohidrati,glukoza 8
1.3.1.3.Lipidi, steroidi 10
1.3.1.4. Aminokiseline, polipeptidi, proteini 11
1.3.1.5. Nukleotidi 13
1.4. POSTELJICA I DIJABETES 13
1.5. TRANSPORT LIPIDA KROZ POSTELJICU 16
1.6. TRANSPORT MASNIH KISELINA KROZ POSTELJICU 18
1.7. KARBOKSILNE KISELINE 20
1.7.1.Omega-3 i omega-6 masne kiseline 22
1.7.2.Lipidi stanične membrane 22
1.7.3. Eikosanoidi 23
1.8. METABOLIZAM LIPIDA / MASNE KISELINE 25
1.8.1. Kratkotrajno noćno gladovanje 26
1.8.2. Tjelesna aktivnost 27
1.8.3. Ingestija glukoze 28
1.8.4. Ingestija bjelančevina 29
1.8.5. Ingestija masnoća 29
1.8.6. Utjecaj spola na homeostazu glikemije 30
1.9METABOLIČKE PROMJENE U ZDRAVIH I DIJABETIČNIH TRUDNICA 30
1.9.1. Manjak inzulina u šećernoj bolesti 32
1.9.2. Izlučivanje inzulina 32
1.10. POSTAPSORPCIJSKO STANJE 33
2. ADIPOKINI 35

2.1. Leptin 35
2.2. Adiponektin 37
2.3. Inzulin i C peptid 39
2.4. Utjecaj debljine na porast inzulinske rezistencije 40
2.4.1. Pojačana lipoliza 40
2.4.2. Smanjeni protok krvi kroz mišiće 41
2.4.3. Učinci posredovani adipokinima 41
2.4.4. Adipokini u trudnoći 42
2.4.4.1. Leptin 42
2.4.4.2. Adiponektin 43
3. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA 44
4. CILJ ISTRAŽIVANJA 45
4.1. ISPITANICE I NAČIN ISTRAŽIVANJA 45
4.2. LABORATORIJSKE METODE 46
4.2.1. Određivanje GUK-a referentnom metodom s heksokinazom 47
4.2.2. Određivanje HbA1C s turbidimetrijskom inhibicijskom imunoanalizom 47
4.2.3. ELISA 47
4.4. METODE ISTRAŽIVANJA 48
4.4.1. Određivanje razine glukoze 48
4.4.2. Određivanje HbA_{1C} 48
4.4.3. Određivanje razine inzulina 48
4.4.4. Određivanje razine C-peptida 49
4.4.5. Određivanje razine leptina 49
4.4.6. Određivanje razine adiponektina 50
4.4.7. Ekstrakcija masnih kiselina 50
4.5. KEMIKALIJE 53
4.6. STATISTIČKA ANALIZA 53
5. REZULTATI 54
6. RASPRAVA 93
6.1. Leptin, inzulin i C peptid i fetalna makrosomija 93
6.2. Adiponektin i fetalna makrosomija 95
6.3. HbA_{1C} i fetalna makrosomija 97
6.4. Glukoza i fetalna makrosomija 97
6.5. Masne kiseline i fetalna makrosomija 99

7. ZAKLJUČAK 108
8. SAŽETAK 111
9. SUMMARY 112
10. LITERATURA 113
11. ŽIVOTOPIS 144

Popis korištenih kratica:

AA	arahidonska 20:4 masna kiselina (engl. Arachidonic acid)
Acetil-ko-A	acetil koenzim A
Acil-ko-A	acil koenzim A
ACTH	adrenokortikotropni hormon
Adipo R	receptor za adiponektin
ADP	adenozin difosfat
ALA	alfa linolenska kiselina C 18:3 n-3 (engl. *α-linolenic acid, ALA*)
ATP	adenozin trifosfat
AUM	umbilikalna arterija
BCAA	dugolančane aminokiseline (engl. *Branched chain amino acids*)
BMI	Indeks tjelesne mase, body mass index
C	kolesterol
CE	kolesterolester (engl. *Cholesterolester*)
CE-LC-PUFA	kolesterol-esteri dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline (engl. *Cholesterolesters long chain polyunsaturated fatty acids*)
C-FABP	kardijalni transportni protein masnih kiselina
Δ	Delta
DGLA	Dihomo- γ –linolenska masna kiselina
DHA	dokosaheksaenska 22:6 masna kiselina (engl. *Docosahexaenoic acid*)
DKA	dijabetična ketoacidoza (engl. *Diabetic ketoacidosis*)
DNK	deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic acid DNA*)
EC	esterificirani kolesterol (engl. *esterified cholesterol*)
EFA	esencijalne masne kiseline (engl. *Essential fatty acids*)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EPA	eikosapentaenska 20:5 m.k. (engl. *Eicosapentaenoic acid*)
MS (FA)	masne kiseline (engl. *Fatty acids*)
FABP	citoplazmatski transportni protein masnih kiselina (engl. *Fatty acid binding protein*)
$FABP_{pm}$	membranski transportni protein masnih kiselina (engl. *Plasma membrane fatty acid binding protein*)
FAME	metilni esteri masnih kiselina (engl. *Fatty acid methyl ester*)
FAT	translokaza-transportni protein masnih kiselina (engl. *Fatty acid translocase*)
FATP	transportni protein masnih kiselina (engl. *Fatty acid transporter protein*)
SMK (FFA)	slobodne masne kiseline (engl. *Free fatty acids*)
FID	elektronski ionizantni detektor (engl. *Flame ionisation detector*)
GC	plinska kromatografija (engl. *Gas chromatography*)
GUK	glukoza u krvi
GLA	γ-linolenska 18:3 masna kiselina
GLUT	transporter glukoze (engl. *Glucose transporter*)
HbA_1c	glikozilirani hemoglobin A_1c
Hb	Hemoglobin
hCG	humani korionski gonadotropin
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. *High density lipoprotein*)
HHS	stanje hiperosmolarne hiperglikemije (engl. *Hyperosmolar hyperglycemic state*)
HLA antigen	humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen HLA*)

HPL	humani placentarni laktogen
HPLC	tekućinska kromatografija (engl. *High performance liquid chromatography*)
IgA	imunoglobulin A
IGF	inzulinu sličan hormon rasta
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
IL-1	interleukin 1
IQ	kvocijent inteligencije (engl. *intelligence quotient*)
IUGR	intrauterini zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth retardation*)
LA	linolna 18:2 n-6 masna kiselina (engl. *Linoleic acid*)
LCAT	lecitin-kolesterol aciltransferaza (engl. *Lechitin-cholesterol acyltransferase*)
LC-PUFA	dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline (engl. *Long chain polyunsaturated fatty acids*)
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. *Low density lipoprotein*)
L-FABP	jetreni transportni protein masnih kiselina
LGA	za dob velike djece (engl. *Large for gestational age*)
LPL	lipoproteinska lipaza
m-RNA	glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger-RNA*)
Na^+	Natrij
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfataza (engl. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)
NEFA	neesterificirane masne kiseline (engl. *Nonesterified fatty acids*)
NF-kB	nuklearni transkripcijski faktor
NO-sintetaza	dušik oksid-sintetaza
NOX	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat-oksidaza (engl. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*)
OBR	obese receptor
OB-RL	full- length obese receptor
OB-RS	short- length obese receptor
oGTT	oralni glukoza tolerans test
$ONOO^-$	anion peroksinitrata
PC	Fosfatidilkolin
PE	Fosfatidiletanolamin
$pFABP_{pm}$	posebna izoforma membranskog transportnog proteinskog nosača masnih kiselina
PGE2	prostaglandin E2
PGF2α	prostaglandin F2-alfa
PHOX	fagocitna oksidaza (engl. *Phagocytic oxidase*)
PI	Fosfatidilinozitol
PS	Fosfatidilserin
PUFA	nezasićene masne kiseline (engl. *polyunsaturated fatty acid*)
R-COOH	opća formula karboksilnih kiselina
RCZDT	Referentni centar za dijabetes u trudnoći
RDS	respiratorni distres poremećaj (engl. *Respiratory distress syndrome*)
VLDL	lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *Very low density lipoprotein*
TAG	triacilglicerol (stariji naziv triglicerid)
TLC	tankoslojna kromatografija (engl. *Thin Layer Chromatography*)
TNF-α	tumor necrosis factor
TSH	tireotropin, hormon adenohipofize koji regulira rad štitnjače

TXA2	Tromboksan A2
TXB2	Tromboksan B2
VUM	umbilikalna vena

1. UVOD

Šećerna bolest je od uvijek bila aktivno područje znanstvenog istraživanja za brojne specijaliste i istraživače. Široko područje znanstvenog rada obuhvaća još uvijek nedovoljno istraženo područje svih patogenetskih mehanizama ove bolesti. Široka rasprostranjenost ove bolesti i sve veća učestalost s potencijalno mogućim brojnim komplikacijama tijekom trudnoće zahtijeva interdisciplinarni pristup s više različitih specijalnosti; od dijagnostičko laboratorijske obrade, kliničkog nadzora, do same terapije osnovne bolesti. Progresivan istraživački razvoj bazične znanosti posljednjih godina u području genetike i molekularne biologije donosi nove spoznaje o šećernoj bolesti. Metaboličke promjene i oscilacije glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti vrlo su složene zbog znakovitih promjena hormonske ravnoteže i nastanka novog glukoznog, feto-placentarnog „shunta“ glukoze (1).

Metabolizam ugljikohidrata vrlo je složen i još uvijek nedovoljno istražen. Glukoza prolazi kroz posteljicu mehanizmom olakšane difuzije. Čini se sigurnim da tijekom trudnoće postoji promijenjen odgovor organizma na opterećenje glukozom, naročito u kasnoj trudnoći. Početkom trudnoće inzulin uobičajeno smanjuje koncentraciju glukoze u krvi, a tijekom uznapredovale trudnoće stvorena povećana količina inzulina ima ograničen učinak na koncentraciju glukoze u krvi, zbog razvoja inzulinske rezistencije koja je sve izraženija, usporedno s rastom feto-placentne jedinice i razine hormona posteljice (humanog placentarnog laktogena, progesterona, kortizola i dr. hormona) (2). Navedeni hormoni posteljice usporavaju inzulinsko djelovanje, što je zapaženo čak i izvan trudnoće (2). S postupnim razvojem trudnoće u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti raste i učestalost mogućeg pogoršanja osnovne bolesti s posljedičnim promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, aminokiselina i lipida. Nakon jela zbog antilipolitičnog djelovanja inzulina ne oslobađaju se masne kiseline iz masnog tkiva, ali su razine slobodnih masnih kiselina više nego izvan trudnoće. Stimulacija lipolize nastaje nakon 3 do 4 sata od uzimanja hrane zbog pada razine inzulina pa dolazi do znakovitog porasta razine slobodnih masnih kiselina u krvi majke. Porast triacilglicerola iznosi 1,5 do 2 puta tijekom trećeg tromjesečja u odnosu na vrijednosti triacilglicerola prije trudnoće (3). Takav znakoviti porast triacilglicerola nastaje zbog povećanog stvaranja triacilglicerola u jetrenom parenhimu majke, povećanog i sve većeg unosa hrane u trudnoći i smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL) (3). Nasuprot porastu koncentracije glukoze i slobodnih masnih kiselina većina aminokiselina se tijekom trudnoće smanjuje, kako nakon obroka tako i natašte, a što je posljedica hiperinzulinemije u majke (4, 5, 6). Način na koji djeluje poremećaj metabolizma ugljikohidrata u takvih trudnica

je većim dijelom dobro istražen, međutim kako se on odražava na intermedijarni metabolizam, metabolizam lipida u takvih trudnica još uvijek ostaje nepoznat.

1.1. METABOLIZAM U TRUDNICA S TIPOM 1 ŠEĆERNE BOLESTI

U trudnoći je poznata lokalna inhibicija inzulinskog djelovanja na razini stanice zbog djelovanja antagonista inzulina. Adaptacija na inzulinsku rezistenciju se može objasniti potrebom fetusa za glukozom (7, 8). Naime nakon jela u zdravih trudnica zbog djelovanja inzulinske rezistencije dolazi do porasta razine glukoze u krvi majke što omogućuje veći prijelaz glukoze od majke k fetusu. Zbog relativnog ili apsolutnog manjka inzulina u dijabetičnim trudnoćama dolazi do metaboličkih poremećaja u fetoplacentnoj jedinici. Koncentracije glukoze, masnih kiselina, ketona, triacilglicerola, kao i nekih aminokiselina se povisuju u cirkulaciji trudnice. Takve promjene mogu dovesti do poremećaja rasta i razvoja embrija, a kasnije fetusa. Primjerena odnosno dobra regulacija glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti može djelovati preventivno te smanjiti učestalost komplikacija, koje prate takvo stanje (7, 8). Trudnice s tipom 1 šećerne bolesti nemaju endogenog inzulina zbog čega im je potrebno inzulin radi regulacije glikemije i sprječavanja ketoacidoze (9). Izvan trudnoće u takvih žena postoji normalna osjetljivost na inzulin, dok se u trudnoći zbog postupnog razvoja inzulinske rezistencije mora postupno povećavati doza inzulina, te na taj način zadovoljiti povećane potrebe za inzulinom. Dobrom regulacijom glikemije intenziviranom inzulinskom terapijom smanjit će se razina ketonskih tijela, razina slobodnih masnih kiselina, triacilglicerola i aminokiselina. Ako se u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti stimulira katabolizam masti doći će do brzog nastanka ketoacidoze. Međutim stanje ketoacidoze može se javiti i u stanjima loše reguliranog oblika šećerne bolesti. U takvim stanjima potrebna je infuzija tekućine s intravenskim davanjem inzulina i korekcijom elektrolitskog disbalansa, jer je u takvim okolnostima visok perinatalni mortalitet (10). Istovremeno treba naglasiti da program intenzivirane regulacije glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti može često rezultirati nastankom hipoglikemije zbog čega je nužna edukacija trudnica. Loše regulirane trudnice nemaju dovoljne količine inzulina za primjeren metabolizam fetusa i posteljice, te može doći do oštećenja rasta embrija i kasnije fetusa, ali i do pogoršanja sekundarnih komplikacija osnovne bolesti. Metaboličke potrebe fetusa određuju majčin metabolizam u trudnoći. Nakon jela dolazi do pohranjivanja energije, a za vrijeme gladovanja dolazi do brzog oslobađanja energije minimalnom razgradnjom proteina. Metaboličke promjene nastaju

zbog djelovanja hormona posteljice (11). Najvažnije metaboličke promjene u trudnoći su nastanak progresivne inzulinske rezistencije, ubrzan katabolizam masti i hipoglikemije za vrijeme gladovanja. Tijekom ranog fetalnog razvoja genom fetusa određuje brzinu fetalnog rasta, dok je u fazi uznapredovale trudnoće uključeno više čimbenika, kao što su čimbenici okoliša, hormoni i nutritivni čimbenici.

1.2. RAST FETUSA U DIJABETIČNOJ TRUDNOĆI

1.2.1. Fetalna makrosomija

Fetalni je rast složen proces koji uključuje međudjelovanje majke, posteljice i fetusa. Porođajna težina je rezultat genetskog potencijala, raspoloživih hranjivih tvari (količine glukoze, lipida, aminokiselina), endokrinog statusa majke i fetusa. Sve to određuje intenzitet rasta fetusa intrauterino. Iako razdoblje embrionalnoga rasta karakterizira intenzivna stanična proliferacija, ipak će najveći dio težine fetus dobiti u drugoj polovici trudnoće, kada je ujedno i intrauterini rast fetusa praćen značajnijim nakupljanjem masnoga tkiva (12).

Pedersenova hipoteza objašnjava pojačan rast fetusa u dijabetičnoj trudnoći. Kako se glukoza prenosi kroz posteljicu olakšanom difuzijom, ekscesivni prijenos dovodi do fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije ß-stanica fetalnog pankreasa što stvara fetalnu hiperinzulinemiju. Fetalna hiperglikemija i hiperinzulinemija dovode do pojačanog deponiranja fetalnih triacilglicerola zbog pojačane lipogeneze, što dovodi do hipertrofije i hiperplazije fetalnih stanica, odnosno prekomjernog fetalnog rasta. Također hiperglikemija uzrokuje kronične promjene transporta kisika i fetalnog metabolizma koje mogu biti uzrok iznenadne fetalne smrti (12). U ß-stanicama Langerhansovih otočića pankreasa iz intracelularnog preproinzulina odvaja se u Golgijevu aparatu inzulin i C-peptid te se izlučuju u krvotok. Utjecaj na sekreciju inzulina ima prvenstveno glukoza, ali isto tako i koncentracija kalija, kalcija, sekretina, sulfonil ureje, pojedine aminokiseline, slobodne masne kiseline, gastrointestinalni hormoni i simpatička aktivnost.

Inzulin djeluje tako da omogućuje sintezu glukagona i proteina u jetri i mišićima, a potrošnju glukoze u mišićima i masnom tkivu. Osim u jetri i masnom tkivu inzulinski receptori postoje i u posteljici. Za učinkovito djelovanje inzulina dovoljna je aktivnost svega 2-10% inzulinskih receptora na staničnoj membrani za koje se inzulin veže i uzrokuje posljedično intracelularno djelovanje. Veći se dio cirkulirajućeg inzulina razgrađuje u jetri, a potom izlučuje glomerularnom cirkulacijom. S obzirom da posteljica ne dopušta prijelaz inzulina od fetusa k majci, kao što je već navedeno, velika se količina majčine glukoze

metabolizira u fetusu dovodeći do njegovog prekomjernog rasta. Javlja se povećana lipogeneza, visceromegalija i tipični kušingoidni izgled novorođenčeta. Dokazano je da su u makrosomne djece značajno više vrijednosti fetalnog inzulina u odnosu na eutrofičnu djecu. Najvažniji izvor energije za fetus je glukoza, a inzulin je najvažniji hormon rasta tkiva, kao i inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1). I inzulin i IGF-1 pozitivno koreliraju s fetalnim rastom, a što dalje trudnoća odmiče njihov je utjecaj na fetalni rast izraženiji (13, 14). U zadnjem tromjesečju u dijabetičnih trudnica započinju značajne promjene u metabolizmu majčinih proteina i aminokiselina. Dolazi do daljnjeg pada inzulinske osjetljivosti, što ujedno ubrzava i razvoj hipertriacilglicerolemije. Navedene promjene u majčinom metabolizmu posljedično utječu i na promjene fetalnog rasta (15). Dnevne su potrebe za glukozom oko 11 g glukoze po kilogramu tjelesne težine fetusa, uz iste potrebe za glukozom još za posteljicu i maternicu. Prosječna vrijednost glukoze u umbilikalnoj veni fetusa iz dijabetične trudnoće je za 1,2 mmol/L veća od vrijednosti u eutrofičnog fetusa iz normalne trudnoće. Razlika u vrijednosti glukoze između umbilikalne vene i umbilikalne arterije značajno je veća u dijabetičnoj trudnoći i ukazuje na povećanu utilizaciju glukoze u fetusa i autonomnom metabolizmu glukoze u terminskoj dijabetičnoj trudnoći (16). Kronična hiperinzulinemija u fetusa iz dijabetičnih trudnoća dovodi do povećanja ukupne tjelesne mase ali i uz umjereno povećanje duljine tijela i selektivnu organomegaliju. Te promjene nastaju kao rezultat hipertrofije tkiva osjetljivih na inzulin, a potkožno tkivo, jetra, pluća, slezena, nadbubrežna žlijezda, skeletna muskulatura, timus i pankreas ujedno i hiperplaziraju. Takvo novorođenče nije samo veliko, već je i disproporcionalno; velikog trupa i širokih ramena u odnosu na veličinu glavice (manji omjer opsega glavice i širine ramena), većeg promjera ekstremiteta, veće debljine kožnog nabora i većih proporcija masti u ukupnoj težini (17).

Makrosomno novorođenče definiramo kao novorođenče čija je porođajna težina iznad 4000 g u terminu. Dijete je veliko za dob (LGA - Large for Gestational Age) kada je njegova tjelesna težina iznad 90. centile rasta za određenu gestacijsku dob ili težine koja je dvije standardne devijacije iznad medijana porođajne težine određene populacije. Neki autori makrosomnu novorođenčad definiraju i kao novorođenčad >4500 g u terminu, odnosno >95. centile za dob (18-20).

Usprkos uskoj povezanosti hiperglikemije i makrosomije, najčešći uzrok makrosomije je ipak unutarnji potencijal rasta, a odnosi se na normalne, velike fetuse, proporcionalnog i linearnog i cirkumferentnog rasta, bez rizika za asfiksiju, ali naravno s rizikom porođajne traume.

Smatra se da poremećaj metabolizma glukoze uključuje 35-40% fetalnih makrosomija, te je u tom slučaju u pravilu povećana linearna i cirkumferentna stopa rasta, uz nenormalne depozite masti, disproporciju, te povećan rizik za intrauterinu smrt i porođajnu traumu (21). Fetalna organomegalija je najvećim dijelom posljedica hiperplazije, a ne hipertrofije stanica. Količina masti i glikogena je neznatno veća, a stanice i veličina organela ne razlikuju se od normalnih. Omjer proteina, RNK i DNK na masu jetre i skeletne muskulature nije promijenjen, kao niti omjer proteina i DNK. Povišena aktivnost sinteze masnih kiselina i triacilglicerola u stanicama jetre odgovorna je za 50-60% supkutanog, perinefritičnog i torakalnog deponiranja masti. U slučaju hiperinzulinemije, bez adekvatne hiperglikemije, tkiva će davati sliku stanične proliferacije (22).

1.2.1.1. Praćenje i nadzor fetusa

Ovisno o stupnju ugroženosti fetusa treba pojačati nadzor dijabetičnih trudnica od 30.-34. tjedna trudnoće pa do porođaja. Standardni oGTT s vrijednostima glukoze od 7,8 mmol/L nakon dvosatnog opterećena sa 75 g glukoze, preporučen od Svjetske zdravstvene organizacije, najbolji je test za predviđanje fetalne makrosomije kod zdravih trudnica. Sličnu osjetljivost i specifičnost ima oGTT sat vremena nakon opterećenja sa 50 g glukoze. Za razliku od ova dva, oGTT sa 100 g glukoze ima manju osjetljivost, ali veću specifičnost i prediktivnu vrijednost (23). Prema kriterijima HAPO studije za dijagnozu gestacijskog dijabetesa potrebno je da barem jedna od navedenih koncentracija glukoze u venskoj plazmi majke bude jednaka ili veća od graničnih vrijednosti: a) natašte >5,1mmol/L, b) nakon 75 grama glukoze (oGTT) nakon sat vremena >10 mmol/L i nakon 2 sata od opterećenja >8,5 mmol/L.

U novorođenačkoj morfometriji koriste se porođajna težina i duljina, ponderalni indeks, opseg glavice, težina posteljice, omjer porođajne težine i duljine, percentilne vrijednosti, omjer tjelesne težine i posteljice, debljina kožnog nabora (supkapsularni, suprailijačni, natkoljenični). Svi su ti indeksi ovisni o gestacijskoj dobi, osim ponderalnog indeksa i omjera težine posteljice i porođajne težine, koji ne rastu nakon 40. tjedna gestacije, a ujedno mogu korelirati s perinatalnim mortalitetom i morbiditetom. Razlike u porođajnim težinama ovise i o spolu novorođenčeta i paritetu majke; muška novorođenčad je u pravilu teža od ženske, a novorođenčad višerodilja teža je od novorođenčadi prvorodilja (24).

Za izradu percentilnih krivulja važno je točno odrediti gestacijsku dob, odnosno potrebno je ultrazvučnom procjenom gestacijske dobi do 18-20 tjedana amenoreje potvrditi

ili ispraviti gestacijsku dob prema amenoreji. Pozornost treba obratiti izboru uzorka (randomizirana skupina, zdravi fetusi) kao i njegovoj veličini, te određivanju kriterija za isključenje podataka (kongenitalne anomalije, dijabetes i dr.).

Odabir statističkih metoda za izračun percentilnih tablica treba osigurati saznanja o pravilnosti distribucije podataka, izračunati rezidualne vrijednosti, srednje vrijednosti valja "izgladiti" polinomnim regresijskim modelom, valja obratiti pozornost na promjenjivu varijabilnost podataka ovisno o gestacijskoj dobi, na izračun standardiziranih preostalih vrijednosti na temelju prilagođene standardne devijacije, na provjeru "goodness for fit" modela, a tek potom izraditi percentilne tablice (18, 25). Klinička procjena porođajne težine temeljena na mjerenju udaljenosti fundus-simfiza smatra se nedovoljno točnom zbog različitog volumena plodne vode, debljine trudnice ili anomalija uterusa, pogotovo ako se radi o makrosomnim fetusima. Uz iskustvo i izvježbanost porodničara moguće je procijeniti porođajnu težinu unutar ±500 g od stvarne porođajne težine. Procjena temeljena na porođajnoj težini prethodne novorođenčadi u multipara ima sličnu točnost kao i klinička procjena, a ponekad je točnija i od ultrazvučne procjene. Kao što je već spomenuto mogućnosti intrauterinog dijagnosticiranja makrosomije još su uvijek ograničene (26).

Ultrazvučna procjena fetalnog rasta danas je najčešće primjenjivana metoda, temeljena na fetalnoj biometriji (određivanje biparijetalnog promjera, opsega glavice, opsega abdomena i duljine femura). Radi njene niske osjetljivosti, čestih grešaka u procjeni tjelesne težine nižom od stvarne, naročito ako se procjenjuje u ranijim fazama gestacije, neki opstetričari kod makrosomnih fetusa nadopunjuju biometriju s određivanjem volumena glavice, torakalnog promjera, razmaka ramena, razmaka obraza, promjera cerebeluma, opsega srca, te debljine supkutanog tkiva, samostalno ili u omjeru s opsegom abdomena ili duljinom femura. Kako bi se povećala točnost procjene težine makrosomnih fetusa i smanjile pogreške, osim antropometrijskih mjera mogu se uzeti u obzir i redoslijed trudnoće, paritet, visina majke, vrijednosti HbA_{1C} i oGTT.

Veća mogućnost pogreške u procjeni tjelesne težine je kod makrosomnih fetusa. Ultrazvučno dijagnosticiranje makrosomije na temelju neovisnih parametara daje slične ili bolje rezultate od složenih mjerenja. Makrosomna novorođenčad rađa se tri puta češće iz trudnoća u kojima je prethodno ultrazvučno dijagnosticiran idiopatski polihidramnij. Opseg abdomena fetusa veći od 36 cm također je dobar kriterij makrosomije i koristan pokazatelj za procjenu rizika distocije u dijabetičnih trudnica. Razmak među obrazima u visini gornje usne odnosno nosnica i omjer razmaka obraza i biparijetalnog promjera neki autori također rabe u dijagnostici makrosomije (18, 21). Visoku specifičnost i osjetljivost posjeduje omjer debljine

supkutanog tkiva na razini femoralne dijafize i duljine femura. Opseg fetalnog srca koristan je za dijagnostiku intrauterinog zastoja rasta, ali je loš parametar za utvrđivanje fetalne makrosomije. Intrauterino prepoznavanje makrosomnih fetusa je važno zbog prevencije porođajnih komplikacija; distocija ramena, fraktura, porođajnih asfiksija i neuroloških oštećenja (22, 27-29).

Kao što je već spomenuto u procjeni porođajne težine iznad 90. percentile najpouzdanije je mjerenje opsega fetalnog abdomena gdje je točnost procjene 64,2%. Izračunavanje porođajne težine iz biparijetalnog promjera i opsega abdomena, te duljine femura i opsega abdomena daje lošije rezultate. Međutim ostaje zaključak da procjena porođajne težine velike djece ultrazvukom nije zadovoljavajuća (30). Kao što je i prije spomenuto etiologija fetalne makrosomije je multifaktorijalna. Gotovo 60% makrosomne novorođenčadi rađa se unatoč dobro metabolički kontroliranoj glikemiji u trudnica bez rizičnih čimbenika. Učestalost je još uvijek visoka i iznosi između 13,2% i 37,5%, a u nedijabetičnoj populaciji 10%. U Klinici za ženske bolesti i porođaje, KBC Zagreb, u posljednjih je pet godina učestalost makrosomne novorođenčadi u padu i iznosi 17%. Makrosomija je združena s dobi majke (>30 godina), multiparitetom, ranijim rađanjem makrosomne djece, prenošenošću, adipozitetom majke, prekomjernim prirastom tjelesne težine u trudnoći, gestacijskim i pregestacijskim dijabetesom.

Porođajna težina novorođenčadi je važna u dijagnozi poremećaja metabolizma ugljikohidrata, a makrosomija je obično prvi znak majčina dijabetesa. Makrosomnu novorođenčad (>4000 g) ili novorođenčad težu od 90. centile za dob potrebno je evidentirati, te posumnjati na poremećaj metabolizma ugljikohidrata i neadekvatno liječenje. Svako povišenje glukoze od 1 mmol/L udvostručuje nastanak makrosomije, za čije je nastajanje potrebno svega tri tjedna hiperglikemije i hiperinzulinemijskog stanja fetusa (31). Značajan utjecaj na regulaciju sekrecije inzulina, fetalnu hiperinzulinemiju, neonatalnu hipoglikemiju, porast porođajne težine, učestalost makrosomije, kao i na razvoj dijabetesa kasnije u životu ima mutacija HNF4A gena (32).

Niz je formula u fetalnoj biometriji na osnovi kojih se može izračunati porođajna težina fetusa, ali niti jedna nije dovoljno precizna u procjeni fetalne težine ako je ona > 4000 g, o čemu je pisano ranije. Mjerenja opsega prsnoga koša ili biakromijalnog promjera mogu ukazati na distociju ramena, omjer biparijetalog promjera i opsega prsnog koša na ubrzan fetalni rast, a povećan omjer razmaka obraza (cheek to cheek diameter) mjerenog pomoću trodimenzionalnog ultrazvuka i biparijetalnog promjera na dijabetičnu makrosomiju. Mjerenje samoga opsega abdomena pokazalo se najboljim prediktivnim parametrom u

dijagnostici makrosomije. Ostali ultrazvučni parametri koji se rabe pri procjeni fetalne makrosomije su mjerenje opsega natkoljenice, mjerenje nakupina masnog tkiva na natkoljenicama, paraspinalno i u predjelu lateralne strane abdomena. Vrijednosti debljine masnog tkiva fetalne abdominalne stijenke veće od 5 mm dobar su pokazatelj fetalne makrosomije (33).

1.3. POSTELJICA DIJABETIČNIH TRUDNICA

Posteljica je složeni organ ograničenog vijeka trajanja sa središnjom ulogom tijekom trudnoće koji odvaja maternalnu od fetalne cirkulacije (34, 35). Od svih organa pokazuje najveće strukturalne i funkcijske varijacije.

1.3.1. Transport i metabolizam posteljice

1.3.1.1. Kisik i željezo

Morfologija posteljice nije jedina odrednica izmjene i transporta hranjivih tvari između majke i fetusa. Za transport ovisan o difuziji, kao što je transport plinova, važnu ulogu ima i koncentracijski gradijent između majke i fetusa, kao i protok krvi kroz majčinu i fetalnu stranu posteljice. Mehanizmi transporta posredovanih nosačima također ovise o broju i intrinzičnoj aktivnosti nosača, koji također mogu biti predmet poremećaja kod dijabetesa. U stanjima prijeteće fetalne hipoksije dolazi do smanjenja parcijalnog tlaka kisika (pO_2) u arterijskoj krvi ploda, dolazi do adaptacijskih mehanizama fetusa, koji mu omogućuju normalan stupanj oksidacijskog metabolizma glukoze (tahikardija, visoki minutni volumen, izražen afinitet HbF za O_2, povećana koncentracija Hb i Bohrov efekt), te se na taj način štiti od anaerobnog metabolizma i razvoja metaboličke acidoze. U takvim slučajevima smanjene potpore kisikom dolazi do stvaranja eritropoetina u posteljici dijabetičnih trudnica, koja dalje zbog pojačane eritopoeze stvara veće potrebe za željezom (36). Zbog navedenih promjena dolazi i do porasta broja placentarnih receptora za transferin (37). Željezo se prenosi vezano za transferin preko spomenutih receptora na membrani sinciciotrofoblasta, te preko kompleksa receptor-transferin dolazi do lizosomskih vezikula unutar stanica sinciciotrofoblasta. Tu dolazi do disocijacije željeza od transferina, nakon čega se unutar stanice veže za intermedijarni nosač sličan feritinu, koji dalje služi za transport kroz

placentnu membranu. Daljnjom disocijacijom ovog kompleksa željezo dolazi do fetalne krvi gdje se veže za fetalni transferin (38).

1.3.1.2. Ugljikohidrati, glukoza

Metabolizam ugljikohidrata u trudnoći je vrlo složen proces, zbog znakovitih promjena u hormonalnom statusu i nastanku glukoznog fetoplacentnog šanta. Humani fetus je gotovo u cijelosti ovisan o majčinoj glukozi koja prolazi kroz posteljicu, a vrlo malo ovisan o vlastitoj produkciji malih količina glukoze. Glukoza prelazi mehanizmom olakšane difuzije, koja ima određene specifičnosti kao što su: stereospecifičnost, saturacija i kompetitivna inhibicija. Navedena obilježja objašnjavaju se postojanjem proteinskog nosača u staničnoj membrani koja može vezati glukozu i njoj slične monosaharide. Transporteri glukoze u posteljici su proteini koji se nalaze u plazmatskoj membrani sinciciotrofoblasta i mikrovilima, molekularne mase 55.000. U posteljicama terminskih trudnica postoje specifični transporteri za glukozu (GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-8, GLUT 12) (39, 40). Transporteri glukoze ubrajaju se u porodicu glukoznih transportera ovisnih o natriju. Transport kroz posteljicu odvija se u smjeru koncentracijskog gradijenta i posredovan je molekulama glukoznog transportera GLUT-1 i GLUT-3, koje se nalaze u sinciciotrofoblastu i endotelu (39, 40, 41). I GLUT-1 i GLUT-3 nisu akutno podložni regulaciji inzulinom, kao što je transplacentarni prijenos glukoze. GLUT-1 je dominantan transporter na stanicama trofoblasta s asimetričnom distribucijom 3:1 između mikrovilusa i bazalne membrane (42). Uloga GLUT-8 transportera još uvijek nije u potpunosti jasna, ali je zapažena promjena u koncentraciji ovog transportera u posteljicama dijabetičnih trudnica uz nepromijenjenu razinu ukupnih posteljičnih transportera GLUT-1, GLUT-3 i GLUT-4 (42). Insulin senzitivni transporteri GLUT-3, GLUT-4 i GLUT-12 su smješteni pretežno na fetalnoj strani posteljice (endotelne stanice i stroma), odakle mogu ubrzati prijenos glukoze iz fetalne cirkulacije. Transplacentarni prijenos ima visoki kapacitet prijenosa. Saturacija prijenosa glukoze dostiže se pri koncentracijama višim od 20 mmol/L. Visoke vrijednosti glikemije dovode do smanjenja broja transportera GLUT-1 na površini stanične membrane i translocira transporter GLUT-1 u unutrašnjost stanice; posljedica je manje funkcionalno dostupnih glukoznih transportera na površini stanica humanog trofoblasta, te ga tako čini nedostupnim za majčinu glukozu. Takve se promjene objašnjavaju kao zaštitni mehanizam fetusa, tj. da se fetus obrani od prekomjernog dotoka glukoze i hiperglikemije (43). Osjetljivost GLUT-1 transportera na hiperglikemička djelovanja javlja se tek tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, što izostaje tijekom prvog tromjesečja (44). I u perfuzijskim modelima posteljice in vitro transplacentarni

prijenos patofizioloških vrijednosti glukoze od majke prema fetusu je kod gestacijskog dijabetesa nepromijenjen, iako se tendencija smanjivanja transporta može primijetiti u žena koje su tretirane dijetom u usporedbi s onima koje su tretirane inzulinom (45). Određena količina glukoze može se retrogradno transportirati od fetusa prema posteljici (46). Transporteri GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4 i GLUT-12 mogu transportirati glukozu retrogradno u posteljicu, gdje se pohranjuje u endotelne stanice u obliku glikogena. Razina glikogena posteljice u dijabetičnih trudnica je povišena (47). Glikogen se primarno odlaže oko fetoplacentarnih krvnih žila, što može biti posljedica fetalne hiperinzulinemije (48). Takvo odlaganje bi moglo imati određeni puferski sistem u smislu odlaganja viška glukoze u slučajevima kada su depoziti glikogena u jetri saturirani. U svjetlu niske vrijednosti glukoza-6-fosfataze u posteljici, koja je ključni enzim za defosforilaciju glukoza-6-fosfata, glukoza-6-fosfat koja nastaje razgradnjom depozita glikogena ulazi u proces glikolize kojom nastaje laktat ili ulazi u pentofosfatni put, što dovodi do povećane produkcije NADPH.

1.3.1.3. Lipidi, steroidi

Osim poremećaja metabolizma ugljikohidrata šećerna bolest je združena i sa promjenama u sadržaju i sastavu lipida. Maternalni izvori fetalnih lipida uključuju triacilglicerole u lipoproteinima, fosfolipide, kolesterol estere i slobodne masne kiseline. Transport arahidonske kiseline u dijabetičnih trudnica je povišen od majke prema fetusu. U posteljici dolazi do akumulacije triacilglicerola, prostaciklina i tromboksana koji se stvaraju iz arahidonske kiseline. Dolazi do porasta razine slobodnih masnih kiselina i triacilglicerola, smanjuje se razina fosfolipida, dok se vrijednosti diglicerida i dihidroksi masnih kiselina ne mijenjaju (49). Triacilgliceroli ne prolaze kroz posteljicu direktno, ali se mogu hidrolizirati na slobodne masne kiseline i glicerol pomoću lipoproteinske lipaze na površini mikrovila i sinciciotrofoblasta (49). U posteljici su detektirane tri lipaze, čija je aktivnost veća u trudnica dijabetičarki, što ujedno korelira s tjelesnom težinom fetusa (50), ali i njihova smanjena aktivnost može korelirati s intrauterinim zastojem u rastu (51). Slobodne masne kiseline prolaze kroz posteljicu pomoću razlike u koncentraciji i postojanja materno-fetalnog koncentracijskog gradijenta (52). Slobodne i esterificirane masne kiseline prolaze placentarnu membranu običnom difuzijom. Koncentracija miristata, palmitata, stearata i linoleata u plazmi majke direktno korelira s njihovom koncentracijom u umbilikalnoj veni fetusa (53). Udio masnih kiselina koje prolaze i pohranjuju se u posteljicu ovisan je i može varirati ovisno o koncentraciji prisutne glukoze. Osobito je povišen sadržaj dokosaheksaenske kiseline (54).

Šećerna bolest je obično združen s povišenim razinama linoleata u posteljici trudnica (55). Lipidi prolaze kroz posteljicu tijekom cijelog razdoblja trudnoće, međutim masne se kiseline mogu i de novo stvarati u fetusu iz ugljikohidrata i acetata. Esterifikacija slobodnih masnih kiselina u triacilglicerole se može odvijati u posteljici, a praćena je lipolizom i prelaskom u fetalnu cirkulaciju. Uloga slobodnih masnih kiselina u oslobađanju energije u normalnim okolnostima je minimalna; one su uglavnom depoi energije za neonatalno razdoblje. Prijenos masnih kiselina kroz posteljicu se povećava kako se smanjuje dužina lanca od C16 do C8, a tada se za masne kiseline s C6 do C4 prijenos smanjuje (54). Odlaganje arahidonske kiseline u posteljice trudnica s tipom 1 šećerne bolesti je povišeno. Ona se inkorporira i odlaže u obliku triacilglicerola posteljice. Eikosanoidi iz arahidonske kiseline su 3 do 6 puta viši u dijabetičnih trudnica s tendencijom stvaranja tromboksana A_2 (56). Neravnoteža u produkciji eikosanoida u dijabetičnih trudnica može utjecati na smanjeni protok krvi kroz umbilikalne krvne žile. Fetalna razina LDL kolesterola i HDL-3 kolesterola je podjednaka kod dijabetičnih trudnica s tipom 1 šećerne bolesti i zdravih trudnica, međutim vrijednost HDL-2 kolesterola je povišena u dijabetičnim trudnoćama (57, 58). Kolesterol prolazi kroz posteljicu sporo, dok se fosfolipidi hidroliziraju, a nakon toga resintetiziraju u posteljici. Medijator transporta je apolipoproteinski receptor B, koji se nalazi na površini stanica mikrovilusa sinciciotrofoblasta (59, 60). Najveći dio kolesterola koji dolazi u posteljicu se koristi za biosintezu steroida (58). U stanicama sinciciotrofoblasta posteljice dolazi do sinteze steroida (estriol, testosteron, progesteron), koji se transportiraju u majčinu i fetalnu cirkulaciju. Transfer kortizola je olakšan s majčine strane, dok je s fetalne strane ograničen. Općenito je u dijabetičnih trudnica pojačan transfer lipida prema fetusu uz ograničenu mogućnost odlaganja u posteljici.

1.3.1.4. Aminokiseline, polipeptidi, proteini

Aminokiseline ulaze u stanice sinciciotrofoblasta preko specifičnih transportnih proteina, koji se nalaze u membrani stanice. Nosači su specifični za određene aminokiseline. Mehanizam transporta je stereospecifičan, uz prisutnu kompetitivnu inhibiciju transporta kada je transportni mehanizam zaštićen visokim koncentracijama u krvi majke. Aminokiseline majčinog porijekla predstavljaju glavni izvor dušika za posteljicu i fetus (61). Aminokiseline su prisutne u krvi fetusa u većoj koncentraciji nego u krvi majke. Većina se aminokiselina transportira suprotno koncentracijskom gradijentu velikim brojem transportera, od kojih su neki ovisni o natriju. Razinu natrija održava Na^+/K^+-ATP-aze, smještene u

bazalnoj, odnosno fetalnoj strani sinciciotrofoblasta. Ukoliko dođe do inhibiranja aktivnosti Na^+/K^+-ATP-aze dolazi do porasta koncentracije intracelularnog natrija, što rezultira smanjenim utroškom aminokiselina (62). Koa odgovor na dijabetes, različiti prijenosnici se mogu različito ponašati. Unatoč znakovitom otporu posteljičnih enzima prema hormonskim regulacijskim promjenama aktivnost je nekih od njih kod dijabetesa povišena. Prvo dolazi do porasta koncentracije aminokiselina u stanicama trofoblasta, a tek nakon toga do transfera niz koncentracijski gradijent u fetalni krvotok. Zanimljivo je da su svi oni uključeni u puteve kojima dolazi do stvaranja NADPH, kao što su glukoza-6-fosfat dehidrogenaza ili 6-fosfoglukonat-dehidrogenaza. Sinteza steroida je u posteljici pojačana, a nastali NADPH bi mogao biti potreban za cijepanje postraničnih lanaca kolesterola i za NADPH-citokrom-P450 reduktazu, kao komponentu aromataznog sistema (63). Posteljični enzimi se sustavno izlučuju i nisu posebno podložni hormonalnom djelovanju. To daje stabilnost posteljici i štiti njene metaboličke funkcije od štetnog utjecaja poremećenog majčinskog miljea. Ovakav zaključak se temelji na proučavanju zrele posteljice, dok bi situacija tijekom prvog tromjesečja mogla biti drugačija. Jedna od potpora ovakvoj tvrdnji bazira se na spoznaji da su inzulinski receptori početkom trudnoće smješteni na majčinoj strani posteljice, dok je u terminu mjesto receptora na endotelnim stanicama fetalnih krvnih žila (64). To bi moglo ukazivati na autonomiju još neidentificiranog procesa ovisnog o inzulinu u posteljici pod utjecajem majčinog inzulina u kasnijim stadijima trudnoće i favoriziralo bi regulacijsku ulogu fetalnog inzulina. U slučajevima poremećene enzimatske funkcije, koji se zapaža kod loše regulirane glikemije dijabetičnih trudnica ukupna aktivnost enzima je smanjena (65). Inzulin nije samo regulator metabolizma, nego također i faktor rasta. Fetalni inzulin može stimulirati rast posteljice u kasnijim stadijima trudnoće. Istraživanja na eksperimentalnim modelima su pokazala da je fetalna hiperinzulinemija u primata povezana s posteljicama veće težine (66). Kod trudnica s tipom 1 šećerne bolesti unatoč strogoj regulaciji glikemije možemo naći određen stupanj fetalne hiperinzulinemije i može nastati prekomjerni rast placente (placentomegalija). Pojava placentomegalije čak nije rijetka pojava u dijabetičnih trudnica, naročito u onih s loše reguliranim glikemijama. Trudnice dijabetičarke s dugotrajnom šećernom bolesti i sa sekundarnim promjenama na krvožilnom sustavu mogu imati poremećenu invaziju trofoblasta, što u konačnici može rezultirati insuficijencijom feto-placentne jedinice i manjom težinom posteljice (66). Neke aminokiseline posteljice dolaze retrogradnim putem iz fetalne cirkulacije. One se metaboliziraju, modificiraju i ponovno vraćaju u fetalnu cirkulaciju. Ovaj ciklus je specifičan za glutamin/glutamat i asparagin/aspartat. Dušični amid glutamina i asparagina u fetusa se sintetizira iz pirimidina,

te se ugrađuje u nukleinsku kiselinu (67). Na taj je način omogućen brzi rast fetusa. Polipeptidi ne prolaze fetoplacentnu membranu ili to čine u neznatnoj količini, što se događa u slučaju prolaska majčinih hormona (TSH, ACTH, inzulin) u krv fetusa. Proteini se različito ponašaju. Pinocitozom prolaze iz krvi majke u fetalnu cirkulaciju. Albumini prolaze sporije i u manjoj količini nego visokomolekularni gamaglobulini. Relativno lako prolazi IgG, IgM prolazi otežano ili uopće ne prolazi, a IgA ne prolazi placentnu membranu.

1.3.1.5. Nukleotidi

Placentomegalija i ekscesivan fetalni rast zahtijevaju povećanu produkciju DNK i RNK, koja je omogućena potporom nukleotida i riboze kao građevnog materijala. Povećana je aktivnost pentoza-fosfata u posteljici dijabetičnih trudnica (68). Neovisni transporteri nukleotida preko transportnog sistema nosača stimuliraju njihov prolazak od majke k fetusu. Nosači se nalaze u mikrovilusima i bazalnoj membrani sinciciotrofoblasta (69). Na^+-ovisni transporter nukleotida transportira adenozin, inozin i timidin; isto se nalazi u mikrovilusima, bazalnoj membrani, ali može se naći i u endotelnim stanicama posteljice.

1.4. POSTELJICA I DIJABETES

Zahvaljujući svom položaju posteljica je izložena regulacijskim utjecajima i od strane majke i od strane fetusa i može se očekivati da će poremećaji u majčinoj i fetalnoj cirkulaciji imati na neki način utjecaja na strukturu i funkciju posteljice. Takvi poremećaji uključuju hiperglikemiju, hipoglikemiju, povišenu ili sniženu koncentraciju inzulina, povišene vrijednosti glukokortikoida, nekih lipida i lipoproteina, kao i promjene u koncentraciji aminokiselina. Tijekom prvog tromjesečja procesom diferencijacije i proliferacije dolazi do stvaranja placentnih resica različitog stupnja zrelosti, koje slobodno plivaju u krvi majčinog interviloznog prostora. Uz njih stvaraju se i tzv. sidrene resice koje predstavljaju fiziološko sidro za priležeći endometrij i deciduu majke. Invazija ne samo da usidruje već dovodi i do preoblikovanja krvnih žila endometrija u žile smanjenog otpora. Izostanak otvaranja lumena spiralnih arterija od strane trofoblasta može rezultirati patološkim promjenama kao što je intrauterini zastoj u rastu ili preeklampsija (34). Povećana učestalost spontanih pobačaja, preeklampsije, IUGR-a u dijabetičnih trudnica u usporedbi s zdravim trudnicama svjedoči o osjetljivosti tih promjena prema dijabetičnom udaru, iako se čini prema nekim autorima da

glukoza takvih utjecaja nema (35). Sadržaj posteljice je često u dijabetesu promijenjen kao rezultat visokih vrijednosti DNK, proteina i lipida (70). Zapaža se i povišena vrijednost nekih masnih kiselina (71), što se povezuje s povećanom težinom posteljice. Da li se mogu naći slične promjene i u posteljicama normalne težine, što je rezultat dobre regulacije glikemije ostaje nepoznato. Tijekom cijele trudnoće dolazi do adaptacijskih promjena u metabolizmu ugljikohidrata, aminokiselina i lipida što je neophodno za uredan fetalni rast. Alteracije metabolizma ugljikohidrata i aminokiselina su do sada prilično poznate, međutim fiziologija lipida i njihova znakovitost za fetalni razvoj nije u cijelosti proučena. Stalni priljev različitih metabolita iz majčine cirkulacije omogućuje i pomaže fetalni razvoj. Obilan i bogat transplacentarni prijenos glukoze i aminokiselina ide bez većih ograničenja, dok je transfer lipida ograničen (72). Ponekad lipidi imaju poseban utjecaj na razvoj fetusa, što je vidljivo u stanju majčine hiperkolesterolemije, koja može biti podrška za kasnija patogenetska zbivanja u obliku aterosklerotskih promjena na krvnim žilama u kasnijem životnom razvoju (11, 73). Prva dva tromjesečja intrauterinog razvoja praćena su obično stanjima hiperinzulinemije uz normalnu ili povišenu osjetljivost na inzulin (74), koja je rezultat povećane potrebe za hranom. Razdoblje trećeg tromjesečja karakterizirano je prelaskom iz prethodnog stanja anabolizma u stanje kataboličke razgradnje, koja omogućuje sve veći transfer hranjivih tvari kroz posteljicu u smjeru fetusa za sve brži fetalni razvoj. Takvo stanje se javlja tijekom gladovanja krajem trudnoće kada se lipolitičkom aktivnošću smanjuje nakupljanje lipida u masnom tkivu, uz usporedni razvoj sve izraženije inzulinske rezistencije (75). Loše regulirane glikemije tijekom prvih 7 tj. gestacije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti karakterizira široki spektar razvojnih abnormalnosti uključujući pre-implantacijski gubitak embrija, nastanak kongenitalnih malformacija, te rani embrionalni zastoj u razvoju embrija. Premda je mehanizam ovih zbivanja još nedovoljno istražen u kliničkom radu; laboratorijska istraživanja na životinjskim modelima ukazuju na teratogeni učinak hiperglikemije na eksperimentalne modele. Nekoliko poznatih mehanizama na molekularnoj razini ukazuje na štetno i destruktivno djelovanje, kao što je prekomjerna produkcija metabolita osjetljivih na kisik s aktivacijom protein kinaze c-izoforme, alteraciju metabolizma arahidonske kiseline, porast heksozamina, te porast koncentracije metabolita polyol forme. Poremećaji regulacije glikemije krajem trudnoće uključuju ubrzani rast fetusa i povećan rizik od nastanka LGA (large-for-gestational age), RDS-a (respiratory distress syndrome), nastanak neonatalne hipoglikemije i hipomagnezinemije. Takav prekomjerni priljev glukoze djeluje kao inicijalni faktor s posljedičnim prijevremenim dozrijevanjem i sekrecijom inzulina iz fetalnog pankreasa, te posljedičnom fetalnom hiperinzulinemijom i prekomjernim rastom fetusa (12,

76). Osim glukoze i neki drugi metabolički faktori imaju utjecaj kao što je triacilgliceroli majke (77). Glukoza je glavni izvor energije za razvoj fetoplacentarnog tkiva. U normalnim okolnostima tijekom rane trudnoće bazalne vrijednosti glukoze i koncentracije inzulina se ne razlikuju u gravidnih i negravidnih žena (78, 79), te nema razlike u aktivnosti hepatalne glukoneogeneze koja je nepromijenjena (79, 80). Razdoblje kasnog graviditeta karakterizirano je većoj sklonosti stanjima hipoglikemije, naročito u stanjima gladovanja. U takvim prilikama dolazi do pojačane aktivnosti hepatalne glukoneogeneze (76). Hipoglikemija je djelomično rezultat stanja pojačane razgradnje glukoze (72). Postupni pad koncentracije majčinih aminokiselina može se zapaziti tijekom ranog graviditeta, ali i kasnog graviditeta. Većina aminokiselina transportira se suprotno koncentracijskom gradijentu s velikim brojem transportera, od kojih su neki ovisni o natriju. Transfer aminokiselina od strane majke je ograničen, budući da određene količine aminokiselina idu i sa strane fetalne cirkulacije. Različiti prijenosnici mogu se različito ponašati, kao odgovor na šećernu bolest (81, 82). Aktivnost nekih enzima posteljice kod dijabetesa je povišena. Zanimljivo je da su svi enzimi uključeni u puteve u kojima dolazi do stvaranja NADPH-a, kao što su glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza ili 6-fosfoglukonat-dehidrogenaza (83). Enzimi posteljice se sustavno izlučuju i nisu posebno podložni hormonskoj regulaciji. Takva aktivnost daje stabilnost posteljici i štiti njene metaboličke funkcije od štetnih utjecaja poremećenog majčinog miljea, proučavanih na zrelim terminskim posteljicama. Spaciotemporalne promjene inzulinskih receptora ukazuju da su receptori tijekom rane trudnoće smješteni na majčinoj strani posteljice na sinciciotrofoblastu, dok je u terminu mjesto lokalizacije i ekspresija tih receptora na endotelu fetalnih krvnih žila (64). Unatoč nekim promjenama prijenosnika na molekularnoj razini, čini se da prijenos aminokiselina ostaje u trudnica s dijabetesom unutar fizioloških i patofizioloških koncentracija netaknut (64).

Akumulacija lipida u masnom tkivu trudnice rezultat je metaboličkih promjena lipida u masnom tkivu i usporednog razvoja hiperlipidemije. Pohranjivanje lipida tijekom rane trudnoće rezultat je hiperfagije i pojačane sinteze lipida, masnih kiselina i glicerid glicerola u masnom tkivu (72), te povećane osjetljivosti masnog tkiva prema inzulinu (73). Akumulacija lipida majke se usporava kroz zadnje tromjesečje, kao odraz povećane lipolize masnog tkiva. Ovakva lipolitička aktivnost se zapaža u trudnica, ali i eksperimentalnih životinja u stanjima gladovanja (84, 85, 86). Produkti lipolize su slobodne masne kiseline (FFA-free fatty acid) i glicerol, koji se oslobađa u cirkulaciju. Transplacentarni prijenos ovih tvari je kvantitativno mali, ali glavno sijelo metaboličke razgradnje je jetreni parenhim gdje se poslije konverzije u aktivni oblik acil-koenzim-A (acyl-CoA) i glicerol-3-fosfat dijelom reesterificira za sintezu

triacilglicerola, te se oslobađa u cirkulaciju u obliku lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL-very low density lipoprotein). Glicerol se može iskoristiti za sintezu glukoze i slobodnih masnih kiselina (FFA), za β-oksidaciju do acetil-CoA, te proizvodnju energije i sintezu ketonskih tijela (87). Ovakva zbivanja su učestala krajem trudnoće u fazi gladovanja (19). Pojačana lipolitička aktivnost krajem trudnoće često je združena i s hiperlipidemijom; uglavnom dolazi do porasta triacilglicerola, a manjim dijelom do porasta fosfolipida i kolesterola. Povišene vrijednosti triacilglicerola u plazmi povezane su s povećanom produkcijom VLDL-a u jetri, te smanjenom sposobnošću eliminacije iz cirkulacije, zbog smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL) (88). I kod zdravih trudnica mogu se naći povišene vrijednosti triacilglicerola i drugih lipoproteinskih frakcija, kao što su LDL (low density lipoprotein) i HDL (high density lipoprotein) (88), koje preko oblika esencijalnih masnih kiselina i dugolančanih nezasićenih masnih kiselina uz prisutnost CETP (cholesteryl ester transfer protein) transplacentarno prelaze u smjeru fetusa (88, 89). Dio HDL-a se metabolizira u esterificirani kolesterol (EC-esterified cholesterol). U trudnica je u takvim stanjima transplacentarni prijelaz izložen djelovanju glukoze, esencijalnih masnih kiselina, nezasićenih dugolančanih masnih kiselina, ketonskih tijela, te oslobođenih aminokiselina iz skeletne muskulature.

1.5. TRANSPORT LIPIDA KROZ POSTELJICU

Triacilgliceroli cirkuliraju u obliku lipoproteina plazme, te ne prelaze direktno placentarnu barijeru (72); međutim transfer lipida je omogućen preko receptorskih mjesta za VLDL, LDL i HDL u stanicama trofoblasta, te različitom lipolitičkom aktivnošću uključujući LPL (lipoproteinsku lipazu), fosfolipazu A_2 i intracelularnu lipazu. Oni omogućuju prijelaz u posteljicu, gdje se hidroliziraju, te se potom kao masne kiseline u posteljici ponovno reesterificiraju i sintetiziraju glicerolipide, koji služe kao rezervoar masnih kiselina (90, 91). Intracelularna hidroliza glicerolipida oslobađa masne kiseline, koje difundiraju u fetalnu plazmu. Manji dio lipoproteina, te slobodne masne kiseline iz plazme majke predstavljaju važan izvor nezasićenih masnih kiselina (PUFA – polyunsaturated fatty acid) za fetus. Na membrani stanica posteljice nalaze se posebni proteini FABP (fatty acid-binding protein) (91), koji su zaduženi za transfer nezasićenih masnih kiselina (PUFA) (92). Selektivni unos masnih kiselina može doprinijeti metaboličkoj konverziji u prostaglandine ugradnjom pojedinih masnih kiselina u fosfolipide stanične membrane, oksidaciji masnih kiselina, ali i

sintezi drugih masnih kiselina. Transfer kolesterola kroz posteljicu zapažen je u nekih životinjskih vrsta, kao što su štakori, svinje i Rhesus majmuni. U ljudi je u nekoliko istraživanja proučena i dokazana pozitivna korelacija koncentracije lipoproteina kolesterola u plazmi majke i u umbilikalnoj krvi (93), što u drugim studijama nije potvrđeno (94). U ranim tjednima trudnoće postoji utjecaj kolesterola majke koji utječe i na koncentraciju kolesterola u plazmi fetusa, dok je u terminskim trudnoćama oslobađanje kolesterola iz posteljice prema fetusu zanemarivo, a glavni izvor sinteze endogenog kolesterola je kolesterol fetalnog porijekla (95). Uz makrosomnu novorođenčad kod loše reguliranih glikemija u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti imamo obično višu razinu lipida i lipoproteina u odnosu na zdravu populaciju trudnica, dok je razina kolesterola, fosfolipida i triacilglicerola u umbilikalnoj krvi povišena i korelira sa slobodnim masnim kiselinama fetalnog porijekla (96). Povišena razina slobodnih masnih kiselina (FFA) u fetalnoj cirkulaciji u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti vjerojatno je uzrokovana većom ponudom slobodnih masnih kiselina iz majčine cirkulacije, jer postoje izvješća, koja potvrđuju porast materno-fetalnog gradijenta u trudnica dijabetičarki (97), što može potaknuti sintezu kolesterola, triacilglicerola i fosfolipida u fetusu (97, 98). Primjeren fetalni rast rezultat je kontinuirane metaboličke potpore iz majčine cirkulacije. U zdravih trudnica je prva dva tromjesečja intrauterinog razvoja stanje povremene hiperinzulinemije, uz normalnu ili povišenu inzulinsku osjetljivost. Osobitost zadnjeg tromjesečja je sve izraženije djelovanje inzulinske rezistencije, uz izraženiji katabolizam, te djelovanje na masno tkivo majke i sve izraženiji transport hranjivih tvari u smjeru posteljice i fetusa (72). Trudnice s loše reguliranim tipom 1 šećerne bolesti izložene su brojnim komplikacijama tijekom rane trudnoće, ali i određenim specifičnim promjenama krajem trudnoće. Tako tijekom ranog embrionalnog razvoja imaju veću učestalost spontanih pobačaja, veća je učestalost kongenitalnih malformacija, ranog embrionalnog zastoja u rastu, te nastanka majčine hiperglikemije s potencijalno mogućim teratogenim djelovanjem (99). Kasniji tijek trudnoće praćen je ubrzanim rastom fetusa, nastankom hipertrofije fetusa, veće učestalosti respiratornog distres sindroma i nastanka neonatalne hipoglikemije (100). Stanje inzulinske rezistencije krajem trudnoće dovodi do pojačane lipolitičke aktivnosti masnog tkiva, te oslobađanja različitih metabolita lipida u cirkulaciju majke. U jetri dolazi do pojačane produkcije VLDL-triacilglicerola, te pada ekstrahepatalnog djelovanja LPL-a, što može rezultirati stanjem hipertriacilglicerolemije majke (11). Porast razine estrogena krajem trudnoće može pospješiti produkciju VLDL-triacilglicerola, dok niže razine estrogena, koje susrećemo u dijabetičnih trudnica mogu umanjiti takve promjene. U osnovi ovakvih spoznaja se može zaključiti da trudnice s dobro reguliranim tipom 1 šećerne bolesti imaju manje

mogućnosti za metaboličke promjene, pri kojima su i manje mogućnosti nastanka hipertriacilglicerolemije, te nastanka stanja pojačane lipolitičke aktivnosti. Tako se ujedno i smanjuje direktna ili indirektna mogućnost transporta pojedinih frakcija lipida u smjeru fetusa.

1.6. TRANSPORT MASNIH KISELINA KROZ POSTELJICU

Masne kiseline, posebno esencijalne masne kiseline su nutritivne tvari, koje znakovito daju doprinos za normalni fetalni razvoj (101, 102, 103, 104, 105, 106). 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 (106), fetus mora pribaviti ove kiseline iz majčine cirkulacije koja je njihov glavni izvor (105). Prijenos ovih masnih kiselina je znakovito određen i usmjeren od majke prema fetusu (101, 102, 103, 104, 105, 106). Esencijalne masne kiseline su uključene u sintezu fosfolipida i staničnih membrana, sintezu mijelina, gangliozida, glikolipida i sfingomijelina (106). 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 (106). Sposobnost prolaska masnih kiselina kroz posteljicu od vitalnog je značenja za razvoj fetalnog mozga (102, 103, 106), fetalni rast (104), te kardiovaskularni i plućni razvoj (105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118). 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) (119). Transporteri su locirani u stanicama posteljice s maternalne i/ili fetalne strane, te trofoblastu viloznih prostora. FAT, FATP i $FABP_{pm}$ se nalaze na staničnim membranama, dok se FABP nalazi u citoplazmi, kao citoplazmatski proteinski transporter masnih kiselina (120). $FABP_{pm}$ je 40-kDa membranski proteinski nosač (120, 121) koji regulira unos dugolančanih masnih kiselina (91, 122, 123, 124, 125), a osim toga ima i mitohondrijsku aktivnost aspartat-aminotransferaze (126). Posebna izoforma proteinskog nosača je $pFABP_{pm}$ koji ima specifičnu enzimatsku aktivnost (120, 121). Specifična aktivnost je u sklonosti vezanja nekih dugolančanih esencijalnih masnih kiselina, prvenstveno arahidonske i dokosaheksaenske kiseline s mogućom ulogom prijenosa tih

masnih kiselina kroz posteljicu (121), ali i mogućeg transporta drugih masnih kiselina (127). FAT je prvi 88-kDa membranski proteinski nosač otkriven i specificiran, kao nosač masnih kiselina u adipocitima štakora (128). Istovremeno je homologan s humanim CD36 glikoproteinom (128) koji vrši transport oksidiranih masnih kiselina u makrofagima (129, 130, 131). FATP je 63-kDa protein u adipocitima uključen u transport lipida (132). Oba transportera, FAT i FATP se nalaze se u trofoblastu posteljice trudnica. FABP je citoplazmatski proteinski nosač od 12 do 16-kDa zadužen za intracelularnu distribuciju masnih kiselina (133, 134), te se vjeruje da ima važnu ulogu u metabolizmu, transportu i ugradnji masnih kiselina u staničnu membranu (133). Danas je poznato da postoji 5 proteinskih nosača, koji imaju ulogu transportera masnih kiselina kroz posteljicu (135). Triacilglicerol-hidrolaza je enzim u staničnim membranama mikrovilusa, koji oslobađa masne kiseline iz cirkulirajućih lipoproteina, te predstavlja početni korak u prijenosu masnih kiselina kroz posteljicu. 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. Transportni epitel u posteljici predstavlja sinciciotrofoblast, koji sa sincicijskim stanicama i graničnom površinom u obliku četke ili mikrovilusa membrane stanica treperi u majčinom krvotoku, dok se bazalni sloj stanične membrane nalazi na strani fetalnih kapilara (136). U terminskim posteljicama nakon oslobađanja slobodnih masnih kiselina iz VLDL-a ili hilomikrona dolazi do transporta i vezanja masnih kiselina za FABP, koje se dalje translociraju u stanicu (137, 138, 139). Citoplazma stanica sinciciotrofoblasta ima dva transportna proteina FABP (kardijalni transportni protein C-FABP i jetreni L-FABP transportni protein) (140). Svaki od spomenutih transportnih proteina ima specifičan transportni afinitet, tako da C-FABP vrši transport dugolančanih masnih kiselina, dok L-FABP ima heterogene ligande namijenjene za žučne soli i eikosanoide (141). Triacilgliceroli i fosfolipidi se pohranjuju kao kapljice u citosolu, te se intracelularnom lipolizom razgrađuju prije daljnjeg transporta u smjeru fetusa. Slijedi ubrzana difuzija kroz bazalnu membranu u fetalnu cirkulaciju. Vezani na albumin fetalne plazme se transportiraju dalje do jetrenog parenhima, gdje se oslobađaju slobodne masne kiseline koje se dalje mogu esterificirati u triacilglicerole i fosfolipide. Na taj način slobodne masne kiseline u esterificiranoj formi ulaze u sastav fetalnog VLDL-a. Trudnoće komplicirane s tipom 1 šećerne bolesti obično imaju povišen materno-fetalni koncentracijski gradijent posebno za slobodne masne kiseline i triacilglicerole (142, 143). To se može objasniti u trudnica s tipom

1 šećerne bolesti s većom učestalosti rađanja fetusa s povećanom tjelesnom masom (45). U takvim slučajevima dolazi do akumulacije triacilglicerola i fosfolipida u posteljici, što je rezultat pojačanog unosa, hidrolize i reesterifikacijske aktivnosti posteljice u trudnica dijabetičarki (144). U takvim slučajevima uslijed fiziološke aktivnosti, te povećanog transfera slobodnih masnih kiselina i triacilglicerola u smjeru fetusa dolazi do taloženja lipida u posteljičnom tkivu (145, 146).

1.7. KARBOKSILNE KISELINE

Karboksilne kiseline su sastavni dio masti i ulja. Prema kemijskom karakteru mogu biti zasićene i nezasićene, ovisno o tome da li su veze između ugljika u lancu karboksilne kiseline zasićene ili nezasićene (147, 148). Masti su najkoncentriraniji izvor energije koji unosimo hranom u organizam. Nalaze se u sastavu velikog dijela namirnica prisutnih u svakodnevnoj prehrani. Danas je poznato da višak masti u prehrani kroz duže vremensko razdoblje pogoduje nastanku raznih bolesti kao što su pretilost, šećerna bolest, kardiovaskularne i druge bolesti. Karboksilne kiseline su izgrađene od C_2 jedinica, tj. od ostatka octene kiseline (acetil-CoA) (148, 149). U prirodi ima najviše kiselina s 16 i 18 ugljikovih atoma, tj. palmitinske $C_{16}H_{32}O_2$ i stearinske kiseline $C_{18}H_{36}O_2$ (149). Svinjska mast je primjer triacilglicerola sa zasićenim masnim kiselinama (uglavnom stearinska i palmitinska kiselina), dok ulja imaju visok sadržaj nezasićenih masnih kiselina, osim palminog ulja koje sadrži pretežno zasićenu palmitinsku kiselinu. Prema kemijskom karakteru vrste masnih kiselina mogu biti: zasićene masne kiseline (kratkolančane, srednjelančane, dugolančane); jednostruko nezasićene masne kiseline i višestruko nezasićene masne kiseline (147). Opća formula karboksilnih kiselina je R-COOH, gdje je R-ugljikovodični lanac s različitim brojem ugljikovih atoma, a COOH karboksilna skupina karakteristična za sve karboksilne kiseline (147, 148). Najjednostavniji niz organskih kiselina gradi se prema homolognom nizu alkana. Karboksilne kiseline se imenuju tako da se ispred nastavka –ska kiselina dodaje ime alkana ovisno o broju ugljikovih atoma (149). Tako će npr. kiselina s 3C atoma po alkanu propanu imati naziv - propanska kiselina CH_3CH_2COOH, iako je njeno puno češće korišteno ime propionska ili mliječna kiselina, jer je nalazimo u mlijeku. Iznad deset ugljikovih atoma javljaju se takozvane masne kiseline. To su organske, karboksilne kiseline koje imaju veći broj ugljikovih atoma od običnih karboksilnih kiselina (149). Takve su kiseline masnog opipa i krutog agregatnog stanja. Osnovni sastojak svih

masti (lipida) su masne kiseline, koje inkorporirane u lipidima služe za dobivanje energije. Izgaranjem jednog grama masti dobiva se 9 kalorija, dok izgaranjem grama šećera dobivamo svega 4 kalorije. Osim energetskog djelovanja kao sastavni dio lipida stanične membrane se koriste za izgradnju stanične membrane, lipidi su nosioci prijenosa liposolubilnih vitamina A, D, E i K, te imaju i neke protektivne učinke (149). Zasićene masne kiseline u svom molekularnom sastavu imaju sva moguća vezna mjesta zauzeta atomima vodika, te ih stoga nazivamo zasićenima. Radi se o tvarima koje uglavnom nalazimo u mastima životinjskog porijekla, ali i pojedinim namirnicama biljnog porijekla. Glavna im je osobina da su pri sobnoj temperaturi u krutom stanju (mast, loj, maslac, palmino ulje, margarin). Jednostruko nezasićene masne kiseline imaju mogućnost vezanja još dva atoma vodika u molekuli masne kiseline. Pri sobnoj temperaturi nalaze se u tekućem agregatnom stanju, redovito su biljnog porijekla i nazivamo ih biljnim uljima (najpoznatija masna kiselina je oleinska kiselina, glavni sastojak maslinovog ulja) (149). Višestruko nezasićene masne kiseline imaju uglavnom četiri slobodna mjesta na atomima ugljika na koje se mogu vezati atomi vodika. Najpoznatija masna kiselina od te skupine je linolna masna kiselina koja ulazi u sastav brojnih biljnih ulja. Velik izvor ovih masnih kiselina su ribe, naročito plava riba. Općenito nezasićene masne kiseline čine veliku skupinu masnih kiselina koje se dijele na esencijalne masne kiseline (koje se ne mogu stvoriti u organizmu; linolna, linolenska, arahidonska) i neesencijalne masne kiseline (149). Esencijalne masne kiseline su one masne kiseline koje su neophodne za normalno funkcioniranje organizma, a moraju se unijeti hranom jer se u organizmu ne sintetiziraju. To su dvostruko nezasićena linolna i trostruko nezasićena alfa linolenska, koje su polazne supstancije za sintezu dugolančanih trostruko i višestruko nezasićenih masnih kiselina npr. EPA (eikosapentaenska m.k.) i DHA (dokosaheksaenska m.k.), GLA (γ linolenska m.k.), DGLA (dihomo- γ -linolenska m.k.) i druge. Dok su zasićene masti neophodne u prehrani osoba koje se bave težim fizičkim radom i sportom, nezasićene moraju biti prisutne u velikim količinama tijekom trudnoće, dojenja, a kasnije prehrane dojenčadi, djece i adolescenata.

Masne kiseline mogu imati dvije osnovne strukture: CIS oblici i TRANS oblici masnih kiselina (149). S razvojem tehnoloških mogućnosti obrade masti dolazi do strukturnih promjena iz CIS oblika u TRANS oblike masnih kiselina. CIS oblici predstavljaju prirodnu strukturu masnih kiselina, koja se različitim tehnološkim procesima može narušiti i stvoriti TRANS oblike masnih kiselina, koja je neprirodna i ljudski organizam je ne može iskoristiti. Trans masne kiseline i hidrogenirana ulja doprinose razvoju nedostatka esencijalnih masnih

kiselina, padu imuniteta, pretilosti, pojavi šećerne bolesti, kolesterola, razvoju krvožilnih bolesti, većoj učestalosti porođaja djece niske porođajne težine, itd.

1.7.1. Omega (n)-3 i omega (n)-6 masne kiseline

Dvije posebne skupine esencijalnih masnih kiselina su omega-3 (α linolenska, eikosapentaenska, dokosaheksaenska m.k.) i omega-6 (linolna, γ linolenska, arahidonska m.k.) masne kiseline (149). Oznaka omega 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 (147, 150).

1.7.2. Lipidi stanične membrane

Stanična membrana je građena od dvostrukog sloja fosfolipida s masnim kiselinama okrenutim prema unutrašnjosti dvosloja (151). Lanci masnih kiselina su u stalnom pokretu, a fluidnost membrane (stupanj molekularnog gibanja unutar membrane) primarno je određena prirodom masnih kiselina, ugrađenim proteinima, vitaminima, kolesterolu itd. Za pravilno funkcioniranje staničnih membrana potreban je relativno visok stupanj nezasićenih masnih kiselina prvenstveno višestruko nezasićene dugolančane masne kiseline LC-PUFA (long-chain polyunsaturated metabolites), jer zasićene masne kiseline stvaraju gotovo kristalnu strukturu u kojoj je molekularno gibanje svedeno na minimum (151). Masti iz hrane mogu djelovati na sastav membrane, a pohranjene masti imaju uglavnom različit sastav (150). U zapadnim zemljama gdje je hrana bogata mastima, unesene masne kiseline iz hrane pohranjuju se u adipocite, dok iz hrane bogate ugljikohidratima adipociti sami sintetiziraju masne kiseline (uglavnom palmitinsku, stearinsku i oleinsku). Samo u mliječnim žlijezdama mogu se sintetizirati kratkolančane i srednjelančane masne kiseline, dok sva ostala tkiva sintetiziraju dugolančane masne kiseline (151). Najzastupljenije višestruko nezasićene masne kiseline nalaze se u staničnim membranama mijelina (72%), eritrocita (43%), stanicama jetre (52%), unutrašnjoj membrani mitohondrija (24%), te ostalim manje zastupljenim stanicama,

zbog čega su spomenute stanice najizloženije djelovanju nedostatka višestruko nezasićenih dugolančanih masnih kiselina (LC-PUFA) (147). Promjene na staničnim membranama očituju se kao promjene u propusnosti/permeabilnosti (vode, niskomolekularnih hranjivih elemenata, elektrolita), promjene provodljivosti električnih impulsa, gubitku intercelularnog transporta kroz međustanične spojeve, slabijem odgovoru na podražaj hormonima itd. Tako je beta oksidacija i oksidativna fosforilacija u jetrenim mitohondrijima manje djelotvorna u slučaju nestabilnih membrana, što dovodi do smanjene mogućnosti pretvorbe hrane u energiju. Stabilnost i integritet membrane stvara uvjete za efikasno funkcioniranje enzima, receptora i drugih proteina koji se nalaze unutar stanične membrane (151). Osim toga višestruko nezasićene dugolančane masne kiseline (LC-PUFA) imaju važnu ulogu u sastavu moždane tvari, jer oko 50% suhe tvari mozga čine lipidi (151). Oko polovine ukupno zastupljenih lipida čine višestruko nezasićene dugolančane masne kiseline (LC-PUFA), i to arahidonska i dokosaheksaenska (DHA) masna kiselina, koje se preko posteljice transportiraju k fetusu. Majčino mlijeko također sadrži dovoljne količine ovih masnih kiselina. Stoga nedonoščad, koja se hrane zamjenskim pripravcima bez višestruko nezasićenih dugolančanih masnih kiselina (LC-PUFA), a ne majčinim mlijekom, mogu imati promjene koje se odražavaju na retini oka ili inteligenciji djeteta (148). Djeca s bogatijom prehranom s omega-3 masnim kiselinama imaju razvijenije kognitivne sposobnosti, kao i bolji kvocijent inteligencije (IQ). Dugotrajni nedostatak ovih masnih kiselina narušit će lokalni metabolizam stanične membrane, te rezultirati promjenama i pojavom bolesti.

1.7.3. Eikosanoidi

Specifične vrste nezasićenih masnih kiselina sa 20 (eikosa) i 22 (dokosa) ugljikova atoma koje su pohranjene u membranskim fosfolipidima, mogu biti oslobođene i transformirane u eikozanoide-hormonima slične tvari, koje djeluju lokalno na mjestu izlučivanja, čak i u koncentracijama manjim od 10^{-9} (152). U grupu eikozanoida ubrajaju se ciklički endoperoksidi (prostaciklini, prostaglandini, tromboksani), te derivati hidroperoksi masnih kiselina (leukotrieni i hidroksi masne kiseline) (152). Prostaciklin i tromboksan imaju potpuno suprotno fiziološko djelovanje. Prostaciklin koji nastaje u stijenkama arterija je jedan od najpoznatijih inhibitora agregacije trombocita. On također relaksira arterijske stijenke i uzrokuje smanjivanje krvnog tlaka (152). Tromboksan, koji se nalaze u trombocitima stimulira agregaciju, steže arterijske stijenke i povisuju krvni tlak. Omjer između ovih komponenti i njihovih aktivnosti važan je za održavanje normalne funkcije krvnih žila (152).

Postoje i specifična djelovanja unutar grupa, pa se tako razlikuju tromboksani A1, A2, A3 itd. Isto tako razlikujemo grupe prostaglandina od A-F, ovisno o položaju okso i hidroksi grupe na prstenu. Do danas je poznato oko 30 različitih vrsta prostaglandina podijeljenih u tri serije, ovisno o masnoj kiselini iz koje su nastali. Serija 1 prostaglandina nastaje iz dihomo-γ-linolenske kiseline, intermedijera u omega-6 lancu. Serija 2 nastaje iz arahidonske masne kiseline, dok serija 3 nastaje iz eikosapentaenske omega-3 masne kiseline. Prostaglandini tipa 1 imaju protektivno djelovanje, jer sprječavaju nakupljanje trombocita, snizuju krvni tlak, sprječavaju razvoj osteoartritisa, smanjuju bol i upalnu reakciju i pospješuju izlučivanje natrija putem bubrega. Ovaj tip prostaglandina smanjuje i izlučivanje arahidonske kiseline iz staničnih membrana, gdje je uskladištena i tako sprječava njenu pretvorbu u prostaglandine E2. Nekoliko studija do sada pokazalo je mogući utjecaj na stvaranje različitih eikozanoida, mijenjajući količinu i vrstu masnih kiselina u prehrani. Tako zamjena ulja s dominirajućom linolnom masnom kiselinom (omega-6), s hranom i uljima u kojima prevladavaju omega-3 masne kiseline dovodi do povećane sinteze njima pripadajućih eikozanoida, čije je djelovanje manje snažno od onih koji nastaju od arahidonske kiseline. Za uspješan pokušaj kontrole sinteze korisnih eikozanoida važna su dva enzima: Δ-6-desaturaza i Δ-5-desaturaza. Δ-6-desaturaza je relativno nespecifičan enzim koji sudjeluje u pretvorbi omega-6 masnih kiselina u aktivirani oblik γ linolensku masnu kiselinu. Funkcija ovog enzima uspostavlja se nakon šestog mjeseca života dojenčeta, zbog čega je važno da majke doje djecu do šest mjeseci jer je majčino mlijeko bogato γ-linolenskom 18:3 kiselinom. Aktivnost ovog enzima prirodno se smanjuje sa starenjem, prehranom s više ugljikohidrata, s previše trans masnih kiselina i previše α-linolenske kiseline. Sintezu štetnih eikozanoida može smanjiti manja aktivnost Δ-5 desaturaze. Inzulin aktivira Δ-5 desaturazu, dok ga glukagon inaktivira. Stoga je jasno da sve trudnice koje su u stanju povišene razine inzulina, kao i trenutna stanja nakon neadekvatnih obroka pogoduju aktiviranju ovog enzima i povećanog stvaranja štetnih eikozanoida. Aktivnost ovog enzima smanjuje i prisutnost EPA omega-3 masne kiseline. Iako je EPA prekursor nekih vrsta eikozanoida, oni nisu dovoljno snažni da bi drastično utjecali na neke metaboličke promjene, ali objašnjava veliku ulogu u očuvanju metaboličke ravnoteže i zdravlja. Tako omega-3 masne kiseline smanjuju aterosklerotske promjene i smanjuju rizik od prvog infarkta, ali se takav učinak može dobiti i drastičnim promjenama u prehrani. Brojne studije su potvrdile da omega-3 masne kiseline smanjuju vrijednosti kolesterola i triacilglicerola u krvi (153).

1.8. METABOLIZAM LIPIDA / MASNE KISELINE

Lipidi čine oko 15% ukupne tjelesne mase. Lipidi uključuju neutralne masti, triacilglicerole, fosfolipide, kolesterol, steroide, prostaglandine i vitamine topljive u masti. Predstavljaju važan izvor energije za tjelesni metabolizam, sastavni su dio i čine strukturu membrane svake stanice, sudjeluju u transportu liposolubilnih vitamina, služe kao nosači oligosaharida i kao hormoni. Osnovni kemijski sastojak lipida, kako triacilglicerola, tako i fosfolipida jesu masne kiseline. To su ugljikovodične organske kiseline dugih lanaca (72, 154). Kolesterol ne sadrži niti jednu masnu kiselinu, ali sterolna jezgra kolesterola sintetizira se iz razgradnih produkata molekula masnih kiselina. Najčešće poznate masti u hrani su neutralne masti, poznate kao triacilgliceroli, koji se koriste za različite metaboličke procese gotovo jednako koliko i ugljikohidrati. Prvi korak u metabolizmu masti je razbijanje masnih kapljica u sitne čestice, tako da digestivni enzimi koji su topljivi u vodi mogu djelovati na velikoj površini. Ovaj postupak se naziva emulgacija, postiže se uz pomoć žuči zahvaljujući žučnim solima koje smanjuju površinsku napetost masnih kapljica i omogućuju bolju djelotvornost lipaza na površini masne kapljice. Najvažniji enzim za razgradnju masti je pankreasna lipaza, koja se upotpunjuje djelovanjem manjih količina crijevne lipaze u tankom crijevu. U probavnom se traktu većina triacilglicerola cijepa u glicerol i masne kiseline ili u monogliceride i masne kiseline. Nakon transporta razgradnih produkata do resica enterocita gdje se apsorbiraju pasivnom difuzijom, žučne se soli ponovno otpuštaju. Kod dovoljnih količina žučnih kiselina apsorbira se oko 97% masnoća, dok kod manjih količina apsorbira svega 50-60% te količine. Prolazeći kroz epitelne stanice crijeva triacilgliceroli se resintetiziraju u nove molekule triacilglicerola (dugolančane masne kiseline se u enterocitima, odnosno njihovim endoplazmatskim retikularnim prostorima resintetiziraju u triacilglicerole koji se skupljaju u kapljice zajedno s apsorbiranim kolesterolom, fosfolipidima i manjom količinom novostvorenih fosfolipida i kolesterola); stvarajući agregate, potom ulaze u limfu, u obliku sićušnih dispergiranih kapljica veličine 0,5 mikrona, koje zovemo hilomikronima. Hilomikroni se nakon egzocitoze dalje prenose duktusom toracikusom i ispražnjavaju u vensku krv. Masne kiseline kratkih lanaca ulaze u kapilarni krvotok, te kroz portalni krvotok putuju kao slobodne masne kiseline. Glicerol koji se koristi za sintezu nastaje de novo sintezom iz α-glicerofosfata. Fosfolipidi se ugrađuju u kapljice svojim masnim dijelom okrenutim prema središtu, a polarni dio je okrenut prema površini što osigurava miješanje kapljica sa staničnom tekućinom. Mali dio ove površine pokriven je β-lipoproteinom, koji se sintetizira u enterocitima. Uloga β-lipoproteina je da omogući spajanje masne kapljice s staničnom membranom prije izbacivanja/egzocitoze iz stanice (72).

Kolesterol je oblik lipida koji se koristi za stvaranje žučnih soli, steroidnih hormona i stanične membrane. U krvi je uglavnom vezan za proteinski nosač u obliku lipoproteina. Tako razlikujemo: a) lipoproteine visoke gustoće (high-density lipoproteins/HDL); b) lipoproteine niske gustoće (low-density lipoproteins/LDL); c) lipoproteine vrlo niske gustoće (very low-density lipoproteins/VLDL). Višak kolesterola predstavlja glavni faktor u nastajanju ateroskleroze krvnih žila u obliku LDL i VLDL. Visoka koncentracija HDL u odnosu na druga dva oblika lipoproteina predstavlja protektivni faktor, te sprječava nastanak ateroskleroze. Porast koncentracije HDL-a može se postići unosom biljne hrane, fizičkom aktivnošću i unosom nezasićenih masnih kiselina. Pušenje, fizička neaktivnost i unos zasićenih masnih kiselina smanjuje koncentraciju HDL lipoproteina. Višak masti se u organizmu deponira u masno tkivo odakle se mogu ponovno iskoristiti kao važan izvor energije u fazi gladovanja. Djelovanjem hormona rasta i kortizola masti se oslobađaju iz masnih depoa, prenose u jetru gdje se triacilgliceroli razgrađuju na glicerol i masne kiseline (72, 154). Masne kiseline se pretvaraju u acetil CoA uz prisutan kisik i glukozu, odakle mogu ući u Krebsov ciklus. Ukoliko nema glukoze i dođe do poremećaja metabolizma acetil CoA doći će do stvaranja ketonskih tijela (acetooctena kiselina, β-hidroksibutiratna kiselina) u krvi. Dalje dolazi do poremećaja acidobazne ravnoteže s razvojem metaboličke acidoze.

1.8.1. Kratkotrajno noćno gladovanje

Noćno uzdržavanje od jela dovodi do pada razine cirkulirajućeg inzulina, što olakšava otpuštanje slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva (155). Tijekom pada razine cirkulirajućeg inzulina, slobodne masne kiseline iz masnog tkiva koriste se kao važan izvor energije za mišiće, srce, bubreg i jetru. U masnoj stanici inzulin je učinkoviti inhibitor hormonski osjetljive lipaze, koja katalizira hidrolizu pohranjenih triacilglicerola da bi se oslobodio glicerol i slobodne masne kiseline (155). Ovakvo antilipolitičko djelovanje događa se pri koncentracijama inzulina koje su znakovito niže od onih koncentracija koje su potrebne za stimulaciju prijenosa glukoze u stanicu (156). Razina prisutnog inzulina tijekom postapsorpcijskog stanja dovoljno je niska da omogući transport slobodnih masnih kiselina (FFA) iz masnih zaliha u ekstracerebralna tkiva kao što su: sistemska muskulatura, srce, korteks bubrega i jetra (156). Slobodne masne kiseline smanjuju glikolizu i usporavaju ulaz piruvata u Krebsov ciklus (154). Količina inzulina koja se smanjuje u portalnoj krvi tijekom noći ipak nije dovoljna da bi mogla znakovito pokrenuti proces stvaranja ketonskih tijela iz slobodnih masnih kiselina. Adaptacija metabolizma prilikom kratkotrajnog gladovanja ima

svoje specifičnosti. S obzirom da su zalihe jetrenog glikogena ograničene na ~70 grama (154), a bazalna tjelesna utilizacija je oko 200 do 250 grama dnevno, zalihe jetrenog glikogena se brzo potroše za vrijeme gladovanja (157). Rezultat navedenog tijekom početne faze je ubrzana glukoneogeneza kako bi zadovoljila potreba tkiva za glukozom, primarno CNS. U početnoj fazi gladovanja ravnoteža se postiže istovremenim djelovanjem hepatalnih i ekstrahepatalnih događanja. Dolazi do povećanog oslobađanja alanina i drugih glikogenih aminokiselina iz sistemske muskulature (158), kao i konverzije alanina u jetri u glukozu (159). Takvim opažanjima se zaključuje da su hepatalni mehanizmi glukoneogeneze stimulirani tijekom kratkotrajnog gladovanja. Adaptacija metabolizma kod početnog gladovanja (porast glukoneogeneze, glikogenoliza, mobilizacija aminokiselina i lipoliza) olakšana je smanjenom sekrecijom inzulina, kao i skromnim povećanjem razine glukagona u portalnom krvotoku (160, 161). U takvim se stanjima koncentracija inzulina primarno kontrolira padom koncentracije cirkulirajuće glukoze, dok se porast glukagona pripisuje usporenom metabolizmu (161). Istovremeno hipoinzulinemija povećava lipolizu i dostupnost slobodnih masnih kiselina, te smanjuje perifernu potrošnju glukoze s jedne strane, dok glukagon dominira svojim djelovanjem na razini jetre s druge strane. Ne iznenađuje da je progresivno povećanje cirkulirajućih ketonskih tijela za vrijeme gladovanja također regulirano pomoću inzulina i razine glukagona (162, 163). Već razvijena hiperketonemija uključuje: a) povećani dotok slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva; b) povećanje jetrene oksidacije slobodnih masnih kiselina, tzv. „ketogeni kapacitet“; i c) smanjenu koncentraciju ketonskih tijela u perifernim tkivima (162, 164).

1.8.2. Tjelesna aktivnost

U razdoblju uzdržavanja od jela, kao i za vrijeme tjelesne aktivnosti stvara se potreba za endogenom potrošnjom energije u tkivima. Zalihe mišićnog glikogena troše se anaerobnom glikolizom, te se energetske potrebe za rad muskulature moraju nadoknaditi direktno iz cirkulacije (165). Tijekom takve aktivnosti glukoneogenetska aktivnost jetre može se povećati za 300-500% (165). Za vrijeme takve tjelesne aktivnosti dolazi do mobilizacije slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva kako bi smanjile potrošnju zaliha glikogena iz jetre. Ukoliko se tjelesna aktivnost nastavi kroz duže razdoblje, potrošnja slobodnih masnih kiselina poprima sve veću ulogu za pokrivanje energetskih potreba skeletne muskulature (166). Istovremeno se smanjuje potreba za hepatalnom glukoneogenezom iz aminokiselina (166). U toj fazi smanjuje se sekrecija inzulina, dolazi do aktivacije autonomnog živčanog

sustava (simpatikusa), te dolazi do povećane aktivnosti kontra-regulatornih hormona: glukagona, kortizola, hormona rasta i kateholamina (epinefrina, norepinefrina). Ovi hormoni dostižu vrhunac za vrijeme pojačane tjelesne aktivnosti (167).

1.8.3. Ingestija glukoze

U normalnim okolnostima uzimanje glukoze ne dovodi do hiperglikemije zahvaljujući različitim homeostatskim mehanizmima koji dovode do porasta koncentracije glukoze u plazmi, uz održavanje stanja normoglikemije. Uz navedeno su prisutna i druga zbivanja, kao što je: smanjena proizvodnja glukoze u jetri, stimuliran unos glukoze u visceralna tkiva, te unos glukoze u skeletnu muskulaturu. Takvi se procesi aktiviraju porastom razine inzulina i/ili djelovanjem hiperglikemije (168, 169). Razina glukoze je dominantan čimbenik za sekreciju inzulina, a osim glukoze postoje i drugi čimbenici koji u tome sudjeluju. Djelovanje inzulina nakon oralnog unosa glukoze je znakovito veće nego kod parenteralnog unosa. Takvo stanje je rezultat djelovanja glukagonskog peptida-1, gastrointestinalnog peptida (170), te parasimpatičke aktivnosti crijeva (171). Nakon uzimanja glukoze jetra i skeletna muskulatura imaju dominantnu ulogu. Oko dvije trećine egzogene glukoze odlaže se u mišićno tkivo, dok se preostala trećina glukoze odlaže u visceralna tkiva (npr. jetra i crijeva) (170, 171, 172). Kvantitativnim prikazom u jetri se smanjuje endogena proizvodnja glukoze za više od 50%; dolazi do 2,5 puta većeg unosa glukoze u visceralna tkiva i peterostrukog porasta unosa u periferna tkiva. Kod uzimanja miješane hrane (ugljikohidrati, masti i bjelančevine) razina glukoze u krvi može oscilirati od 1,7 do 2,2 mmol/L u 24 sata. Ova „fina usklađenost“ primarno je određena osjetljivošću jetrenog parenhima na minimalne promjene u sekreciji inzulina. Ingestija malih količina glukoze ne mijenja znakovito razinu perifernog inzulina. Inzulin se direktno oslobađa u portalnu venu, te koncentracija inzulina u portalnoj veni može porasti za nekoliko puta. U takvim slučajevima je proizvodnja jetrene glukoze zaustavljena, dok unos periferne glukoze (koja zahtijeva veće razine inzulina za aktiviranje) je samo neznatno ili nije uopće povišen. Tako su u usporedbi s jetrom skeletni mišić i masno tkivo uključeni u ograničenoj mjeri u metaboličku regulaciju glikemije i na vrlo male unose glukoze (168).

1.8.4. Ingestija bjelančevina

U vrijeme uzdržavanja od jela negativan disbalans dušika u muskulaturi ovisi neposredno o količini aminokiselina, koje se unose hranom bogatom bjelančevinama. Transfer aminokiselina iz crijeva u mišićno tkivo posredovan je i olakšan djelovanjem inzulina. Prisutan inzulin zaustavlja mišićnu proteolizu (173) i tako stvara pozitivnu prevagu mišićnog dušika (174). Inzulinom posredovan i olakšan proteinski anabolizam u takvim slučajevima je rezultat istovremenog unosa ugljikohidrata i proteina. Uzimanje čisto proteinske hrane u zdravih osoba praćeno je stvaranjem velikih količina aminokiselina visceralnog porijekla. Valin, leucin i izoleucin (BCAA/branched chain amino acids) su aminokiseline, koje čine osnovu iz koje se nadoknađuje potreban dušik za muskulaturu (174, 175). Te su aminokiseline zastupljene s > 60% od svih aminokiselina koje ulaze u cirkulaciju. Ovakva zastupljenost aminokiselina je prisutna i u slučajevima kad čine svega 20% aminokiselina u proteinskoj hrani (176).

1.8.5. Ingestija masnoća

Inzulin koristi nekoliko komplementarnih mehanizama da bi izvršio svoj lipogeni učinak. Nakon unosa hrane miješanog sastava dolazi do porasta razine inzulina u plazmi. Posljedica navedene metaboličke aktivnosti je unos, odnosno transport i sinteza triacilglicerola (TG), koji se deponiraju u jetri i masnom tkivu. Nakon unosa hrane, triacilgliceroli se hidroliziraju u slobodne masne kiseline djelovanjem intestinalne lipaze. Kad su jednom apsorbirane iz tankog crijeva, slobodne masne kiseline se reesterificiraju u hilomikron-triacilglicerole koji ulaze u limfni sustav. U kapilarnom endotelu inzulin stimulira lipoproteinsku lipazu, koja hidrolizira hilomikron-triacilglicerole (i endogene lipoprotein-triacilglicerole) natrag u slobodne masne kiseline, koje preuzimaju adipociti za sintezu triacilglicerola i eventualno deponiranje (177). Inzulin stimulira ulaz glukoze u adipocite preko molekula glukoznog transportera GLUT-4 na površini adipocita; veliki dio glukoze koju uzimaju adipociti iskorišten je za sintezu α-glicerofosfata, koji je potreban u masnom tkivu za esterifikaciju masnih kiselina i stvaranje triacilglicerola (178). Osim navedenog porast razine inzulina rezultira i povećanom sintezom masti, smanjuje se cirkuliranje slobodnih masnih kiselina, zaustavlja se formiranje ketonskih tijela i dolazi do povećanog odlaganja u masno tkivo.

1.8.6. Utjecaj spola na homeostazu glikemije

Proučavanjem utjecaja različitih hormona na homeostazu glukoze dolazi se do važnih spoznaja o razlikama uvjetovanih spolom. Reakcija na egzogeno primijenjen inzulin, odnosno uzimanje glukoze prema jedinici inzulina je veća kod muškog, nego kod ženskog spola, što se pripisuje ukupno većoj tjelesnoj masi mišićnog tkiva (179, 180). Dodatno tome, poznato je da se reakcija metabolizma kod duljeg gladovanja razlikuje prema spolu. Kod muškog spola gladovanjem dolazi do postupnog pada razine cirkulirajuće glukoze, koja rijetko padne ispod 2,7 mmol/L. Kod žena dolazi do ubrzanog smanjenja razine cirkulirajuće glukoze, koja često padne do 2,2- 2,7 nakon 48 do 72 sata (181). Tumačenje za to ne postoji, iako se sugerira se da je za to vjerojatno odgovorna manja mišićna masa. Potvrda navedenom nalazi se u činjenici da je kod gladovanja smanjenja cirkulacija alanina jače izražena kod žena nego kod muškaraca (181). Bez obzira na spoznaju da žene dostižu niže razine glukoze tijekom produljenog gladovanja nego muškarci, dostupna literatura navodi kontradiktorne podatke o razlikama prema spolu. Nekoliko izvještaja navodi da je utjecaj epinefrina, norepinefrina i hormona rasta na hipoglikemiju i ostale stimuluse znatno veća u muškaraca (182). Drugi pak istraživači nisu uspjeli dokazati takve razlike (183). Menstrualni ciklus u žena također ima svoj utjecaj na metabolizam ugljikohidrata. Unos glukoze je povećan u preovulatornoj fazi ciklusa za vrijeme hiperglikemije (184, 185). Kontraregulatorna hormonska reakcija na hipoglikemiju slična je tijekom folikularne i lutealne faze (186).

1.9. METABOLIČKE PROMJENE U ZDRAVIH I DIJABETIČNIH TRUDNICA

U zdravih žena bez dijabetičnog obiteljskog opterećenja i bez anamnestičkih znakova sumnjivih na dijabetes intravenski i peroralni glukoza tolerans test (oGTT) mijenja se napredovanjem trudnoće. Vrijednosti nisu patološke i ostaju u granicama normale, ali je nakon oGTT-a plato najviše vrijednosti produljen i normalizacija usporena (186). Nakon intravenskog davanja glukoza sporije nestaje iz krvi. Glukoza natašte u zdravih trudnica pada na vrijednosti 3,3 do 3,9 mmol/L. Sniženje iznosi 10-20%, a nastaje zbog poboljšane utilizacije glukoze te potrebe za fetus, uterus i posteljicu. Vrijednosti glukoze nakon jela u trudnica se povećavaju od 7,2 na 7,8 mmol/L, što je posljedica antiinzulinskih hormona. Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju postprandijalnu glikemiju od 8,3 do 8,9 mmol/L zbog djelovanja placentnih anti-inzulinskih hormona, inzulinske rezistencije i zakašnjele sekrecije inzulina na nutritivne stimulanse (187). U zdravih trudnica srednja vrijednost

dnevnog profila glukoze iznosi između 5,0 do 5,6 mmol/L, kao i u negravidnih žena. Niže su vrijednosti natašte i više vrijednosti nakon jela u zdravih trudnica. U trudnica s gestacijskim dijabetesom srednja vrijednost glukoze iznosi oko 5,6 mmol/L ili više. Tolerancija glukoze se u ranoj trudnoći poboljšava zbog utjecaja humanog korionskog gonadotropina (hCG). Nakon dvadesetog tjedna zbog utjecaja antiinzulinskih hormona tolerancija se glukoze progresivno smanjuje. U zdravih trudnica sekrecija inzulina se povećava. Vrijednosti inzulina su u zdrave trudnice prije jela povišene to više što je veća gestacijska dob. Djelotvornost inzulina se u trećem tromjesečju trudnoće smanjuje za 50 do 70%, što je evidentan dokaz povećanja inzulinske rezistencije u zdravih trudnica (188). Metabolizam ugljikohidrata je vrlo kompleksan i još uvijek nedovoljno istražen. U početku trudnoće inzulin uobičajeno snizuje koncentraciju glukoze u krvi, a u uznapredovaloj trudnoći stvorene povećane količine inzulina imaju ograničeni učinak na koncentraciju glukoze u krvi: u organizmu se stvara rezistencija na inzulin koja pogoršava manifestni dijabetes i uzrokuje gestacijski dijabetes. U zdravih trudnica ne dolazi samo do promjena metabolizma ugljikohidrata, već i do promjena metabolizma masti i aminokiselina (188). Nakon jela zbog antilipolitičkog djelovanja inzulina ne oslobađaju se masne kiseline iz masnog tkiva, ali su razine slobodnih masnih kiselina više nego u negravidnih žena. Stimulacija lipolize nastaje nakon 3-4 sata od uzimanja hrane zbog pada razine inzulina, pa dolazi do znatnijeg povišenja slobodnih masnih kiselina u krvi majke. Povišenje triacilglicerola iznosi 1,5 do 2 puta u trećem tromjesečju u odnosu prije trudnoće (189). To značajno povišenje razine triacilglicerola nastaje zbog povećanog stvaranja triacilglicerola u jetri, povećanog unosa hrane i smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze (189). Nasuprot povišenju koncentracije glukoze i slobodnih masnih kiselina većina aminokiselina se tijekom trudnoće smanjuje, kako nakon jela tako i natašte, što je posljedica hiperinzulinemije majke. Trudnice s šećernom bolesti tipa 1 nemaju endogenog inzulina i zbog toga im treba davati inzulin radi regulacije glikemije i sprječavanja ketoacidoze. Potrebe za inzulinom se povećavaju ponekad i dva do tri puta, zbog čega su nužne česte kontrole glikemije i povećanje doze inzulina. Koncentracija glukoze, masnih kiselina, ketona, triacilglicerola i nekih aminokiselina u cirkulaciji majke se povećava. Cilj liječenja je dati dovoljno inzulina da bi se normalizirao metabolizam u dijabetičarki i na taj način eliminirao nepovoljni utjecaj dijabetesa na rast i razvoj embrija i fetusa (190, 191). U trudnica s šećernom bolesti tipa 2 dolazi do još izraženijeg utjecaja inzulinske rezistencije na regulaciju glikemije. Zbog toga je takvim trudnicama potrebna znakovito veća doza inzulina nego trudnicama s tipom 1 šećerne bolesti. Najvažnije metaboličke promjene u trudnoći su nastanak progresivne inzulinske rezistencije, ubrzan katabolizam masti i hipoglikemije za

vrijeme gladovanja. Tijekom trudnoće u metabolizmu proteina dolazi do znakovitih promjena u sintezi, koncentraciji i denaturaciji proteina. Već poslije 12.-og tjedna gestacije koncentracija ukupnih proteina u plazmi je manja za 15-20% od koncentracije proteina u negravidnih žena. U normalnoj trudnoći koncentracija ukupnih proteina održava se na razini iznad 60 g/L. Pad razine proteina nije isti za sve frakcije proteina plazme. Koncentracija albumina je znakovito niža (oko 35%), dok se koncentracija imunoglobulina mijenja minimalno. Estrogenskom stimulacijom dolazi do blagog povećanja sinteze α-globulina i β-globulina; dolazi do znakovitog porasta fibrinogena (i do 50%) i drugih proteinskih faktora koagulacije i ceruloplazmina. U trećem tromjesečju trudnoće raste i koncentracija transferina. Pad koncentracije ukupnih proteina i albumina je rezultat povećanja cirkulatornog volumena i relativne dilucije, ali i neravnoteže između sinteze i razgradnje proteina. Zbog navedenih promjena dolazi i do smanjenja koloidnoosmotskog tlaka plazme. Tijekom trudnoće povećana je koagulabilnost krvi zbog promjena u koagulacijskom i fibrinolitičkom sustavu. Ukupni lipidi (kolesterol, fosfolipidi, triacilgliceroli) su dva puta veći krajem trudnoće u odnosu na negravidno stanje. Dolazi do progresivnog porasta serumskih triacilglicerola što je rezultat inhibicijskog djelovanja postheparin-esteraze i lipoproteinske-lipaze. Kolesterol raste za 30-60%, ukupni fosfolipidi postupno rastu od 25-50%. Frakcije lecitin, cefalin i sfingomijelin rastu, dok se izoleucin smanjuje za 50% u odnosu na negravidno stanje.

1.9.1. Manjak inzulina u šećernoj bolesti

Dijabetes mellitus je kronična bolest u kojem je prisutna kompleksna interreakcija nasljednih faktora i faktora okoline na djelovanje inzulina. Nastaje zbog smanjenog izlučivanja inzulina i/ili smanjene inzulinske osjetljivosti u ciljnim tkivima. Kod pacijentica s tipom 1 šećerne bolesti složena povezanost genetskih, egzogenih i autoimunih faktora dovodi do selektivnog uništavanja β-stanica gušterače, te kompromitira izlučivanje inzulina. Tip 2 šećerne bolesti ima manje izražen nedostatak inzulina.

1.9.2. Izlučivanje inzulina

Nedostatak inzulina može varirati od djelomičnog nedostatka inzulina (povećane potrebe, starenje, stres, bolest, trudnoća) do potpunog nedostatka inzulina. Pacijentice s tipom 1 šećerne bolesti mogu do određenog stupnja proizvoditi endogeni inzulin, premda se izlučivanje postupno gubi, jer je funkcija β-stanica selektivno uništena (192). Pacijentice s

tipom 2 šećerne bolesti obično imaju manje oštećeno, odnosno kompromitirano izlučivanje inzulina. Razine glikemije kod takvih pacijentica mogu već uz dijetu biti normalne ili čak nešto više. Kod blažih slučajeva šećerne bolesti tipa 2 (razina glukoze u plazmi kod gladovanja > 7 mmol/L) često dolazi do selektivnog pogoršanja prve faze inzulinske reakcije. U takvim slučajevima manjak inzulina je mnogo manje izražen za vrijeme uzimanja miješane hrane u usporedbi s razinom inzulina za vrijeme uzimanja čistog šećera (193). Izvješća Yalowa i Bersona naglašavaju prisutnu hiperinzulinemiju kod pacijentica s tipom 2 šećerne bolesti (194). Više od 80% do 85% pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti su adipoznije građe. Poznato je, da je debljina per se praćena stanjem hiperinzulinemije i povezana je s rezistencijom inzulina na ciljna tkiva (195). Spajanje inzulina sa specifičnim receptorskim mjestom na površini stanice pokreće kaskadnu reakciju staničnih procesa, koju nazivamo postreceptorskim događanjem u stanici. Ovaj lančani slijed zbivanja može se pokrenuti i kod znakovitih oscilacija prisutnog inzulina. Tip 2 šećerne bolesti osobit je po smanjenoj osjetljivosti na molekule inzulina u ciljnim tkivima, te se na taj način limitira metabolički učinak stanice (196). Periferna tkiva, poput skeletnog mišića u stanjima hiperglikemije slabije reagiraju na molekule inzulina, te tako umanjuju metaboličku aktivnost stanice (197). Drugi inzulinom stimulirani procesi, kao što je inhibicija hepatalne glukoneogeneze također pokazuje smanjenu osjetljivost prema inzulinu. Istraživanja o poremećenoj funkciji inzulinskih receptora otkrivaju postreceptorska oštećenja koja imaju znakovitu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije (64). Pretpostavlja se da stanični metaboliti slobodnih masnih kiselina (FFA) mogu usporiti translokaciju GLUT 4 na površinu stanice (196, 197).

1.10. POSTAPSORPCIJSKO STANJE

Nakon uobičajenog noćnog gladovanja većina dijabetičara pokazuje postojanu hiperglikemiju. Pacijenti s jače izraženom hiperglikemijom imati će popratnu glikozuriju i dodatni gubitak energije urinom. Iz takve perspektive dijabetes se može smatrati kao stanje „ubrzanog gladovanja“; situacija koja nije bitnije drugačija od one koju možemo zapaziti tijekom normalne trudnoće.

Glukoza. U slučajevima apsolutnog ili relativnog manjka inzulina tijekom noćnog gladovanja dolazi do porasta razine glukoze u krvi. Umjereni porast (6,1 do 6,9 mmol/L) glikemije definiramo kao stanje koje je nastalo uslijed gladovanja; pacijenti imaju povišene razine glukoze što nazivamo impaired fasting glucose (IFG). Kad razina glukoze u krvi prelazi iznad 6,9 mmol/L takvo stanje definiramo kao stanje razvijenog dijabetes melitusa (198). U zdravih

osoba i minimalna hiperglikemija je dovoljna da potpuno zaustavi hepatalnu glukoneogenezu, dok u dijabetičara (ili kod pacijenata s IFG-om) takav učinak izostaje (198). Rezultat takve aktivnosti je relativno ili apsolutno povećana proizvodnja glukoze. Pacijenti s tipom 1 šećerne bolesti i jačim deficitom inzulina mogu dovesti do pojačane hepatalne glukoneogeneze. U takvim okolnostima nedostatak inzulina može rezultirati prekomjernim izlučivanjem glukagona i hormona rasta, te tako dalje održavati pojačanu hepatalnu glukoneogenezu (199). U slučajevima potpunog nedostatka inzulina dolazi do otpuštanja kontraregulatornih hormona (glukagona, kortizola, hormona rasta i kateholamina), što stimulira ubrzanu hepatalnu glukoneogenezu. Klinička slika ovakvih stanja usporedna je s prisutnom hiperglikemijom i glikozurijom, što možemo vidjeti u slučajevima dijabetične ketoacidoze (DKA-diabetic ketoacidosis) ili u stanjima hiperosmolarne hiperglikemije (HHS-hyperosmolar hyperglycemic state) (200).

Aminokiseline. U postapsorpcijskoj fazi dijabetičari s tipom 1 šećerne bolesti imaju povišenu razinu cirkulirajućih aminokiselina. Takva hiperaminoacidemija je rezultat povišenih vrijednosti lanaca razgranatih aminokiselina (BCAA-branched chain amino acid) (201), dok se istovremeno razina cirkulirajućeg alanina smanjuje zbog nedostatka inzulina (202).

Novija istraživanja, koja koriste radioaktivne detektore ukazuju na povišene razine BCAA u cirkulaciji kod pacijenata sa slabo reguliranim dijabetesom tipa 1. Opisane abnormalnosti BCAA metabolizma često izostaju kod dijabetičara s tipom 2 šećerne bolesti. To je vjerojatno zbog toga što je metabolizam BCAA ovisan o sniženim razinama inzulina (203).

Slobodne masne kiseline. U postapsorpcijskoj fazi dijabetičari s tipom 1 šećerne bolesti imaju povišene razine slobodnih masnih kiselina (FFA-free fatty acids) (204), što se pripisuje djelovanju inzulina. Kod tipa 2 šećerne bolesti porast razine cirkulirajući FFA dolazi kod normalne ili povišenih vrijednosti inzulina (204). Povećana dostupnost FFA dovodi do njihove oksidacije, što dovodi do smanjene oksidacije glukoze (154). Premda se FFA ne mogu direktno pretvoriti u glukozu, one potiču stanje hiperglikemije te odlaganje glukoze u skeletni mišić (205). U pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti prisutan endogeni inzulin umanjuje ketogene procese u jetri. Kod dijabetičara s tipom 1 šećerne bolesti mobilizirane FFA jednostavnije se pretvaraju u ketonska tijela. Manjak inzulina u portalnoj cirkulaciji smanjuje sintezu masti u jetri, te tako smanjuje intrahepatalnu razinu malonil Co-enzima A. Istovremenim povećanjem karnitina ovi procesi stimuliraju aktivnost jetrene acilkarnitin-transferaze što olakšava prijenos dugačkih lanaca masnih kiselina, koje se u mitohondriju β-oksidacijom pretvaraju u ketonska tijela (162). Tijekom razdoblja gladovanja u dijabetičnih

pacijenata dolazi do porasta razine cirkulirajućih lipoproteina. Najizraženiji je porast lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) (206).

2. ADIPOKINI

2.1. Leptin

Humani je leptin neglikozilirani polipeptid koji se sastoji od 146 aminokiselina, veličine 16kDa. Leptin je otkriven kada se genetskim mapiranjem pokušala otkriti genska mutacija koja je uzrokovala adipozitet u miševa. Njenim otkrivanjem otkriven je i protein kodiran navedenim genom – leptin (207, 208). Nazvan je leptin prema grčkoj riječi leptos koja označava mršavost, zbog svoje sposobnosti da smanji nakupine masnog tkiva (209).
Postoji značajna podudarnost među vrstama tako da se sastav humanog leptina podudara 87% s mišjim i 85% sa leptinom štakora (207, 2010). Leptin se nekada naziva i OB protein, stoga što je rezultat transkripcije OB gena (obese= engl. pretilo).

Humani leptin pokazuje aktivnost i u organizmu miša i štakora (211, 212). Ekspresija leptina je vrlo ograničena, te je pronađena samo u adipocitima (210, 213). Navedena mutacija OB gena pronađena je samo u miševa ali ne i u ljudi.

Identificirani su i receptori za humani leptin koji se najčešće opisuju kao OBR ili rijetko kao LEPR. Radi se o glikoproteinima od 1144 aminokiseline i 150 kDa. Vanjski im je dio N-terminalan, te pokazuju visoku podudarnost s gp130, signalnom podjedinicom porodice IL-6 receptorskog kompleksa (214, 215). Postoje više oblika navedenih receptora koje se najčešće razlikuju prema duljini citoplazmatskih domena (215-219).

Prije se smatralo da funkcionalni citoplazmatski signal stvaraju samo receptori (OBR) s citoplazmatskom domenom duljine 300 aminokiselina (full-length receptor (OB RL)) (220, 221). Danas je poznato da signalnu aktivnost ostvaruju i oblici receptora s kratkim citoplazmatskim domenama (short-length receptor (OB RS)) aktivacijom citoplazmatskog proteina jun-B (218, 222).

Činjenica koja dodatno komplicira razumijevanje funkcije leptinskih receptora je mogućnost formiranja signalizirajućih homodimera ili „kratki oblik“-„dugi oblik“ heterodimera (OBRL/OBRS) (222, 223) koji su funkcionalni i bez dodatnih receptorskih podjedinica.

Dugi oblik leptinskog receptora (full-length human Leptin receptor (OBRL) je 76% identičan dugome obliku receptora u miša i 77% identičan onome u štakora (224). I u miševa i u štakora postoje adipozni fenotipovi koji nastaju zbog mutacije OBR gena, s time da se

mutacija u miša (tzv. db mutacija - kao dijabetes) javlja unutar citoplazmatske domene receptora dok se mutacija u štakora (tzv. fa mutacija – kao „fatty acid“) javlja u ekstracelularnom djelu (216, 225).

Dugi oblik leptinskog receptora (full-length human Leptin receptor (OBRL) pokazuje ekspresiju u hipotalamusu (216), bubrezima (226), nadbubrežnim žlijezdama (226) i CD34+ hematopoetskim stanicama (218).

Najpoznatija funkcija leptina je ona u regulaciji apetita glodavaca i potrošnji energije (212). Pretpostavlja se da leptin otpuštaju masne stanice dok se povećavaju kao rezultat prekomjernog unosa energije. Povećanje masnih stanica znak je da kratkoročno nije potreban dodatni unos kalorija, a cirkulirajući leptin prenosi tu informaciju u hipotalamus, potiskujući apetit i ubrzavajući metabolizam (208).

Iako cirkulirajuće razine leptina usko pozitivno koreliraju s količinom masnog tkiva u ljudi i miševa (227, 228), treba uzeti u obzir da mnogobrojni čimbenici utječu na mozak i periferna tkiva. a također su značajni u regulaciji tjelesne težine i metabolizma. Smatra se i da leptin ima ulogu i u hematopoezi (229) i funkciji kore nadbubrežne žlijezde (230). Cirkulirajuća razina leptina može se mjeriti ELISA-om (227, 231) i RIA-om (232).

Uopćeno normalne su razine leptina u plazmi u niskim koncentracijama mjerenim ng/mL (231-232), dok su izmijenjene koncentracije nađene kod ateroskleroze (233), nedostatka hormona rasta (234) i poremećajima prehrane kao što je anorexia nervosa (235, 236).

Osnovna je funkcija leptina prepoznavanje negativne energetske ravnoteže, odnosno u detekcija sniženih energetskih rezervi, što se očituje u smanjenom lučenju leptina. Snižene vrijednosti leptina u fazi mršavljenja izazivaju glad i ponovni porast tjelesne težine. Kod povišenih razina leptina kod pretilih osoba, najčešće dolazi do leptinske rezistencije, te ne dolazi do gubitka teka (237).

Leptin nažalost nije toliko funkcionalan u detektiranju povišenih energetskih rezervi i sprječavanju debljine, glavna mu je uloga prilagodba smanjenom unosu energije (237). Lučenje leptina potiče inzulin, a koče katekolamini i TNF-α. Inzulin povećava stvaranje leptina preko učinaka na pojačano iskorištavanje glukoze i oksidativni metabolizam glukoze u adipocitima. Leptin koči unos hrane putem fosfatidilinozitol-3-kinaze, što je dio puta preko kojeg djeluje i inzulin, te na taj način inzulin i leptin prenose signale iz perifernih tkiva u hipotalamus.

Izvan masnog tkiva, u drugim tkivima, leptin aktivira AMP-kinazu. AMP-kinaza inhibira acetil-CoA-karboksilazu, što smanjuje razinu malonil-CoA. Malonil-CoA inače koči

ulazak masnih kiselina u mitohondrije. Tako će smanjenje razine malonil-CoA dovesti do pojačane oksidacije masnih kiselina, te će sniziti sadržaj triacilglicerola u ostalim tkivima, kao npr. u mišićnim stanicama i time smanjiti inzulinsku rezistenciju (238). Leptin snizuje inzulinsku rezistenciju i neizravno djelujući preko hipotalamo-simpatičkog živčanog sustava.

Leptin inhibira transkripciju gena za inzulin i lučenje inzulina putem svojih receptora na β-stanicama. Ostali su učinci leptina poboljšanje imuniteta, pojačana angiogeneza i bolje cijeljenje rana (224, 238, 239, 240).

2.2. Adiponektin

Adiponektin, još nazivan i adipocitni-komplement povezani protein (Adipocyte complement-related protein) veličine od 30 kDa (Acrp30), protein je specifičan za adipocite s potencijalnom ulogom u homeostazi glukoze i lipida. Cirkulirajuće razine adiponektina u krvi su visoke i na njih otpada otprilike 0.01% ukupnih plazma proteina (241-244). Adiponektin ima strukturu koja uključuje N-terminalnu kolagen sličnu domenu, koju slijedi C terminalna domena sa značajnom strukturalnom sličnosti s faktorom komplementa C1q (241, 245, 246).

Iako posjeduju mali broj zajedničkih sekvenci, slična trodimenzionalna struktura ukazuje na eventualnu evolucijsku vezu između C1q- slične domene adiponektina i članova "TNF superporodice" (247). Adiponektin se javlja u različitim oblicima koji uključuju trimere (low molecular weight–adiponektin niske molekularne težine), heksamere (middle molecular weight-adiponektin srednje molekularne težine) i strukture oligomera višeg reda (high molecular weight-adiponektin velike molekularne težine). Smatra se da različiti oblici adiponektina (niske, srednje ili velike molekularne težine) utječu na biološku aktivnost (241, 247, 248). Pritom se smatra da je onaj velike molekularne težine i biološki najaktivniji. Produkcija adiponektina povezana je s diferencijacijom u adipocite, a njegova sekrecija je potaknuta inzulinom (241, 249).

Poznata su dva receptora za adiponektin nazvana AdipoR1 i AdipoR2 (250), koji sadrže 7 transmembranskih domena. AdipoR1 pokazuje visoku ekspresiju u skeletnim mišićima, dok se AdipoR2 primarno nalazi u tkivu jetre.

Injekcija adiponektina u miševa normalne tjelesne težine izazvat će inzulin neovisno smanjenje glukoze u krvi, što se pripisuje učinku povećanja inzulinske osjetljivosti, koja je rezultat djelovanja adiponektina na regulaciju metabolizma triacilglicerola (251). Adiponektin utječe na smanjenje tjelesne mase, kao i na oksidaciju slobodnih masnih kiselina u mišićima i jetri miša (242, 252). Mehanizam kojim adiponektin utječe na oksidaciju

slobodnih masnih kiselina najvjerojatnije uključuje regulaciju ekspresije i aktivnosti proteina povezanih s metabolizmom triacilglicerola kao što su CD36, acil-CoA-oksidaza, AMPK, i PPAR (252-254).

Iako su spoznaje o djelovanju i regulaciji adiponektina na metabolizam glukoze i lipida u ljudi znatno oskudnije, pretpostavlja se da se radi o sličnom mehanizmu (255).

Dobro je poznat odnos između debljine i cirkulirajućeg adiponektina (246, 256, 257), kao i da razina adiponektina raste s gubitkom težine (258). Snižene su, pak, razine adiponektina povezane s povećanom inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom, te je opće poznata činjenica da osobe koje boluju od dijabetesa tipa 2 imaju snižene razine adiponektina u krvi (259). Tiazolidindioni, grupa lijekova koja povećava inzulinsku osjetljivost povisit će razinu adiponektina u pacijenata s povišenom inzulinskom rezistencijom (260). Obrnuto, povišene su razine adiponektina povezane s sniženim rizikom od dijabetesa tipa 2.

Upotrebom metode spektroskopije magnetskom rezonancijom dokazano je da je sadržaj intracelularnih lipida u mišiću čovjeka obrnuto proporcionalan razinama adiponektina u krvi, najvjerojatnije kao rezultat adiponektinom inducirane oksidacije masnih kiselina (255). Smatra se da adiponektin ima i antiaterogenu i antiupalnu ulogu. Smanjene vrijednosti adiponektina u plazmi nalaze se u pacijenata s koronarnom bolesti (260). Nadalje, zadebljanje sloja intime arterija naglašeno je u soja miševa s nedostatkom adiponektina i smanjeno je egzogenim davanjem adiponektina (261). Adiponektin u in vitro uvjetima potiskuje ekspresiju adhezivnih molekula na stanicama endotela, smanjujući time i priljubljivanje monocita (262). Također adiponektin usporava rast mijelomonocitnih progenitornih stanica, kao i stvaranje TNF- α u makrofagima (265).

Adiponektin je glavni adipokin s pozitivnim učincima na metabolizam (238, 240, 263). Adiponektin je velika proteinska molekula čije lučenje potiče smanjena tjelesna težina, a koče ga katekolamini, glukokortikoidi, TNF-α, IL-6, porast veličine adipocita, te pad osjetljivosti adipocita na inzulin. Inzulin može poticati, ali i kočiti lučenje adiponektina. Vezanjem na svoje receptore, te posljedičnom aktivacijom AMP-kinaze, leptin povećava oksidaciju masnih kiselina te smanjuje razinu triacilglicerola u jetri i mišićnim stanicama. U jetri inhibira i glukoneogenezu i povisuje razinu HDL-kolesterola. U masnom tkivu adiponektin pospješuje unos glukoze.

Općenito, adiponektin smanjuje inzulinsku rezistenciju, smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina, snižava glikemiju i smanjuje aterogenezu putem inhibicije učinka TNF-α, te posredno inhibira priljubljivanje monocita na endotel i pretvorbu makrofaga u

pjenušave stanice, ublažava endotelni upalni odgovor i suprimira proliferaciju aortalnih glatkih mišićnih stanica (264). Znatno je izraženiji negativan odnos adiponektina i visceralne nego potkožne masti. Adiponektin inhibira preadipocitnu diferencijaciju i tako inhibira rast masnog tkiva. Adiponektin pretežito stvaraju adipociti visceralne masti (224). Kod abdominalne debljine veliki adipociti visceralne masti ispunjeni triacilglicerolima luče sve manje adiponektina (238). Razine adiponektina i leptina su više u žena, jer kod ginoidne raspodjele masti adipociti ostaju manji i brojniji.

Najnovija istraživanja ukazuju da je upravo visokomolekularni adiponektin glavna funkcionalna frakcija adiponektina, te da je njegova koncentracija odnosno njegov udio, u snažnijoj korelaciji s inzulinskom osjetljivosti od ukupne koncentracije adiponektina. Stoga neki autori predlažu udio visokomolekularnog adiponektina kao funkcionalni biomarker koji treba promatrati u korelaciji s inzulinskom rezistencijom i elementima metaboličkog sindroma (266-268).

2.3. Inzulin i C-peptid

Inzulin je glavni hormon koji kontrolira metabolizam glukoze. Sintetizira se u β-stanicama gušterače unutar Langerhansovih otočića. Sintetizira se u obliku prekursora proinzulina od kojeg nastaju C-peptid i inzulin. Oba se izlučuju u ekvimolarnim količinama u portalnu cirkulaciju. Molekula inzulina se sastoji od dva polipeptidna lanca, A i B (21 i 30 aminokiselina). Oba su lanca povezana dvama međulančanim disulfidnim mostovima. Također postoji i jedan unutarlančani disulfidni most unutar lanca A. Sekrecija je inzulina kontrolirana koncentracijom glukoze u krvi, a sam inzulin ima brojne učinke na metabolizam.

Glavna je uloga inzulina kontrola uzimanja iz krvi i iskorištavanja glukoze u perifernim tkivima. Također održava hipoglikemiju inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize u jetri. Djelovanje inzulina je kontraregulirano hormonima koji potiču i održavaju hiperglikemiju kao što su glukagon, adrenalin, hormon rasta i kortizol.

Koncentracija inzulina je znatno snižena ili pak nedostaje u inzulin ovisnom dijabetesu (dijabetes melitus tipa 1), ali i u nekim drugim stanjima kao što je hipopituitarizam. Koncentracija inzulina najčešće je povišena u inzulin neovisnom dijabetes melitusu (dijabetes melitus tipa 2), kod pretilih ljudi ili u nekim drugim endokrinopatijama kao što su Cushingov sindrom ili akromegalija.

Kvalitativna i kvantitativna evaluacija funkcije β-stanica gušterače nije samo korisna u proučavanju razvoja i dijagnostike dijabetesa melitusa, nego je važna u kliničkoj praksi kako bi se odredilo pravilno liječenje.

Periferne se vrijednosti koncentracije inzulina ne mogu upotrijebiti u procjeni funkcije ß-stanica s obzirom na promjenjivu apsorpciju inzulina iz portalne cirkulacije u jetri, te s obzirom da u većini slučajeva postoji nemogućnost razlikovanja endogenog od egzogenog inzulina. Kao što je spomenuto unutar β-stanice, proinzulin se ekvimolarno cijepa na molekulu C-peptida i molekulu inzulina, te se isto tako C-peptid otpušta u cirkulaciju u jednakim koncentracijama kao i inzulin. Za razliku od inzulina, C-peptid se minimalno apsorbira u jetri, te stoga periferna koncentracija C-peptida točnije odražava sekretornu funkciju ß-stanica. Vrijednosti C-peptida u urinu koreliraju s vrijednostima C-peptida unutar plazme, ali bubrežna ekstrakcija znatno varira te je stoga urinarni C-peptid prilično nepouzdana mjera funkcije ß-stanica.

2.4. Utjecaj debljine na porast inzulinske rezistencije

Kao što je spomenuto putovi nastanka inzulinske rezistencije su višestruki i međusobno isprepleteni. Zbog promijenjene aktivnosti simpatikusa koja je povećana u pretilih osoba dolazi do smanjenja inzulinske osjetljivosti na razne načine: pojačanom lipolizom, smanjenim protokom krvi kroz mišiće, direktnim učinkom na smanjenje lučenja inzulina te izravnim učinkom (269). Istodobno povećana količina masnog tkiva izaziva pojačano lučenje adipokina koji povisuju inzulinsku rezistenciju, te smanjuje lučenje zaštitnih adipokina.

2.4.1. Pojačana lipoliza

Pojačana lipoliza i time pojačano stvaranje nezasićenih masnih kiselina u masnome tkivu, posebno kod centripetalne androidne pretilosti, dovodi do povećanog unosa nezasićenih masnih kiselina u jetru i mišiće. U jetri one pospješuje glukoneogenezu i lučenje glukoze iz jetre u cirkulaciju te sintezu VLDL-a. Stupanj inzulinske rezistencije u jetri razmjeran je veličini masne infiltracije jetre bez obzira na to koliki je ukupni porast masnog tkiva u tijelu (264, 269, 270). Inzulinska rezistencija je najbolje povezana s potkožnom mašću trupa i konačno, barem što se tiče masnih kiselina, najvažnija je količina masnog tkiva. (271). U pretilih postoji i pojačana aktivnost 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaze koja lokalno u masnome tkivu može izazvati pojačano stvaranje kortikosterona i tako uzrokovati nastanak abdominalne debljine (269). Pretjerane količine nezasićenih masnih kiselina izazivaju perifernu inzulinsku rezistenciju sprječavanjem unosa i iskorištenja glukoze u stanicama mišićnog tkiva. Aktivacija simpatikusa može izravno ometati učinke inzulina na receptorima u jetri i mišićima (269).

Inzulinski receptor u sebi sadrži aktivnost tirozin kinaze i za njegovo je djelovanje nužna fosforilacija tirozina u molekuli receptora. Poremećaj u fosforilaciji tirozina gasi daljnje prenošenje podražaja te izostaju učinci na metabolizam (239, 272). Za poremećaj fosforilacije tirozina odgovorna je fosforilacija serinskih ostataka u molekuli receptora i postreceptorskih struktura (272). Pojačana lipoliza dovodi do obilnog nakupljanja masti u stanicama tkiva jetre i mišića senzitivnih na inzulin. Dugi se lanci masnih kiselina vežu na acetil koenzim A, te postaju metabolički aktivni i dovode do aktivacije piruvat kinaze C-θ, koja aktivira serinsku kaskadu te se umjesto tirozina fosforilira serin. Fosforilaciju serina u kompleksu inzulinskog receptora izaziva i TNF-α. Time izostaju normalni metabolički učinci inzulina u stanici. Nakupljanje ceramida, spoja koji nastaje iz masnih kiselina, dodatno ometa premještanje GLUT 4 na membranu stanice te koči glikogenezu (269, 272). Suvišak nezasićenih masnih kiselina u mišiću i jetri dovodi do njihove pojačane oksidacije s porastom koncentracije NADH, ATP i acetilCoA. Porast acetilCoA koči glikolizu i smanjuje iskorištenje glukoze u mišićima. U jetri pak visoka koncentracija acetilCoA pojačava aktivnost piruvat karboksilaze, ključnog enzima u pretvorbi piruvata u glukozu, što pojačava glukoneogenezu (239, 269, 271, 272).

Pojačana lipoliza u pretilosti putem nakupljanja triacilglicerola u β-stanicama gušterače iskazuje lipotoksičnost za β-stanice. Inzulinska rezistencija može uzrokovati i nakupljanje amilina u gušterači te nastaju amiloidne promjene koje mogu oštetiti β-stanice (269).

2.4.2. Smanjeni protok krvi kroz mišiće

Pojačan tonus simpatikusa centralizira krvotok putem porasta vazokonstrikcije u mišićnim žilama, što smanjuje protok krvi kroz mišiće, a time i dotok i iskorištenje glukoze u mišićima (269).

2.4.3. Učinci posredovani adipokinima

U animalnim modelima pojačana simpatikotonija dovodi do smanjenog lučenja leptina, a povećanog lučenja TNF-α (269). Kao što smo ranije spomenuli djelovanje adipokina i njihovi učinci na nivou stanice prilično su nerazjašnjeno znanstveno područje. Nešto su bolje rasvijetljeni stanični učinci TNF-α i adiponektina (273).

Smatra se da se glavni učinak adipokina na inzulinsku rezistenciju odigrava putem aktivacije ili inhibicije nuklearnoga transkripcijskog faktora κB (NF-κB) (273). Tako TNF-α inaktivira inhibitornu podjedinicu i aktivira NF-κB, uzrokujući aktivaciju transkripcije ciljnih gena. To ima za posljedicu izazivanje oksidativnog stresa stvaranjem NO (dušik oksida) i slobodnih kisikovih radikala te aktivaciju drugih upalnih citokina. TNF-α potiče i sintezu drugih proupalnih citokina IL-1β i γ-interferona koji ometaju djelovanje inzulina pa nastaje inzulinska rezistencija uz istodobno sprječavanje lučenja inzulina (273). Slobodni kisikovi radikali imaju direktan protuinzulinski učinak, te potiču stvaranje oksidiranih LDL važnih u patogenezi razvoja ateroskleroze. Adhezijske molekule s jedne strane, te povišene razine proupalnih citokina, prvenstveno IL-6 i CRP dovode do endotelne disfunkcije, aterogeneze te zadebljanja intime i medije arterija (264, 273).

Adiponektin sprječava aktivaciju NF-κB čime izostaje sva navedena patološka kaskada (273). Problem je u tome što je razina adiponektina u pretilosti snižena, a dominiraju povišene vrijednosti TNF-α. Vrijedi i obrnuto; mršavljenje će dovesti do porasta stvaranja i lučenja adiponektina i smanjenog lučenja TNF-α. (270, 273).

2.4.4. Adipokini u trudnoći

Razina adipokina u zdravoj trudnoći, patološkoj trudnoći te u fetusa i posteljici prilično je slabo istražno područje i puno proturječnosti. Poznata je činjenica da trudnoća povisuje inzulinsku rezistenciju, te u pojedinih trudnica dolazi do razvoja gestacijskog dijabetesa, što predstavlja rizik za rađanje makrosomnog djeteta. Makrosomna djeca imaju povišene razine inzulina u pupkovini (274). Da li se radi o genetskoj predispoziciji inzulinskoj rezistenciji ili promjeni induciranoj izmijenjenim metaboličkim procesima, te kolika je uloga adipokina, tek treba istražiti. Posebno su rijetka istraživanja o razinama adipokina u krvi trudnica koje boluju od dijabetesa tipa 1 te u krvi njihove djece.

2.4.4.1. Leptin

Porast leptina u majčinoj plazmi koji se javlja u ranoj trudnoći objašnjava se sintezom leptina unutar posteljice. Nema dokaza da je leptin direktni regulator fetalnog rasta. Dijabetes pojačava stvaranje leptina u fetoplacentnoj jedinici i izaziva hiperleptinemiju intrauterino. Visoke vrijednosti placentnog leptina su produkt kroničnog upalnog okružja povezanog s dijabetesom u trudnoći (275).

Smatra se da je koncentracija leptina kod trudnoće opterećene šećernom bolesti tipa 1 i kod normalne trudnoće jednaka. Nasuprot tome, koncentracije leptina fetusa veće su u dijabetičnoj trudnoći u usporedbi sa zdravom kontrolom (276), kao i koncentracije leptina u umbilikalnoj krvi u dijabetičnoj trudnoći s fetalnom makrosomijom u usporedbi sa zdravom kontrolom (275, 277). Fetalno masno tkivo također proizvodi leptin, što znači da koncentracija leptina može biti dobar pokazatelj prenatalne kao i postnatalne pretilosti (275). Proturječni su rezultati kod koncentracije leptina u umbilikalnoj krvi kod intrauterino zaostalih u rastu; prema nekim autorima koncentracija je snižena, a prema drugima nema statički značajne razlike u odnosu na zdrave fetuse.

2.4.4.2. Adiponektin

Adiponektin, u novije vrijeme otkriveni hormon koji se isključivo stvara u adipocitima, povezan je s debljinom, inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2, kao upalnim biljegom endotelijalne disfunkcije. Vrijednosti adiponektina su 2-3 puta veće u novorođenčadi nego u odraslih i neovisne su o spolu i majčinim čimbenicima. Značajna je obrnuto proporcionalna povezanost adiponektina s porođajnom duljinom, ponderalnim indeksom, hiperbilirubinemijom i IGF-II u novorođenčadi. Povezanost s porođajnom duljinom se odnosi na direktni utjecaj adiponektina ili medijatora adiponektina na povećanje osjetljivosti tkiva na inzulin i komponente IGF sustava (IGF-I, IGF-II, IGFBP-3) (278).

Kontradiktorni su podaci da li je posteljica izvor lučenja adiponektina (279, 280), ali se većina autora slaže da adiponektin ne prelazi posteljicu (279). Razina adiponektina nije izmijenjena u zdravoj trudnoći, ali je znatno niža u trudnica s gestacijskim dijabetesom, te u trudnica s preeklampsijom. Razine adiponektina su znatno više u umbilikalnoj krvi novorođenčadi nego kod odraslih (281). Podaci o koncentraciji adiponektina u dijabetičnoj trudnoći su kontradiktorni, iako se većina autora slaže da su one povećane (282). Također su kontradiktorni rezultati koncentracije adiponektina u umbilikalnoj krvi kod makrosomne djece; prema nekim autorima koncentracija adiponektina je snižena (274), a prema drugima je ona kod makrosomne djece povećana (281). S druge strane gestacijska hipertenzija i IUGR ne utječu na razine adiponektina u umbilikalnoj krvi (283). Makrosomna djeca općenito imaju snižene razine adiponektina u umbilkalnoj krvi (284).

3. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Makrosomna djeca (porođajne težine iznad 4000g) imat će poremećene koncentracije adipokina (snižene koncentracije adiponektina i povećane koncentracije leptina). Istraživanjem ćemo dokazati utjecaj poremećenih koncentracija adipokina u umbilikalnoj krvi i njihov utjecaj na metaboličke poremećaje koji prate razvoj makrosomije. S obzirom da u do sada objavljenim radovima nema provedenih istraživanja niti podataka o razlici sadržaja lipida i ukupnih slobodnih masnih kiselina u umbilikalnoj veni i umbilikalnoj arteriji u trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 i u makrosomnog djeteta zdravih i dijabetičnih trudnica pretpostavljamo da će se naći različite koncentracije ukupnih i pojedinih slobodnih masnih kiselina u umbilikalnoj veni u odnosu na umbilikalnu arteriju.

4. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja:

1. Istražiti pojedinačni i združeni utjecaj šećerne bolesti tipa 1 majke i makrosomije djeteta na:
   a.) koncentracije adiponektina, leptina, glukoze, HbA_{1C} i inzulina u uzorcima majčine i umbilikalne krvi (arterije i vene)
   b.) sadržaj lipida te koncentraciju pojedinih slobodnih masnih kiselina u uzorcima majčine i umbilikalne krvi (arterije i vene)
   c.) zastupljenost svake pojedine masne kiseline u uzorcima majčine i umbilikalne krvi (arterije i vene)
2. Istražiti i usporediti utjecaj koncentracije adiponektina, leptina i slobodnih masnih kiselina majke i djeteta na spol djeteta, majčinu težinu i BMI majke prije trudnoće
3. Istražiti i usporediti demografske podatke istraživane i kontrolne skupine trudnica

4.1. ISPITANICE I NAČIN ISTRAŽIVANJA

Referentni centar za dijabetes u trudnoći Ministarstva zdravstva RH u Klinici za ženske bolesti i porođaje u Zagrebu dobro je opremljen za uspješan nadzor, liječenje i porođaje trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 i ostalih rizičnih trudnoća, te adekvatno zbrinjavanje novorođenčadi iz tih trudnoća. Ovo prospektivno istraživanje provedeno je na trudnicama Klinike za ženske bolesti i porođaje Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu u razdoblju od 2002. do 2010. godine.

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

1. skupina- trudnice sa šećernom bolesti tipa 1 koje su rodile makrosomno dijete tj. težina djeteta je veća od 4000 grama u terminu
2. skupina- trudnice sa šećernom bolesti tipa 1 koje su rodile eutrofično dijete, tj. težina djeteta je >2500 grama, i < 4000 grama u terminu

3. skupina-zdrave trudnice koje su rodile makrosomno dijete tj. težina djeteta je veća od 4000 grama u terminu
4. skupina- zdrave trudnice koje su rodile eutrofično dijete, tj. težina djeteta je >2500 grama, i < 4000 grama u terminu

Svaka skupina imala je 30 trudnica.

U istraživanje su uključene dijabetične trudnice koje nisu imale komplikacija dijabetesa, a tijek trudnoće je protekao uredno i rodile su zdravu djecu. Dijabetične trudnice su bile na intenziviranoj inzulinskoj terapiju (Novorapid i Levemir) i imale su dobro kontroliranu glikemiju. Kod svih zdravih trudnica učinjen je test oralne tolerancije glukoze (oGTT) između 20.-28. tjedna trudnoće s 75 grama glukoze da bi se isključio gestacijski dijabetes, prema kriterijima SZO. Svi prijevremeni porođaji, višeplodne trudnoće, trudnoće s nekom drugom izraženom patologijom kao i trudnoće s kromosomskim anomalijama ili malformacijama ploda bili su isključeni iz studije. Gestacijska dob određivana je prema datumu prvog dana zadnje menstruacije i potvrđena ultrazvučnim pregledom u ranoj trudnoći (6 do 10 tjedana).

Sve trudnoće su dovršene carskim rezom između 38. i 40. tjedna trudnoće. Uzorci seruma majke sakupljani su za vrijeme porođaja, a nakon porođaja djeteta uzet je uzorak krvi iz umbilikalne vene i arterije. Uzorci krvi uzeti su u standardne epruvete, a nakon centrifugiranja serum je čuvan na temperaturi od –75°C.

U krvi majke i u umbilikalnoj venskoj i arterijskoj krvi određene su koncentracije GUK-a (glukoze u krvi), HbA_{1C}, inzulina, C-peptida, adiponektina, leptina i slobodnih masnih kiselina.

4.2. LABORATORIJSKE METODE

Koncentracije inzulina, C-peptida, adiponektina i leptina određivane su ELISA metodom, dok se je glukoza u krvi (GUK) odredila referentnom metodom s heksakinazom. Glikozilirani hemoglobin (HbA_{1C}) odredio se se turbidimetrijskom inhibicijskom imunoanalizom. Određivanje koncentracija inzulina, C-peptida, adiponektina i leptina izvršeno je na Institutu „Ruđer Bošković“ u Zagrebu i u Klinici za ženske bolesti i porođaje u Zagrebu. Određivanje koncentracija GUK-a i HbA_{1C} izvršeno je u Klinici za ženske bolesti i porođaje. Ekstrakcija slobodnih masnih kiselina po unaprijed utvrđenom protokolu se izvršila u Zavodu za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, te u Klinici za ženske bolesti i porođaje u Zagrebu.

4.2.1. Određivanje GUK-a referentnom metodom s heksokinazom

Metoda s heksozakinazom je referentna metoda za određivanje koncentracije glukoze. Ova metoda je specifična za D-glukozu. Djelovanjem enzima heksokinaze D-glukoza se fosforilira s molekulom ATP i stvara glukoza-6-fosfat. Nastali glukoza-6-fosfat djelovanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6-PDH) u prisutnosti NADP prelazi u 6-fosfoglukonat pri čemu nastaje NADPH. Mjeri se apsorbancija NADPH u UV području (334, 340 ili 365 nm). Povećanje apsorbancije proporcionalno je koncentraciji glukoze u uzorku (285).

Osim glukoze u primarnoj reakciji mogu reagirati još fruktoza i manoza. Međutim, G-6-PDH je specifična samo za glukoza-6-fosfat, pa fosforilirane fruktoza i manoza ne reagiraju u indikatorskoj reakciji.

Glukoza je određena enzimskim UV testom (metoda s heksokinazom) na Olympus AU2700 analizatoru s reagensom istog proizvođača.

4.2.2. Određivanje HbA_{1C} s turbidimetrijskom inhibicijskom imunoanalizom

Vrijednosti HbA_{1C} su određivane pomoću eseja za kvantitativno mjerenje postotka glikoziliranog hemoglobina u humanoj nekoaguliranoj punoj krvi, elektroforetskom metodom na ionskom izmjenjivaču - "Imx glycated hemoglobin assay", proizvod "Abbot Laboratories-Diagnostics Division, Abbott park, IL 60064". Osjetljivost osjetljivost metode je 2.9 % , a koeficijenti varijacije unutar serije nisu veći od 4,2%.

4.2.3. ELISA

Kao što je već spomenuto koncentracije inzulina, C-peptida, adiponektina i leptina određivane su ELISA metodom. ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) je biokemijska tehnika koja se koristi za dokazivanje antitijela ili antigena u uzorku. Često se upotrebljava u imunologiji, dijagnostici, kao i za kontrolu kvalitete u brojnim industrijama (286).

Pojednostavljeno, kod ove biokemijske tehnike nepoznata se količina antigena veže za površinu, te se nakon toga ispere specifičnim protutijelom koje se veže za ispitivani antigen. Nakon toga protutijelo se veže za enzim, a enzim svojim djelovanjem stvara određeni detektabilni signal, npr. kod fluorescentne ELISE taj detektabilni signal bit će fluorescencija čija će jačina korelirati količini ispitivanih antigena (287). Za izvođenje ELISE potrebno je protutijelo sa specifičnošću za ispitivani antigen. Zatim se nepoznata količina

antigena veže za podlogu. Može se raditi o nespecifičnom vezanju adsorpcijom na polistirensku mikrotitarsku ploču ili specifičnom vezanju na prethodno postavljeno protutijelo na podlogu također specifično za ispitivani antigen (tzv. „Sendvič“ ELISA). Nakon toga dodaje se detekcijsko protutijelo koje stvara kompleks s ispitivanim antigenom. Detekcijsko je protutijelo kovalentno vezano uz enzim, najčešće peroksidazu, te peroksidaza nakon dodavanja određenog supstrata dovodi do produkta koji ima specifičnu boju (288).

„Sendvič ELISA-u“ je korištena za detekciju razina inzulina, C-peptida, adiponektina i leptina u serumu majke i djeteta. U „Sendvič“ ELISA-i kao što je spomenuto nalazi se mikrotitarska ploča dobivena od proizvođača prekrivena protutijelima specifičnima za ispitivani antigen. Nakon toga se je dodao ispitivani uzorak i prisutni se antigen vezao za protutijela na podlozi. Zatim se dodalo detekcijsko protutijelo koje se veže na ispitivani antigen. Detekcijsko je protutijelo bilo kovalentnom vezom vezano za enzim peroksidazu. Nakon toga se je dodao stabilizirani kromogen (tetrametilbenzidin) koji se je u kontaktu s peroksidazom obojio. Mjerenjem apsorbancije omogućena je kvantifikacija ispitivanog uzorka (289).

U svakom se setu nalazila i standardizirana količina ispitivanog antigena kako bi se izvršila kalibracija, i omogućilo kvantificirano mjerenje ispitivanog uzorka.

4.4. METODE ISTRAŽIVANJA

4.4.1. Određivanje razine glukoze

Za određivanje glukoze na Olympusu AU2700 korišten je standardni reagens istog proizvođača OSR6x21 za određivanje glukoze referentnom metodom s heksokinazom.

4.4.2. Određivanje HbA_{1C}

Za određivanje HbA_{1C} korišten je standardni reagens istog proizvođača za određivanje HbA_{1C} s turbidimetrijskom inhibicijskom imunoanalizom.

4.4.3. Određivanje razine inzulina

Za ELISA-u kojom smo određivali koncentraciju inzulina u serumu korišten je „Mercodia Insulin ELISA Immunoassay“ (kataloški broj 10-1113-01, 10-1113-10), proizvođača Mercodia AB, Sweden.

„Mercodia Insulin ELISA Immunoassay“ je standardizirani imunoesej za kvantitativno određivanje koncentracija humanog inzulina u serumu i plazmi.

Rezultati dobiveni korištenjem test doza prirodnog humanog inzulina pokazali su linearne krivulje paralelne standardnim krivuljama dobivenim korištenjem standardnog Mercodia kita. Takvi su rezultati potvrda da navedeni kit može biti upotrijebljen za određivanje relativnih masenih vrijednosti za prirodni humani inzulin. Navedeni imunoesej upotrijebljen je za „Sendvič“ ELISA-u, a sadrži inzulinsku mikroploču, monoklonalno protutijelo na humani inzulin konjugirano s peroksidazom, standardiziranu dozu rekombinantnog humanog inzulina, otopinu za ispiranje, i kromogeni reagens.

4.4.4. Određivanje razine C-peptida

Za ELISA-u kojom smo određivali koncentraciju C-peptida u serumu korišten je „Mercodia C-peptide ELISA Immunoassay“ (kataloški broj 10-1136-01), proizvođača Mercodia AB, Sweden.

„Mercodia C-peptide ELISA Immunoassay“ je standardizirani imunoesej za kvantitativno određivanje koncentracija humanog C-peptida u serum, plazmi i urinu.

Rezultati dobiveni korištenjem test doza prirodnog humanog C-peptida pokazali su linearne krivulje paralelne standardnim krivuljama dobivenim korištenjem standardnog Mercodia kita. Takvi su rezultati potvrda da navedeni kit može biti upotrijebljen za određivanje relativnih masenih vrijednosti za prirodni humani C-peptid. Navedeni imunoesej upotrijebljen je za „Sendvič“ ELISA-u, a sadrži C peptidnu mikroploču, monoklonalno protutijelo na humani C-peptid konjugirano s peroksidazom, standardiziranu dozu rekombinantnog humanog C-peptida, otopinu za ispiranje, i kromogeni reagens.

4.4.5. Određivanje razine leptina

Za ELISA-u kojom smo određivali koncentraciju leptina u serumu korišten je „Quantikine
Human Leptin Immunoassay“ (kataloški broj DLP00, SLP00, PDLP00), proizvođača R&D Systems, Inc., Minneapolis, SAD.

„Quantikine Human Leptin Immunoassay“ je standardizirani imunoesej za kvantitativno određivanje koncentracija humanog leptina u supernatima staničnih kultura, serumu i plazmi. Sadrži rekombinirani humani leptin (E coli.) i protutijela osjetljiva na rekombinantni faktor.

Rezultati dobiveni mjerenjem test doza prirodnog humanog leptina pokazali su se usporedivim sa standardiziranim krivuljama dobivenim korištenjem rekombiniranog leptina. Takvi su rezultati potvrda da navedeni kit može biti upotrijebljen za određivanje relativnih

masenih vrijednosti za prirodni humani leptin. Navedeni imunoesej upotrijebljen je za „Sendvič“ ELISA-u, a sadrži leptinsku mikroploču, mišje monoklonalno protutijelo na humani leptin konjugirano s peroksidazom, standardiziranu dozu rekombinantnog humanog leptina, otopinu za ispiranje, stabilizacijski reagens A koji sadrži hidrogen peroksid, i kromogeni reagens B koji sadrži trimetilbenzidin. Analitička osjetljivost metode je 7.8 pg/ml, mjerni raspon od 0,1-1000 pg/ml, a koeficijenti varijacije unutar serije nisu veći od 5,4%.

4.4.6. Određivanje razine adiponektina

Za ELISA-u kojom smo određivali koncentraciju adiponektina u serumu korišten je „Quantikine Human Adiponectin/Acrp30 Immunoassay“ (kataloški broj DRP300, SRP300, PDRP300), proizvođača R&D Systems, Inc., Minneapolis, SAD.

„Quantikine Human Adiponectin/Acrp30 Immunoassay“ je standardizirani imunoesej za kvantitativno određivanje koncentracija ukupnog humanog adiponektina u supernatima staničnih kultura, serumu i plazmi.

Sadrži NS0-rekombinirani humani adiponektin te točno kvantificira rekombinantni faktor. Rezultati dobiveni korištenjem test doza prirodnog humanog adiponektina pokazali su linearne krivulje paralelne standardnim krivuljama dobivenim korištenjem standardnog Quantikine kita. Takvi su rezultati potvrda da navedeni kit može biti upotrijebljen za određivanje relativnih masenih vrijednosti za prirodni humani adiponektin. Navedeni imunoesej upotrijebljen je za „Sendvič“ ELISA-u, a sadrži adiponektinsku mikroploču, mišje monoklonalno protutijelo na humani adiponektin konjugirano s peroksidazom, standardiziranu dozu rekombinantnog humanog adiponektina, otopinu za ispiranje, stabilizacijski reagens A koji sadrži hidrogen peroksid, i kromogeni reagens B koji sadrži trimetilbenzidin. Analitička osjetljivost metode je 0,246 ng/ml, mjerni raspon od 0,079-0.891 ng/ml, a koeficijenti varijacije unutar serije nisu veći od 6,9%.

4.4.7. Ekstrakcija masnih kiselina

Priprema uzoraka za određivanje sadržaja lipida u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni i arteriji provedena je prema točno određenoj metodi za pripremu uzoraka. Nakon uzimanja uzoraka iz hladnjaka i postupka odleđivanja na sobnoj temperaturi pripremljeni serum je korišten za postupak ekstrakcije lipida, za određivanje koncentracije masnih kiselina, te je proveden metodom prema Folch-u (290). 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) jedan puta po 8 mL, kako bi polarni i nepolarni lipidi prešli u otapalo. Nepolarno otapalo $CHCl_3$ (kloroform) ekstrahiralo je nepolarne lipide, dok polarnije otapalo MeOH (metanol) ekstrahiralo polarne lipide. Nakon postupka dodavanja otapala uzorak je postavljen na mućkanje tijekom 10 minuta. Potom su se dodala 2 ml destilirane vode, te je uzorak ponovo stavljen na mućkanje 1 minutu. Zatim se uzorak centrifugirao na 2000 okretaja kroz 5 minuta, potom se odvojio donji sloj uzorka te se dodao Na_2SO_4 na petnaest minuta koji je na sebe vezao ostatke vode iz otapala. Potom je uzorak filtriran u prethodno izvaganu epruvetu, te je slijedilo uparavanje otapala u Büchijevom uparivaču, proizvod: „LabX, ON, Canada“ uparavanjem, do suhog uzorka, uz snižen tlak.

Takav sadržaj epruvete se vagao i tako se odredila masa ukupnih lipida. Potom se na upareni ostatak dodala 2 ml metanolne HCl (8,6 mL conc. HCl i 100 mL metanola), te se ostavio 45 minuta u termostatu na temperaturi od 100°C (postupak metanolize/transesterifikacije). Nakon provedene transesterifikacije uzorci se moraju ohladiti, a potom se radi ekstrakcija FAME-a iz metanolne HCl u organsko otapalo Pe-eter (petrol-eter). Ekstrakcija se provodi u lijevku za odjeljivanje, dodatkom 5 mL petrol-etera. Donji metanolni sloj se ispušta, a gornji petrol-eterski sakuplja u tikvicu. Metanolni sloj se ekstrahira (ispere) 4 puta, kako FAME ne bi zaostali u metanolnoj HCl. Nakon toga je sadržaj iz tikvice prebačen u isti lijevak i ispran s 5 mL destilirane vode 2 puta. Donji sloj (voda) se baci, a gornji sloj (Pe-eterski) se prebaci u tikvicu sa Na_2SO_4 preko noći, kako bi se uklonila zaostala voda. Drugi dan je sadržaj tikvice filtriran s čime je uklonjen sulfat, a otapalo je upareno. U epruveti su tako ostale samo FAME, tj. metilni esteri masnih kiselina. Ovaj postupak omogućuje odvajanje metil estera od masnih kiselina sa 6-24 C atoma u lancu. Plinska kromatografija je izvedena na kromatografu Varian Saturn II & 3400 GCMS u Klinici za ženske bolesti i porođaje. Za plinsku kromatografiju koristile su se kolone Factor Four Capillary Columns VF-23 ms 30 m x 0,25 mm proizvođača Varian. Kolone su specifične i idealne za razdvajanje cis/trans izomera metilnih estera masnih kiselina (FAME). U plinu su veće brzine difuzije nego u tekućini, zbog čega je GC djelotvornija od tekućinske kromatografije LC–Liquid Chromatography. U GC je važan utjecaj tlaka plina i temperature. Prilagođeno je vrijeme zadržavanja tzv. retencijsko vrijeme

(R_t') i prilagođen je volumen zadržavanja tzv. retencijski volumen (V_R). Osnovno načelo djelovanja je vaporizacija uzorka u glavi kolone, te se na stacionarnoj fazi uzorak izlaže selektivnoj (de)sorpciji uz pomoć plinovite mobilne faze s inertnim plinom N_2. Ulazni tlak plina je između 0,7-3,5 bara. Protok plina kroz kromatografsku kolonu u termostatiranom prostoru mjeri se rotametrom. Termostatirani prostor kromatografske kolone održava temperaturu u rasponu od nekoliko desetinki ^oC. Uzorak se unosi mikrolitarskom štrcaljkom (syringe) u injektor (grijani dio za unošenje) u kromatografsku glavu kolone zagrijane pri $\geq 120^oC$ preko septuma (gumena ili silikonska membrana). Potrebna je trenutačna vaporizacija. Prolaskom uzorka kroz kromatografsku kolonu određuje se sastav masnih kiselina, koji se pouzdano očitava na nedestruktivnom detektoru GC-a, koji ima osjetljivost 10^{-8}-10^{-15}g sastojka/mL plina nositelja. Rezultati su preko pojačala vezani za PC, te se registriraju odazivom detektora kroz faktor vrijeme i ispisuju na ekranu s različitim amplitudama (pikovima) u obliku kromatograma, koji predstavljaju vrijednosti registriranih masnih kiselina.

Vršna područja mjere se s pomoću elektronskog FID detektora (Flame Ionisation Detector) koji se nalazi u plinskom kromatografu, uz temperaturni režim od 120^oC prvih 3 minute, a potom uz porast temperature za 2^oC svaku sljedeću minutu do temperature 250^oC, uz kontinuirani tlak u koloni od 20 psi-a. Identifikacija metil estera masnih kiselina određuje se usporedbom s poznatim standardom metilnog estera.

Za određivanje točnog udjela ukupnih lipida korištena je heptadekanska kiselina, kao interni standard. U uzorak/iscrpak je dodano je 20 µL heptadekanske kiseline (17:0) (margarinska kiselina otopljena u heksanu, 25 mg C_{17}/25 mL heksana), kao interni standard prije prolaska uzorka kroz plinski kromatograf.

4.5. KEMIKALIJE

Otapala koja su korištena u ekstrakciji masnih kiselina su: a) Kloroform; b) Metanol; c) Klorna kiselina; d) Petrol-eter; e) Destilirana voda.

Otapala korištena za ekstrakciju i kromatografiju proizvod su Riedel de Haën AG, Seelze, Njemačka.

4.6. STATISTIČKA ANALIZA

Podaci su analizirani s pomoću računalnog programa SPSS for Windows, verzija 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Illinois, USA). Normalnost raspodjela kontinuiranih varijabla ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. U varijabli u kojih normalnost raspodjela nije potvrđena, vrijednosti su izražene medijanom i rasponom.

Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama apsolutnim vrijednostima i udjelom. Za utvrđivanje razlika između više od dvaju nezavisnih uzoraka upotrebljen je neparametrijski Kruskal-Wallisov test, a potom Mann-Whitneyev test s podešavanjem razine značajnosti za post hoc raščlambu.

Za utvrđivanje razlika među proporcijama uzorka upotrebljen je Pearsonov χ^2-test. Za utvrđivanje povezanosti mjerenja upotrebljeni su neparametrijski koeficijenti Kendallov tau i Spearmanov rho. Statistička značajnost prihvaćena je uz $p<0,05$.

5. REZULTATI

Tablica 1. Demografski podaci kontrolne i istraživane skupine trudnica

Demografski podaci	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Dob trudnice (g)	DM 1	60	29,87	4,53	0,113
	kontrola	60	31,28	5,18	
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	DM 1	58	23,16	4,03	**0,023**
	kontrola	59	24,36	3,58	
Porast tjelesne mase (kg)	DM 1	59	14,75	4,48	**0,009**
	kontrola	59	16,83	4,54	
HbA_{1C} 1 tromjesečje (%)	DM 1	44	7,03	1,46	
	kontrola	0			
HbA_{1C} 2 tromjesečje (%)	DM 1	39	6,46	1,49	
	kontrola	0			
HbA_{1C} 3 tromjesečje (%)	DM 1	50	6,52	1,36	
	kontrola	0			
Tjedan trudnoće	DM 1	60	38,78	0,90	**<0,001**
	kontrola	60	39,87	1,08	
Masa novorođenčeta (g)	DM 1	60	3769,67	633,60	0,829
	kontrola	60	3782,33	516,31	
Duljina novorođenčeta (cm)	DM 1	60	50,22	2,32	**0,014**
	kontrola	60	51,23	2,08	
Ponderalni indeks	DM 1	60	2,94	0,28	**0,006**
	kontrola	60	2,79	0,27	
Apgar indeks 1. min	DM 1	60	9,55	1,08	0,061
	kontrola	60	9,73	0,98	
Apgar indeks 5. min	DM 1	60	9,88	0,37	0,326
	kontrola	60	9,92	0,38	
pH art. umb	DM 1	54	7,22	0,07	0,519
	kontrola	43	7,23	0,05	

U tablici 1. prikazani su i uspoređeni demografski podaci istraživane skupine trudnica s tipom 1 šećerne bolesti i kontrolne skupine zdravih trudnica. U tablici su prikazani opći demografski podaci. Prema dobi, istraživana skupina trudnica s tipom 1 šećerne bolesti imala je prosječno mlađu životnu dob (29,87±4,53) od trudnica kontrolne skupine (31,28±5,18), a razlika nije bila statistički značajna (p=0,113). Navedeni rezultati su odgovarali kriterijima izbora za što manjom razlikom u dobi trudnica. Uspoređujući indeks tjelesne mase u obje skupine dobili smo statistički značajnu razliku (p=0,023). Trudnice iz kontrolne skupine su imale veći indeks tjelesne mase (24,36±3,58) od trudnica sa šećernom bolesti (23,16±4,03).

Također je postojala statistički značajna razlika između skupina u porastu tjelesne mase (p=0,009). Trudnice iz kontrolne skupine su imale veći porast tjelesne mase (16,83±4,54) od trudnica iz istraživane skupine (14,75±4,48). Statistički značajna razlika je bila u tjednima dovršenja trudnoće (p<0,001). Trudnice iz kontrolne skupine su rađale u višim tjednima gestacije od trudnica iz istraživane skupine. Nije bilo statistički značajne razlike u masi novorođenčeta, Apgar indeksima nakon 1. i 5. minute te u pH umbilikalne arterije između kontrolne i istraživane skupine. Statistički značajna razlika je bila u duljini novorođenčeta (p=0,014). Trudnice iz kontrolne skupine su rađale dužu djecu (51,23±2,08) od trudnica iz istraživane skupine (50,22±2,32). Statistički značajna razlika je bila u ponderalnom indeksu (p=0,006). Novorođenčad trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 su imala veći ponderalni indeks od novorođenčadi kontrolne skupine.

Tablica 2. Utjecaj demografskih podataka na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Demografski podaci		N	Srednja vrijednost	SD	p
Dob trudnice (g)	makrosomno	30	29,73	4,70	0,694
	eutrofično	30	30,00	4,42	
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	makrosomno	29	23,48	4,19	0,474
	eutrofično	29	22,84	3,91	
Porast tjelesne mase (kg)	makrosomno	29	15,60	5,11	0,247
	eutrofično	30	13,93	3,67	
HbA_{1C} 1 tromjesečje (%)	makrosomno	21	7,52	1,55	**0,015**
	eutrofično	23	6,58	1,26	
HbA_{1C} 2 tromjesečje (%)	makrosomno	21	6,98	1,55	**0,001**
	eutrofično	18	5,85	1,20	
HbA_{1C} 3 tromjesečje (%)	makrosomno	28	6,81	1,20	**0,030**
	eutrofično	22	6,14	1,48	
Tjedan trudnoće	makrosomno	30	38,70	0,95	0,641
	eutrofično	30	38,87	0,86	
Masa novorođenčeta (g)	makrosomno	30	4294,33	336,11	**<0,001**
	eutrofično	30	3245,00	366,39	
Duljina novorođenčeta (cm)	makrosomno	30	51,97	1,35	**<0,001**
	eutrofično	30	48,47	1,67	
Ponderalni indeks	makrosomno	30	3,06	0,32	**0,004**
	eutrofično	30	2,82	,18	
Apgar indeks 1. min	makrosomno	30	9,50	1,16	0,936
	eutrofično	30	9,60	1,00	
Apgar indeks 5. min	makrosomno	30	9,80	0,48	0,085
	eutrofično	30	9,97	0,18	
pH art. umb	makrosomno	27	7,21	0,08	0,543
	eutrofično	27	7,22	0,06	

U tablici 2. prikazan je utjecaj demografskih podataka na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. S obzirom na dob trudnice, indeks tjelesne mase i porast tjelesne mase nije bilo statistički značajne razlike između trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 koje su rađale makrosomnu i eutrofičnu djecu. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji HbA_{1C} u 1., 2. i 3. tromjesečju s obzirom na makrosomiju novorođenčeta. HbA_{1C} u 1., 2. i 3. tromjesečju je bila viša kod trudnica dijabetičarki koje su rađale težu djecu ($p=0,015$; $p=0,001$; $p=0,030$). Statistički značajna razlika je bila i u masi i duljini novorođenčeta i ponderalnom indeksu ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,004$). Nije bilo statistički značajne razlike u tjednima dovršenja trudnoće, u Apgar indeksu nakon 1. i 5. minute te u pH umbilikalne arterije.

Tablica 3. Utjecaj demografskih podataka na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Demografski podaci		N	Srednja vrijednost	SD	p
Dob trudnice (g)	makrosomno	30	30,80	5,15	0,449
	eutrofično	30	31,77	5,25	
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	makrosomno	30	25,71	3,56	**0,008**
	eutrofično	29	22,97	3,10	
Porast tjelesne mase (kg)	makrosomno	30	17,66	4,47	0,087
	eutrofično	29	15,96	4,52	
Tjedan trudnoće	makrosomno	30	40,03	0,99	0,244
	eutrofično	30	39,70	1,14	
Masa novorođenčeta (g)	makrosomno	30	4217,67	197,00	**<0,001**
	eutrofično	30	3347,00	333,82	
Duljina novorođenčeta (cm)	makrosomno	30	52,30	1,53	**<0,001**
	eutrofično	30	50,17	2,03	
Ponderalni indeks	makrosomno	30	2,95	0,24	**<0,001**
	eutrofično	30	2,64	0,22	
Apgar indeks 1. min	makrosomno	30	9,57	1,27	0,531
	eutrofično	30	9,90	0,54	
Apgar indeks 5. min	makrosomno	30	9,87	0,50	0,451
	eutrofično	30	9,97	0,18	
pH art. umb	makrosomno	22	7,23	0,03	0,634
	eutrofično	21	7,23	0,07	

U tablici 3. prikazan je utjecaj demografskih podataka na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. S obzirom na dob trudnice i porast tjelesne mase nije bilo statistički značajne razlike između zdravih trudnica koje su rađale makrosomnu i eutrofičnu djecu. Statistički značajna razlika je bila u indeksu tjelesne mase, masi i duljini novorođenčeta te ponderalnom indeksu ($p=0,008$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Nije bilo statistički značajne razlike u tjednima dovršenja trudnoće, u Apgar indeksu nakon 1. i 5. minute te u pH umbilikalne arterije.

Tablica 4. Koncentracija adipokina i glukoze u krvi majke kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
leptin u krvi majke (ng/mL)	DM 1	60	29,34	23,02	0,525
	kontrola	60	26,57	18,53	
adiponektin u krvi majke (ng/mL)	DM 1	60	28691,59	27095,31	**<0,001**
	kontrola	60	18102,69	20378,35	
inzulin u krvi majke (mU/L)	DM 1	60	9,19	8,48	0,064
	kontrola	60	12,39	11,57	
C-peptid u krvi majke (pmol/L)	DM 1	60			
	kontrola	60	770,58	415,55	
GUK u krvi majke (mmol/L)	DM 1	60	4,50	1,85	0,443
	kontrola	60	4,07	1,31	

U tablici 4. je prikazana koncentracija adipokina i glukoze u majčinoj krvi kontrolne i istraživane skupine trudnica. Koncentracija leptina (ng/mL) je bila veća kod dijabetičarki (29,34±23,02) nego u kontrolnoj skupini (26,57±18,53) ali nije bilo statistički značajne razlike. Koncentracija adiponektina (ng/mL) je bila veća kod dijabetičarki (28691,59±27095,31) nego u kontrolnoj skupini (18102,69±20378,35), te je postojala statistički značajna razlika (p<0,001). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji inzulina i glukoze u majčinoj krvi ispitivane i kontrolne skupine.

Tablica 5. Koncentracija adipokina i glukoze u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija		N	Srednja vrijednost	SD	p
leptin u krvi majke (ng/mL)	makrosomno	30	23,91	12,90	0,359
	eutrofično	30	34,77	29,16	
adiponektin u krvi majke (ng/mL)	makrosomno	30	27978,09	17700,19	0,615
	eutrofično	30	29405,09	3434,06	
inzulin u krvi majke (mU/l)	makrosomno	30	8,68	6,82	0,842
	eutrofično	30	9,70	9,96	
GUK u krvi majke (mmol/L)	makrosomno	30	4,35	1,48	0,706
	eutrofično	30	4,66	2,16	

U tablici 5. je prikazana koncentracija adipokina i glukoze u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Koncentracija leptina (ng/mL) je bila

veća kod eutrofične djece (34,77±29,16) u usporedbi sa makrosomnom djecom (23,91±12,90) ali nije bilo statistički značajne razlike. Koncentracija adiponektina (ng/mL) je bila veća kod eutrofične djece (29405,09±3434,06) u usporedbi sa makrosomnom djecom (27978,09±17700,19), te nije bilo statistički značajne razlike. Veća koncentracija inzulina je bila kod eutrofične djece (9,70±9,96) nego kod makrosomne djece (8,68±6,82) ali nije postojala statistički značajna razlika. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji glukoze u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 6. Koncentracija adipokina i glukoze u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija		N	Srednja vrijednost	SD	p
leptin u krvi majke (ng/mL)	makrosomno	30	28,10	21,01	0,801
	eutrofično	30	25,04	15,88	
adiponektin u krvi majke (ng/mL)	makrosomno	30	11941,80	15969,26	**0,001**
	eutrofično	30	24263,57	22612,52	
inzulin u krvi majke (mU/l)	makrosomno	30	14,45	15,13	0,367
	eutrofično	30	10,33	5,91	
C peptid u krvi majke (pmol/L)	makrosomno	30	800,84	383,08	0,280
	eutrofično	30	740,31	450,19	
GUK u krvi majke (mmol/L)	makrosomno	30	4,52	1,50	**0,028**
	eutrofično	30	3,62	0,90	

U tablici 6. je prikazana koncentracija adipokina i glukoze u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Koncentracija leptina (ng/mL) je bila veća kod makrosomne djece (28,10±21,01) u usporedbi sa eutrofičnom djecom (25,04±15,88) ali nije bilo statistički značajne razlike. Koncentracija adiponektina (ng/mL) je bila veća kod eutrofične djece (24263,57±22612,52) u usporedbi sa makrosomnom djecom (11941,80±15969,26), sa statistički značajnom razlikom p=0,001. Veća koncentracija inzulina je bila kod makrosomne djece (14,45±15,13) nego kod eutrofične djece (10,33±5,91) ali nije postojala statistički značajna razlika. Veća koncentracija C peptida je bila kod makrosomne djece (800,84±383,08) nego kod eutrofične djece (740,31±450,19) ali nije postojala statistički značajna razlika. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji glukoze u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica,

p=0,028. Zdrave trudnice koje su rađale makrosomnu djecu su imale veću koncentraciju glukoze od zdravih trudnica koje su rađale eutrofičnu djecu.

Tablica 7. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u krvi majke kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	Skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	DM 1	60	21,42	42,37	**0,024**
	Kontrola	60	10,16	12,21	
Kaprilna 8:0	DM 1	60	26,85	31,48	0,407
	Kontrola	60	24,20	57,04	
Kaprinska 10:0	DM 1	60	1,71	3,58	0,161
	Kontrola	60	0,69	1,63	
Laurinska 12:0	DM 1	60	0,61	1,64	0,116
	Kontrola	60	0,78	1,19	
Miristinska 14:0	DM 1	60	67,38	86,51	**<0,001**
	Kontrola	60	32,12	35,26	
Palmitinska 16:0	DM 1	60	1512,51	823,68	**<0,001**
	Kontrola	60	907,95	927,53	
Stearinska 18:0	DM 1	60	245,33	128,82	**<0,001**
	Kontrola	60	159,84	158,55	
Arahidska 20:0	DM 1	60	7,81	9,19	**<0,001**
	Kontrola	60	3,98	7,36	
Behenijska 22:0	DM 1	60	1,12	6,12	0,547
	Kontrola	60	0,36	2,84	
Lignocerinska 24:0	DM 1	60	9,56	9,91	0,095
	Kontrola	60	30,71	98,06	

U tablici 7. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kapronske (C6:0), miristinske (C14:0), palmitinske (C16:0), stearinske (C18:0), te arahidske kiseline (C20:0) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Kapronska kiselina (C6:0) je bila u većoj koncentraciji u dijabetičnih trudnica (21,42±42,37) nego u kontrolnoj skupini (10,16±12,21), P=0,024. Veća koncentracija miristinske kiseline (C14:0) je bila kod dijabetičarki (67,38±86,51) nego u kontrolnoj skupini (32,12±35,26), p<0,001. Veća koncentracija palmitinske kiseline (C16:0) je bila u dijabetičnih trudnica (1512,51±823,68) nego u zdravih trudnica (907,95±927,53), p<0,001. Stearinska kiselina (C18:0) je bila u većoj koncentraciji u dijabetičnih trudnica (245,33±128,82) u usporedbi sa zdravim

(159,84±158,55), p<0,001. Arahidska kiselina (C20:0) je bila u većoj koncentraciji kod dijabetičarki (7,81±9,19) nego kod zdravih trudnica (3,98±7,36), p<0,001. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u krvi majke između kontrolne i ispitivane skupine.

Tablica 8. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	makrosomno	30	26,85	58,01	0,478
	eutrofično	30	15,99	15,05	
Kaprilna 8:0	makrosomno	30	40,71	38,94	**0,036**
	eutrofično	30	12,99	10,16	
Kaprinska 10:0	makrosomno	30	3,36	4,51	**<0,001**
	eutrofično	30	0,07	0,33	
Laurinska 12:0	makrosomno	30	0,81	2,12	0,747
	eutrofično	30	0,40	0,96	
Miristinska 14:0	makrosomno	30	88,33	113,56	0,067
	eutrofično	30	46,42	37,68	
Palmitinska 16:0	makrosomno	30	1521,83	844,53	0,859
	eutrofično	30	1503,19	816,63	
Stearinska 18:0	makrosomno	30	248,27	113,88	0,836
	eutrofično	30	242,38	144,13	
Arahidska 20:0	makrosomno	30	12,00	9,59	**<0,001**
	eutrofično	30	3,62	6,60	
Behenijska 22:0	makrosomno	30	0,00	0,00	0,154
	eutrofično	30	2,25	8,59	
Lignocerinska 24:0	makrosomno	30	8,52	11,28	0,052
	eutrofično	30	10,61	8,37	

U tablici 8. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kaprilne kiseline (C8:0) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (40,71±38,94) nego kod eutrofične (12,99±10,16), p=0,036. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji kaprinske kiseline (C10:0) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (3,36±4,51) nego kod eutrofične (0,07±0,33), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji arahidske kiseline (C20:0) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod

makrosomne djece (12,00±9,59) nego kod eutrofične (3,62±6,60), p<0,001. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 9. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	makrosomno	30	12,08	14,02	0,159
	eutrofično	30	8,25	9,96	
Kaprilna 8:0	makrosomno	30	10,67	8,05	**0,022**
	eutrofično	30	37,72	78,59	
Kaprinska 10:0	makrosomno	30	0,70	1,19	0,271
	eutrofično	30	0,68	2,00	
Laurinska 12:0	makrosomno	30	1,04	1,29	0,492
	eutrofično	30	0,51	1,04	
Miristinska 14:0	makrosomno	30	25,51	17,26	0,593
	eutrofično	30	38,73	46,28	
Palmitinska 16:0	makrosomno	30	679,62	606,80	0,253
	eutrofično	30	1136,27	112,88	
Stearinska 18:0	makrosomno	30	127,85	118,56	0,078
	eutrofično	30	191,82	186,99	
Arahidska 20:0	makrosomno	30	4,04	7,31	0,376
	eutrofično	30	3,91	7,53	
Behenijska 22:0	makrosomno	30	0,00	0,00	0,317
	eutrofično	30	0,73	4,01	
Lignocerinska 24:0	makrosomno	30	3,71	7,03	**0,003**
	eutrofično	30	57,71	134,18	

U tablici 9. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kaprilne kiseline (C8:0) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (37,72±78,59) nego kod makrosomne (10,67±8,05), p=0,022. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji lignocerinske kiseline (C24:0) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (57,71±134,18) nego kod makrosomne (3,71±7,01), p=0,003. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

Tablica 10. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u krvi majke kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	Skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	DM 1	60	0,99	2,55	**0,028**
	Kontrola	60	0,83	2,44	
Palmitoleinska 16:1	DM 1	60	76,46	73,69	**0,041**
	Kontrola	60	61,91	77,32	
Oleinska 18:1cis	DM 1	60	1040,08	553,45	**<0,001**
	Kontrola	60	614,45	629,84	
Oleinska 18:1trans	DM 1	60	13,40	27,08	**0,013**
	Kontrola	60	31,69	135,06	
Eikosenska 20:1	DM 1	60	1,63	2,92	**0,003**
	Kontrola	60	1,55	4,89	
Eručna 22:1	DM 1	60	9,89	15,93	**<0,001**
	Kontrola	60	0,86	2,61	
Nervoninska 24:1	DM 1	60	23,96	20,30	**<0,001**
	Kontrola	60	11,94	12,90	

U tablici 10. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u svim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija miristoleinske kiseline (C14:1) je bila u dijabetičnih trudnica (0,99±2,55) nego u kontrolnoj skupini (0,83±2,44), p=0,028. Veća koncentracija palmitoleinske kiseline (C16:1) je bila u dijabetičnim trudnicama (76,46±73,69), nego u kontrolnoj skupini (61,91±77,32), p=0,041. Veća koncentracija oleinske kiseline (C18:1 cis) je bila u dijabetičnih trudnica (1040,08±553,45) nego u kontrolnoj skupini (614,45±629,84), p<0,001. Veća koncentracija oleinske kiseline (C18:1 trans) je bila u zdravih trudnica (31,69±135,06) nego u dijabetičarki (13,40±27,08), p=0,013. Veća koncentracija eikosenske kiseline (C20:1) je bila u dijabetičnih trudnica (1,63±2,92) nego u kontrolnoj skupini (1,55±4,89), p=0,003. Veća koncentracija eručne kiseline (C22:1) je bila u dijabetičnih trudnica (9,89±15,93), nego u zdravih (0,86±2,61), p<0,001. Nervoninska kiselina (C24:1) je bila u većoj koncentraciji u dijabetičarki (23,96±20,30), nego u kontrolnoj skupini (11,94±12,90), p<0,001.

Tablica 11. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	makrosomno	30	0,20	0,50	**0,004**
	eutrofično	30	1,78	3,42	
Palmitoleinska 16:1	makrosomno	30	81,52	72,40	0,203
	eutrofično	30	71,40	75,85	
Oleinska 18:1cis	makrosomno	30	1242,15	585,71	**0,012**
	eutrofično	30	838,00	442,29	
Oleinska 18:1trans	makrosomno	30	8,57	26,39	**<0,001**
	eutrofično	30	18,24	27,33	
Eikosenska 20:1	makrosomno	30	1,99	3,36	0,105
	eutrofično	30	1,27	2,42	
Eručna 22:1	makrosomno	30	6,89	16,45	**0,008**
	eutrofično	30	12,89	15,07	
Nervoninska 24:1	makrosomno	30	24,14	17,65	0,451
	eutrofično	30	23,78	22,96	

U tablici 11. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji miristoleinske kiseline (C14:1) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (1,78±3,42) nego kod makrosomne (0,20±0,50), p=0,004. Također je statistički značajna razlika je bila u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 cis). Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (1242,15±585,71) nego kod eutrofične (838,00±442,29), p=0,012. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 trans). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (18,24±27,33) nego kod makrosomne (8,57±26,39), p<0,001. Također je statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eručne kiseline (C22:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (12,89±15,07) nego kod makrosomne (6,89±16,45), p=0,008. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 12. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	makrosomno	30	0,00	0,00	**0,003**
	eutrofično	30	1,66	3,27	
Palmitoleinska 16:1	makrosomno	30	45,99	37,38	0,678
	eutrofično	30	77,83	101,20	
Oleinska 18:1cis	makrosomno	30	591,16	495,69	0,824
	eutrofično	30	637,74	748,50	
Oleinska 18:1trans	makrosomno	30	0,00	0,00	**<0,001**
	eutrofično	30	63,38	187,17	
Eikosenska 20:1	makrosomno	30	0,03	0,08	**0,028**
	eutrofično	30	3,08	6,62	
Eručna 22:1	makrosomno	30	0,00	0,00	**0,003**
	eutrofično	30	1,72	3,51	
Nervoninska 24:1	makrosomno	30	9,07	10,24	0,178
	eutrofično	30	14,81	14,71	

U tablici 12. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji miristoleinske kiseline (C14:1) u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (1,66±3,27) nego kod makrosomne (0,00±0,00), p=0,003. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 trans). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (63,38±187,17) nego kod makrosomne (0,00±0,00), p<0,001. Također je statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eikosenske kiseline (C20:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (3,08±6,62) nego kod makrosomne (0,03±0,08), p=0,028. Statistički je značajna razlika je bila i u koncentraciji eručne kiseline (C22:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (1,72±3,51) nego kod makrosomne (0,00±0,00), p=0,003. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

Tablica 13. Koncentracija n-3 masnih kiselina u krvi majke kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	DM 1	60	15,12	14,34	**0,002**
	kontrola	60	9,49	10,83	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	DM 1	60	679,98	366,49	**0,009**
	kontrola	60	4,65	6,14	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	DM 1	60	103,12	42,12	**<0,001**
	kontrola	60	58,34	49,92	

U tablici 13. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji α –linolenska (ALA) (C18:3n3) kiseline majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (15,12±14,34) nego u kontrolnoj skupini (9,49±10,83), p=0,002. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji eikosapentaenska (EPA) (C20:5) kiseline. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (679,98±366,49) nego u kontrolnoj skupini (4,65±6,14), p=0,009. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji dokosaheksaenske (DHA) kiseline (C22:6) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (103,12±42,12) nego u kontrolnoj skupini (58,34±49,92), p<0,001.

Tablica 14. Koncentracija n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	makrosomno	30	18,82	17,75	**0,038**
	eutrofično	30	11,43	8,67	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	makrosomno	30	1355,24	513,64	0,111
	eutrofično	30	4,71	4,12	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	makrosomno	30	102,98	38,27	0,988
	eutrofično	30	103,26	46,31	

U tablici 14. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji α –linolenske (ALA) (18:3n3) kiseline. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (18,82±17,75) nego kod eutrofične djece (11,43±8,67), p=0,038. Nije bilo

statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

Tablica 15. Koncentracija n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	makrosomno	30	8,39	7,53	0,947
	eutrofično	30	10,58	13,40	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	makrosomno	30	5,32	6,34	0,149
	eutrofično	30	3,98	5,97	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	makrosomno	30	49,09	37,20	0,235
	eutrofično	30	67,59	59,23	

U tablici 15. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama n-3 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Tablica16. Koncentracija n-6 masnih kiselina u krvi majke kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	DM 1	60	1902,86	958,80	**<0,001**
	kontrola	60	832,21	890,58	
γ -linolenska 18:3n6	DM 1	60	20,05	38,13	**<0,001**
	kontrola	60	4,91	8,58	
Eikozadienoinska 20:2n6	DM 1	60	12,00	10,07	**<0,001**
	kontrola	60	6,87	11,66	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	DM 1	60	93,81	44,95	**<0,001**
	kontrola	60	51,54	54,60	
Arahidonska (AA) 20:4	DM 1	60	299,79	137,65	**<0,001**
	kontrola	60	203,74	333,40	
Dokosadienska 22:2n6	DM 1	60	15,58	16,95	**<0,001**
	kontrola	60	6,43	5,44	
Adrenijska 22:4	DM 1	60	7,85	11,97	**0,018**
	kontrola	60	6,51	19,51	
Osbondova 22:5	DM 1	60	0,53	2,02	**0,023**
	kontrola	60	0,00	0,00	

U tablici 16. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u majčinoj krvi kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji linolne (LA) kiseline (C18:2) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (1902,86±958,80) nego u kontrolnoj skupini (832,21±890,58), p<0,001. Također je statistički značajna razlika bila u koncentraciji γ -linolenske kiseline (C18:3n6). Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (20,05±38,13) nego u kontrolnoj skupini (4,91±8,58), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eikozadienoinska kiseline (C20:2n6) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (12,00±10,07) nego u kontrolnoj skupini (6,87±11,66), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji dihomo-γ–linolenska (DGLA) kiseline (C20:3) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (93,81±44,95) nego u kontrolnoj skupini (51,54±54,60), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji arahidonske (AA) kiseline (C20:4) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (299,79±137,65) nego u kontrolnoj skupini (203,74±333,40), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji dokosadienske kiseline (C22:2n6) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (15,58±16,95) nego u kontrolnoj skupini (6,43±5,44), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji adrenijske kiseline (C22:4) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (7,85±11,97) nego u kontrolnoj skupini (6,51±19,51), p=0,018. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji Osbondove kiseline (C22:5) u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (0,53±2,02) nego u kontrolnoj skupini (0,00±0,00), p=0,023.

Tablica 17. Koncentracija n-6 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	makrosomno	30	2096,66	962,20	0,164
	eutrofično	30	1709,05	931,01	
γ -linolenska 18:3n6	makrosomno	30	18,34	9,53	0,063
	eutrofično	30	21,76	53,49	
Eikozadienoinska 20:2n6	makrosomno	30	10,93	9,54	0,459
	eutrofično	30	13,08	10,62	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	makrosomno	30	104,53	45,54	0,076
	eutrofično	30	83,08	42,41	
Arahidonska (AA) 20:4	makrosomno	30	327,10	123,87	0,183
	eutrofično	30	272,48	147,18	
Dokosadienska 22:2n6	makrosomno	30	18,94	21,80	0,460
	eutrofično	30	12,22	9,26	
Adrenijska 22:4	makrosomno	30	4,61	9,82	**<0,001**
	eutrofično	30	11,10	13,17	
Osbondova 22:5	makrosomno	30	0,18	1,011	0,175
	eutrofično	30	0,87	2,65	

U tablici 17. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji adrenijske kiseline (C22:4). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (11,10±13,17), nego kod makrosomne (4,61±9,82), $p<0,001$. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-6 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

Tablica 18. Koncentracija n-6 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	makrosomno	30	530,81	459,98	0,068
	eutrofično	30	1133,61	110,18	
γ -linolenska 18:3n6	makrosomno	30	3,67	6,15	0,545
	eutrofično	30	6,14	10,43	
Eikozadienoinska 20:2n6	makrosomno	30	1,93	4,83	**<0,001**
	eutrofično	30	11,80	14,24	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	makrosomno	30	33,72	26,62	0,187
	eutrofično	30	69,36	68,55	
Arahidonska (AA) 20:4	makrosomno	30	139,38	117,14	0,172
	eutrofično	30	268,09	451,50	
Dokosadienska 22:2n6	makrosomno	30	3,93	2,88	**<0,001**
	eutrofično	30	8,94	6,24	
Adrenijska 22:4	makrosomno	30	1,06	1,62	**0,010**
	eutrofično	30	11,97	26,65	
Osbondova 22:5	makrosomno	30	0,00	0,00	1,00
	eutrofično	30	0,00	0,00	

U tablici 18. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u majčinoj krvi s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eikozadienoinske kiseline (C20:2n6). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (11,80±14,24), nego kod makrosomne (1,93±4,83), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji dokosadienske kiseline (C22:2n6). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (8,94±6,24), nego kod makrosomne (3,93±2,88), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji adrenijske kiseline (C22:4). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (11,97±26,65), nego kod makrosomne (1,06±1,62), p=0,010. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-6 masnih kiselina u krvi majke s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Tablica 19. Koncentracija adipokina i glukoze u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Leptin u v. umb (ng/mL)	DM 1	60	25,97	23,67	**<0,001**
	kontrola	60	11,10	9,17	
adiponektin u v. umb (ng/mL)	DM 1	60	70250,58	3032,14	0,652
	kontrola	60	34524,36	20363,70	
inzulin u v. umb (mU/l)	DM 1	60	36,73	45,83	**<0,001**
	kontrola	60	5,04	3,08	
C peptid u v. umb (pmol/L)	DM 1	60	1023,55	914,13	**<0,001**
	kontrola	60	347,66	270,35	
GUK u v.umb.	DM 1	60	3,89	4,46	0,443
	kontrola	60	3,08	0,59	

U tablici 19. prikazana je koncentracija adipokina i glukoze u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica. Koncentracija leptina (ng/mL) je bila veća kod dijabetičarki (25,97±23,67) nego u kontrolnoj skupini (11,10±9,17) sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Koncentracija adiponektina (ng/mL) je bila veća kod dijabetičarki (70250,58±3032,14) nego u kontrolnoj skupini (34524,36±20363,70), ali nije bilo statistički značajne razlike. Također je postojala statistički značajna razlika u koncentraciji inzulina u umbilikalnoj veni (p<0,001). Veća koncentracija je bila kod dijabetičarki (36,73±45,83) nego u kontrolnoj skupini (5,04±3,08). Postojala je i statistički značajna razlika u koncentraciji C peptida u umbilikalnoj veni (p<0,001). Veća koncentracija je bila kod dijabetičarki (1023,55±914,13) nego u kontrolnoj skupini (347,66±270,35). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji glukoze u umbilikalnoj veni ispitivane i kontrolne skupine.

Tablica 20. Koncentracija adipokina i glukoze u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija		N	Srednja vrijednost	SD	p
Leptin u v. umb (ng/mL)	makrosomno	30	30,57	24,45	0,055
	eutrofično	30	21,37	22,32	
adiponektin u v. umb (ng/mL)	makrosomno	30	28487,86	7342,80	**0,013**
	eutrofično	30	33517,30	7823,19	
inzulin u v. umb (mU/l)	makrosomno	30	36,07	53,17	0,307
	eutrofično	30	37,39	38,02	
C peptid u v. umb (pmol/L)	makrosomno	30	1054,99	1143,51	0,261
	eutrofično	30	992,12	624,84	
GUK u v. umb (ng/mL)	makrosomno	30	4,02	6,08	0,080
	eutrofično	30	3,76	1,85	

U tablici 20. je prikazana koncentracija adipokina i glukoze u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Koncentracija leptina (ng/mL) je bila veća kod makrosomne djece (30,57±24,45) u usporedbi sa eutrofičnom djecom (21,37±22,32) ali nije bilo statistički značajne razlike. Koncentracija adiponektina (ng/mL) je bila veća kod eutrofične djece (33517,30±7823,19) u usporedbi sa makrosomnom djecom (28487,86±7342,80) sa statistički značajnom razlikom p=0,013. Veća koncentracija inzulina je bila kod eutrofične djece (37,39±38,02) nego kod makrosomne djece (36,07±53,17) ali nije postojala statistički značajna razlika. Veća koncentracija C peptida je bila kod makrosomne djece (1054,99±1143,51) nego kod eutrofične djece (992,12±624,84) ali nije postojala statistički značajna razlika. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji glukoze u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 21. Koncentracija adipokina i glukoze u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija		N	Srednja vrijednost	SD	p
Leptin u v. umb (ng/mL)	makrosomno	30	13,03	9,19	**0,031**
	eutrofično	30	9,18	8,89	
adiponektin u v. umb (ng/mL)	makrosomno	30	26373,70	9391,30	**<0,001**
	eutrofično	30	42675,02	2485,99	
inzulin u v. umb (mU/l)	makrosomno	30	6,01	2,87	**0,015**
	eutrofično	30	4,06	3,01	
C peptid u v. umb (pmol/L)	makrosomno	30	316,81	197,14	0,478
	eutrofično	30	378,51	328,42	
GUK u v. umb (ng/mL)	makrosomno	30	3,29	0,59	**0,002**
	eutrofično	30	2,86	0,53	

U tablici 21. je prikazana koncentracija adipokina i glukoze u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Koncentracija leptina (ng/mL) je bila veća kod makrosomne djece (13,03±9,19) u usporedbi sa eutrofičnom djecom (9,18±8,89) sa statistički značajnom razlikom p=0,031. Koncentracija adiponektina (ng/mL) je bila veća kod eutrofične djece (42675,02±2485,99) u usporedbi sa makrosomnom djecom (26373,70±9391,30), sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji inzulina, p=0,015. Veća koncentracija inzulina je bila kod makrosomne djece (6,01±2,87) nego kod eutrofične djece (4,06±3,01). Veća koncentracija C peptida je bila kod eutrofične djece (378,51±328,42) nego kod makrosomne djece (316,81±197,14) ali nije postojala statistički značajna razlika. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji glukoze u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Zdrave trudnice sa većom koncentracijom glukoze u umbilikalnoj veni su rađale težu djecu.

Tablica 22. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	DM 1	60	18,54	19,55	0,398
	kontrola	60	17,98	20,57	
Kaprilna 8:0	DM 1	60	19,73	25,76	0,464
	kontrola	60	14,80	15,32	
Kaprinska 10:0	DM 1	60	1,87	3,94	**0,043**
	kontrola	60	0,70	1,90	
Laurinska 12:0	DM 1	60	1,17	3,32	0,086
	kontrola	60	0,23	0,72	
Miristinska 14:0	DM 1	60	12,80	9,97	**<0,001**
	kontrola	60	6,91	10,91	
Palmitinska 16:0	DM 1	60	376,44	202,60	**<0,001**
	kontrola	60	198,89	168,64	
Stearinska 18:0	DM 1	60	166,39	84,88	**<0,001**
	kontrola	60	87,94	89,16	
Arahidska 20:0	DM 1	60	5,05	10,70	**<0,001**
	kontrola	60	0,90	3,04	
Behenijska 22:0	DM 1	60	0,00	0,00	1,00
	kontrola	60	0,00	0,00	
Lignocerinska 24:0	DM 1	60	2,56	5,50	0,133
	kontrola	60	5,33	10,62	

U tablici 22. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kaprinske (C10:0), miristinske (C14:0), palmitinske (C16:0), stearinske (C18:0), te arahidske kiseline (C20:0) u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine. Kaprinska kiselina (C10:0) je bila u većoj koncentraciji u dijabetičnih trudnica (1,87±3,94) nego u kontrolnoj skupini (0,70±1,90), p=0,043. Veća koncentracija miristinske kiseline (C14:0) je bila kod dijabetičarki (12,80±9,97) nego u kontrolnoj skupini (6,91±10,91), p<0,001. Veća koncentracija palmitinske kiseline (C16:0) je bila u dijabetičnih trudnica (376,44±202,60) nego u zdravih trudnica (198,89±168,64), p<0,001. Stearinska kiselina (C18:0) je bila u većoj koncentraciji u dijabetičnih trudnica (166,39±84,88) u usporedbi sa zdravim (87,94±89,16), p<0,001. Arahidska kiselina (C20:0) je bila u većoj koncentraciji kod dijabetičarki (5,05±10,70) nego kod zdravih trudnica (0,90±3,04), p<0,001. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni između kontrolne i ispitivane skupine.

Tablica 23. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	makrosomno	30	20,13	22,53	0,767
	eutrofično	30	16,95	16,27	
Kaprilna 8:0	makrosomno	30	26,89	33,70	0,188
	eutrofično	30	12,56	10,39	
Kaprinska 10:0	makrosomno	30	3,42	4,94	**<0,001**
	eutrofično	30	0,33	1,52	
Laurinska 12:0	makrosomno	30	1,07	2,77	0,970
	eutrofično	30	1,26	3,85	
Miristinska 14:0	makrosomno	30	15,36	10,49	**0,037**
	eutrofično	30	10,24	8,86	
Palmitinska 16:0	makrosomno	30	389,72	215,25	0,941
	eutrofično	30	363,16	191,87	
Stearinska 18:0	makrosomno	30	175,93	80,88	0,941
	eutrofično	30	156,85	89,03	
Arahidska 20:0	makrosomno	30	7,71	13,61	**0,002**
	eutrofično	30	2,38	5,73	
Behenijska 22:0	makrosomno	30	0,00	0,00	1,00
	eutrofično	30	0,00	0,00	
Lignocerinska 24:0	makrosomno	30	3,03	6,84	0,887
	eutrofično	30	2,09	3,79	

U tablici 23. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kaprinske kiseline (C10:0) u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (3,42±4,94) nego kod eutrofične (0,33±1,52), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji miristinske kiseline (C14:0) u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (15,36±10,49) nego kod eutrofične (10,24±8,86), p=0,037. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji arahidske kiseline (C20:0) u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u dijabetičarki. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (7,71±13,61) nego kod eutrofične (2,38±5,73), p=0,002. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 24. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	makrosomno	30	24,44	24,63	0,091
	eutrofično	30	11,52	12,95	
Kaprilna 8:0	makrosomno	30	10,53	12,98	**0,002**
	eutrofično	30	19,06	16,47	
Kaprinska 10:0	makrosomno	30	0,91	2,38	0,841
	eutrofično	30	0,48	1,26	
Laurinska 12:0	makrosomno	30	0,20	0,67	0,686
	eutrofično	30	0,26	0,79	
Miristinska 14:0	makrosomno	30	6,36	7,51	0,912
	eutrofično	30	7,46	13,60	
Palmitinska 16:0	makrosomno	30	214,72	192,10	0,722
	eutrofično	30	183,06	142,98	
Stearinska 18:0	makrosomno	30	98,34	104,00	0,767
	eutrofično	30	77,54	71,64	
Arahidska 20:0	makrosomno	30	0,00	0,00	**0,011**
	eutrofično	30	1,80	4,14	
Behenijska 22:0	makrosomno	30	0,00	0,00	1,00
	eutrofično	30	0,00	0,00	
Lignocerinska 24:0	makrosomno	30	5,94	10,96	0,564
	eutrofično	30	4,72	10,42	

U tablici 24. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kaprilne kiseline (C8:0) u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (19,06±16,47) nego kod makrosomne (10,53±12,98), p=0,002. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji arahidske kiseline (C20:0) u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (1,80±4,14) nego kod makrosomne (0,00±0,00), p=0,011. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

Tablica 25. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	DM 1	60	0,17	0,59	**0,002**
	kontrola	60	0,00	0,00	
Palmitoleinska 16:1	DM 1	60	57,14	60,02	**<0,001**
	kontrola	60	19,22	21,63	
Oleinska 18:1cis	DM 1	60	254,76	151,02	**<0,001**
	kontrola	60	237,23	432,40	
Oleinska 18:1trans	DM 1	60	18,66	27,18	0,292
	kontrola	60	10,16	17,19	
Eikosenska 20:1	DM 1	60	1,44	4,29	**<0,001**
	kontrola	60	0,00	0,07	
Eručna 22:1	DM 1	60	2,55	7,07	**<0,001**
	kontrola	60	1,88	6,37	
Nervoninska 24:1	DM 1	60	13,97	16,63	**<0,001**
	kontrola	60	5,14	8,84	

U tablici 25. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica. Veća koncentracija miristoleinske kiseline (C14:1) je bila u dijabetičnih trudnica (0,17±0,59) nego u kontrolnoj skupini (0,00±0,00), sa statistički značajnom razlikom p=0,002. Veća koncentracija palmitoleinske kiseline (C16:1) je bila u dijabetičnim trudnicama (57,14±60,02), nego u kontrolnoj skupini (19,22±21,63), sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Veća koncentracija oleinske kiseline (C18:1 cis) je bila u dijabetičnih trudnica (254,76±151,02) nego u kontrolnoj skupini (237,23±432,40), sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Veća koncentracija eikosenske kiseline (C20:1) je bila u dijabetičnih trudnica (1,44±4,29) nego u kontrolnoj skupini (0,00±0,07), sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Veća koncentracija eručne kiseline (C22:1) je bila u dijabetičnih trudnica (2,55±7,07), nego u zdravih (1,88±6,37), sa statistički značajnom razlikom p<0,001. Nervoninska kiselina (C24:1) je bila u većoj koncentraciji u dijabetičarki (13,97±16,63), nego u kontrolnoj skupini (5,14±8,84), sa statistički značajnom razlikom p<0,001.

Tablica 26. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	makrosomno	30	0,07	0,30	0,087
	eutrofično	30	0,26	0,77	
Palmitoleinska 16:1	makrosomno	30	73,67	78,14	0,069
	eutrofično	30	40,61	25,67	
Oleinska 18:1cis	makrosomno	30	292,49	169,12	0,169
	eutrofično	30	217,03	121,88	
Oleinska 18:1trans	makrosomno	30	3,17	12,08	**<0,001**
	eutrofično	30	34,16	29,34	
Eikosenska 20:1	makrosomno	30	0,91	4,00	0,642
	eutrofično	30	1,97	4,58	
Eručna 22:1	makrosomno	30	0,59	1,22	0,343
	eutrofično	30	4,52	9,61	
Nervoninska 24:1	makrosomno	30	10,65	11,13	0,317
	eutrofično	30	17,29	20,40	

U tablici 26. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 trans). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (34,16±29,34) nego kod makrosomne (3,17±12,08), $p<0,001$. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 27. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	makrosomno	30	0,00	0,00	0,912
	eutrofično	30	0,00	0,00	
Palmitoleinska 16:1	makrosomno	30	20,01	24,26	0,543
	eutrofično	30	18,43	19,02	
Oleinska 18:1cis	makrosomno	30	367,32	579,24	0,218
	eutrofično	30	107,14	99,31	
Oleinska 18:1trans	makrosomno	30	3,39	6,25	**0,021**
	eutrofično	30	16,93	21,63	
Eikosenska 20:1	makrosomno	30	0,00	0,00	0,317
	eutrofično	30	0,01	0,10	
Eručna 22:1	makrosomno	30	0,00	0,00	0,005
	eutrofično	30	3,77	8,67	
Nervoninska 24:1	makrosomno	30	4,56	8,48	0,077
	eutrofično	30	5,73	9,30	

U tablici 27. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 trans). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (16,93±21,63) nego kod makrosomne (3,39±6,25), p=0,021. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

Tablica 28. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	DM 1	60	0,19	0,71	0,156
	kontrola	60	0,00	0,05	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	DM 1	60	1,50	4,48	**0,001**
	kontrola	60	1,39	4,35	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	DM 1	60	47,51	29,11	**0,003**
	kontrola	60	42,41	62,12	

U tablici 28. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji

eikosapentaenska (EPA) (C20:5) kiseline. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (1,50±4,48) nego u kontrolnoj skupini (1,39±4,35), p=0,001. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji dokosaheksaenske (DHA) kiseline (C22:6) u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (47,51±29,11) nego u kontrolnoj skupini (42,41±62,12), p=0,003.

Tablica 29. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	makrosomno	30	0,11	0,43	0,877
	eutrofično	30	0,27	0,91	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	makrosomno	30	0,47	0,62	0,609
	eutrofično	30	2,53	6,19	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	makrosomno	30	46,56	27,08	0,824
	eutrofično	30	48,46	31,44	

U tablici 29. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

Tablica 30. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	makrosomno	30	0,00	0,00	0,078
	eutrofično	30	0,01	0,07	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	makrosomno	30	1,16	2,15	0,323
	eutrofično	30	1,62	5,81	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	makrosomno	30	56,71	81,27	0,253
	eutrofično	30	28,11	28,70	

U tablici 30. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Tablica 31. Koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	DM 1	60	172,69	91,02	**<0,001**
	kontrola	60	104,71	103,34	
γ -linolenska 18:3n6	DM 1	60	16,96	37,84	**<0,001**
	kontrola	60	4,20	6,07	
Eikozadienoinska 20:2n6	DM 1	60	3,79	6,57	**<0,001**
	kontrola	60	1,14	2,17	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	DM 1	60	53,13	27,93	**<0,001**
	kontrola	60	33,56	36,36	
Arahidonska (AA) 20:4	DM 1	60	253,62	239,86	**<0,001**
	kontrola	60	112,16	113,50	
Dokosadienska 22:2n6	DM 1	60	20,24	32,49	**<0,001**
	kontrola	60	9,97	23,99	
Adrenijska 22:4	DM 1	60	14,71	73,25	**0,013**
	kontrola	60	0,87	2,55	
Osbondova 22:5	DM 1	60	0,03	0,24	0,574
	kontrola	60	0,22	1,77	

U tablici 31. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni kontrolne i istraživane skupine trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji linolne (LA) kiseline (C18:2) u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (172,69±91,02) nego u kontrolnoj skupini (104,71±103,34), p<0,001. Također je statistički značajna razlika bila u koncentraciji γ -linolenske kiseline (C18:3 n6). Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (16,96±37,84) nego u kontrolnoj skupini (4,20±6,07), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eikozadienoinska kiseline (C20:2n6) u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (3,79±6,57) nego u kontrolnoj skupini (1,14±2,17), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji dihomo- γ –linolenska (DGLA) kiseline (C20:3) između dvije skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (53,13±27,93) nego u kontrolnoj skupini (33,56±36,36), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji arahidonske (AA) kiseline (C20:4) u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine. Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (253,62±239,86) nego u kontrolnoj skupini (112,16±113,50), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji dokosadienske kiseline (C22:2n6). Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (20,24±32,49) nego u

kontrolnoj skupini (9,97±23,99), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji adrenijske kiseline (C22:4). Veća koncentracija je bila u dijabetičnih trudnica (14,71±73,25) nego u kontrolnoj skupini (0,87±2,55), p=0,013. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji Osbondove kiseline (C22:5) u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine.

Tablica 32. Koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	makrosomno	30	177,86	90,46	0,918
	eutrofično	30	167,52	92,82	
γ -linolenska 18:3n6	makrosomno	30	10,42	9,63	0,877
	eutrofično	30	23,51	52,26	
Eikozadienoinska 20:2n6	makrosomno	30	4,27	8,85	0,176
	eutrofično	30	3,30	3,00	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	makrosomno	30	55,72	25,33	0,544
	eutrofično	30	50,54	30,52	
Arahidonska (AA) 20:4	makrosomno	30	293,67	316,13	0,647
	eutrofično	30	213,57	117,44	
Dokosadienska 22:2n6	makrosomno	30	14,61	20,54	0,056
	eutrofično	30	25,87	40,75	
Adrenijska 22:4	makrosomno	30	28,77	102,49	0,099
	eutrofično	30	0,66	1,53	
Osbondova 22:5	makrosomno	30	0,00	0,00	0,154
	eutrofično	30	0,07	0,34	

U tablici 32. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

Tablica 33. Koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	makrosomno	30	113,21	114,32	0,755
	eutrofično	30	96,22	92,24	
γ -linolenska 18:3n6	makrosomno	30	5,12	7,25	0,428
	eutrofično	30	3,29	4,54	
Eikozadienoinska 20:2n6	makrosomno	30	0,14	0,23	**<0,001**
	eutrofično	30	2,14	2,74	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	makrosomno	30	35,72	35,13	0,625
	eutrofično	30	31,39	38,02	
Arahidonska (AA) 20:4	makrosomno	30	118,51	124,68	0,432
	eutrofično	30	105,82	102,86	
Dokosadienska 22:2n6	makrosomno	30	6,34	3,97	0,286
	eutrofično	30	13,61	33,59	
Adrenijska 22:4	makrosomno	30	0,00	0,00	**0,003**
	eutrofično	30	1,75	3,42	
Osbondova 22:5	makrosomno	30	0,00	0,00	0,317
	eutrofično	30	0,45	2,50	

U tablici 33. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eikozadienoinske kiseline (C20:2n6), p<0,001. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (2,14±2,74) nego kod makrosomne djece (0,14±0,23). Također je postojala statistički značajna razlika u koncentraciji adrenijske (C22:4) kiseline u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica, p=0,003. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (1,75±3,42) nego kod makrosomne djece (0,00±0,00). Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj veni s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Tablica 34. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	makrosomno	30	23,57	57,51	**0,012**
	eutrofično	30	20,10	16,15	
Kaprilna 8:0	makrosomno	30	34,85	69,43	0,416
	eutrofično	30	14,41	11,95	
Kaprinska 10:0	makrosomno	30	2,18	3,56	**0,001**
	eutrofično	30	0,68	2,72	
Laurinska 12:0	makrosomno	30	0,33	0,76	0,759
	eutrofično	30	0,20	0,49	
Miristinska 14:0	makrosomno	30	32,00	52,49	0,882
	eutrofično	30	20,96	37,81	
Palmitinska 16:0	makrosomno	30	823,35	158,31	0,416
	eutrofično	30	723,85	149,79	
Stearinska 18:0	makrosomno	30	254,91	554,65	0,701
	eutrofično	30	269,94	487,09	
Arahidska 20:0	makrosomno	30	26,81	122,47	**0,018**
	eutrofično	30	2,04	4,25	
Behenijska 22:0	makrosomno	30	0,05	0,31	0,317
	eutrofično	30	0,00	0,00	
Lignocerinska 24:0	makrosomno	30	2,18	3,79	**<0,001**
	eutrofično	30	22,98	63,34	

U tablici 34. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji kapronske kiseline (C6:0) u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (23,57±57,51) nego kod eutrofične (20,10±16,15), p=0,012. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji kaprinske kiseline (C10:0) u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (2,18±3,56) nego kod eutrofične (0,68±2,72), p=0,001. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji arahidske kiseline (C20:0). Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (26,81±122,47) nego kod eutrofične (2,04±4,25), p=0,018. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji lignocerinske kiseline (C24:0). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (22,98±63,34) nego kod makrosomne djece (2,18±3,79), p<0,001. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 35. Koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Kapronska 6:0	makrosomno	30	23,59	28,28	0,941
	eutrofično	30	22,11	23,08	
Kaprilna 8:0	makrosomno	30	21,53	11,13	0,113
	eutrofično	30	149,83	433,09	
Kaprinska 10:0	makrosomno	30	0,49	0,92	0,861
	eutrofično	30	3,41	8,76	
Laurinska 12:0	makrosomno	30	1,21	1,37	0,880
	eutrofično	30	2,25	3,74	
Miristinska 14:0	makrosomno	30	8,61	13,35	0,700
	eutrofično	30	8,38	9,14	
Palmitinska 16:0	makrosomno	30	341,06	258,27	0,812
	eutrofično	30	298,05	164,86	
Stearinska 18:0	makrosomno	30	158,15	120,87	0,965
	eutrofično	30	129,92	80,36	
Arahidska 20:0	makrosomno	30	2,98	7,74	0,830
	eutrofično	30	1,55	6,37	
Behenijska 22:0	makrosomno	30	0,00	0,00	0,154
	eutrofično	30	15,76	68,05	
Lignocerinska 24:0	makrosomno	30	8,87	22,32	**0,002**
	eutrofično	30	10,32	17,78	

U tablici 35. je prikazana koncentracija zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji lignocerinske kiseline (C24:0). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (10,32±17,78) nego kod makrosomne djece (8,87±22,32), p=0,002. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama zasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

Tablica 36. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	makrosomno	30	0,15	0,87	**0,009**
	eutrofično	30	0,49	0,89	
Palmitoleinska 16:1	makrosomno	30	168,78	589,16	0,605
	eutrofično	30	97,22	205,47	
Oleinska 18:1cis	makrosomno	30	342,71	340,37	0,193
	eutrofično	30	459,03	896,79	
Oleinska 18:1trans	makrosomno	30	5,31	13,99	**<0,001**
	eutrofično	30	78,35	190,81	
Eikosenska 20:1	makrosomno	30	25,01	134,93	0,585
	eutrofično	30	5,60	19,78	
Eručna 22:1	makrosomno	30	2,19	6,23	**0,026**
	eutrofično	30	10,91	29,47	
Nervoninska 24:1	makrosomno	30	13,00	26,46	0,276
	eutrofično	30	25,10	57,91	

U tablici 36. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji miristoleinske kiseline (C14:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (0,49±0,89) nego kod makrosomne (0,15±0,87), p=0,009. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 trans). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (78,35±190,81) nego kod makrosomne (5,31±13,99), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eručne kiseline (C22:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (10,91±29,47) nego kod makrosomne (2,19±6,23), p=0,026. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 37. Koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Miristoleinska 14:1	makrosomno	30	0,00	0,00	1,00
	eutrofično	30	0,00	0,00	
Palmitoleinska 16:1	makrosomno	30	32,69	24,20	0,306
	eutrofično	30	34,06	21,29	
Oleinska 18:1cis	makrosomno	30	190,13	180,27	0,859
	eutrofično	30	144,67	107,96	
Oleinska 18:1trans	makrosomno	30	0,00	0,00	**<0,001**
	eutrofično	30	64,29	88,43	
Eikosenska 20:1	makrosomno	30	0,00	0,00	0,078
	eutrofično	30	0,04	0,16	
Eručna 22:1	makrosomno	30	0,00	0,00	**0,021**
	eutrofično	30	12,08	35,34	
Nervoninska 24:1	makrosomno	30	6,45	13,21	**0,002**
	eutrofično	30	11,84	19,71	

U tablici 37. je prikazana koncentracija mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji oleinske kiseline (C18:1 trans). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (64,29±88,43) nego kod makrosomne (0,00±0,00), p<0,001. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eručne kiseline (C22:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (12,08±35,34) nego kod makrosomne (0,00±0,00), p=0,021. Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji nervoninske kiseline (C24:1). Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (11,84±19,71) nego kod makrosomne (6,45±13,21), p=0,002. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama mononezasićenih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

Tablica 38. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	makrosomno	30	1,09	4,17	0,711
	eutrofično	30	0,17	0,83	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	makrosomno	30	1,48	3,56	0,193
	eutrofično	30	1,11	2,86	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	makrosomno	30	55,60	75,58	0,287
	eutrofično	30	96,82	203,98	

U tablici 38. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

Tablica 39. Koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
α –linolenska (ALA) 18:3n3	makrosomno	30	0,02	0,04	0,105
	eutrofično	30	0,16	0,87	
Eikosapentaenska (EPA) 20:5	makrosomno	30	2,28	4,20	**0,005**
	eutrofično	30	0,00	0,00	
Dokosaheksaenska (DHA) 22:6	makrosomno	30	37,74	29,90	0,253
	eutrofično	30	43,97	28,64	

U tablici 39. je prikazana koncentracija n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji eikosapentaenske (EPA) kiseline (C20:5). Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (2,28±4,20) nego kod eutrofične (0,00±0,00), p=0,005. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-3 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Tablica 40. Koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	makrosomno	30	312,71	521,50	0,220
	eutrofično	30	311,26	559,08	
γ -linolenska 18:3n6	makrosomno	30	17,80	31,14	0,807
	eutrofično	30	30,64	50,90	
Eikozadienoinska 20:2n6	makrosomno	30	2,29	3,13	0,100
	eutrofično	30	4,31	5,45	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	makrosomno	30	60,56	74,24	0,053
	eutrofično	30	149,92	202,47	
Arahidonska (AA) 20:4	makrosomno	30	233,38	322,63	0,267
	eutrofično	30	423,14	885,69	
Dokosadienska 22:2n6	makrosomno	30	36,27	62,00	0,745
	eutrofično	30	28,27	52,10	
Adrenijska 22:4	makrosomno	30	0,13	0,28	0,281
	eutrofično	30	6,95	16,99	
Osbondova 22:5	makrosomno	30	0,03	0,16	0,317
	eutrofično	30	0,00	0,00	

U tablici 40. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u dijabetičnih trudnica.

Tablica 41. Koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Linolna (LA) 18:2	makrosomno	30	156,58	113,76	0,366
	eutrofično	30	131,49	115,01	
γ -linolenska 18:3n6	makrosomno	30	17,61	17,42	**0,008**
	eutrofično	30	5,70	9,10	
Eikozadienoinska 20:2n6	makrosomno	30	0,38	0,23	**0,019**
	eutrofično	30	2,56	2,82	
Dihomo- γ –linolenska (DGLA) 20:3	makrosomno	30	50,07	37,43	0,286
	eutrofično	30	37,45	36,13	
Arahidonska (AA) 20:4	makrosomno	30	211,37	154,98	0,398
	eutrofično	30	149,64	105,92	
Dokosadienska 22:2n6	makrosomno	30	3,89	3,13	**0,014**
	eutrofično	30	11,49	10,38	
Adrenijska 22:4	makrosomno	30	0,00	0,00	**0,011**
	eutrofično	30	1,71	4,13	
Osbondova 22:5	makrosomno	30	0,35	0,59	0,780
	eutrofično	30	0,30	0,74	

U tablici 41. je prikazana koncentracija n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji γ –linolenska (C18:3n6), p=0,008. Veća koncentracija je bila kod makrosomne djece (17,61±17,42) nego kod eutrofične djece (5,70±9,10). Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji eikozadienoinske kiseline (C20:2n6), p=0,019. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (2,56±2,82) nego kod makrosomne djece (0,38±0,23). Također je postojala statistički značajna razlika u koncentraciji dokosadienske (C22:2n6) kiseline u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica, p=0,014. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (11,49±10,38) nego kod makrosomne djece (3,89±3,13). Statistički značajna razlika je bila i u koncentraciji adrenijske (C22:4) kiseline u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica, p=0,011. Veća koncentracija je bila kod eutrofične djece (1,71±4,13) nego kod makrosomne djece (0,00±0,00). Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim koncentracijama n-6 masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji s obzirom na makrosomiju u zdravih trudnica.

Tablica 42. Koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji između kontrolne i ispitivane skupine

Koncentracija (µg/mL)	skupina	N	Srednja vrijednost	SD	p
Mama	DM 1	60	7031,51	5091,41	**<0,001**
	kontrola	60	3682,75	2966,35	
VUM	DM 1	60	2379,55	992,10	**<0,001**
	kontrola	60	1575,27	1051,50	
AUM	DM 1	60	3699,00	5262,76	0,113
	kontrola	60	2380,98	1354,60	

U tablici 42. je prikazana koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, te umbilikalnoj veni i arteriji između kontrolne i ispitivane skupine. Statistički značajna razlika je bila u koncentraciji ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi i u umbilikalnoj veni, $p<0,001$. Veća koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi je bila u dijabetičarki (7031,51±5091,41) u usporedbi sa zdravim trudnicama (3682,75±2966,35). Također je veća koncentracija ukupnih masnih kiselina u umbilikalnoj veni bila u dijabetičarki (2379,55±992,10) u usporedbi sa zdravim trudnicama (1575,27±1051,50). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama ukupnih masnih kiselina u umbilikalnoj arteriji između kontrolne i ispitivane skupine.

Tablica 43. Koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Mama	makrosomno	30	8258,82	6494,91	0,188
	eutrofično	30	5804,20	2727,34	
VUM	makrosomno	30	2515,84	1011,82	0,487
	eutrofično	30	2243,27	969,67	
AUM	makrosomno	30	3489,71	4552,77	0,690
	eutrofično	30	3908,29	5960,71	

U tablici 43. je prikazana koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica, te nije bilo statistički značajne razlike između koncentracije ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u dijabetičnih trudnica.

Tablica 44. Koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica

Koncentracija (µg/mL)		N	Srednja vrijednost	SD	p
Mama	makrosomno	30	2861,05	1842,85	0,142
	eutrofično	30	4504,46	3620,61	
VUM	makrosomno	30	1790,67	1257,87	0,458
	eutrofično	30	1359,88	755,77	
AUM	makrosomno	30	2182,77	1165,63	0,423
	eutrofično	30	2579,18	1514,33	

U tablici 44. je prikazana koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica, te nije bilo statistički značajne razlike između koncentracije ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi, umbilikalnoj veni i arteriji s obzirom na makrosomiju novorođenčeta u zdravih trudnica.

6. RASPRAVA

Održavanje kontinuirane potpore hranjivim tvarima tijekom trudnoće omogućuje uredan intrauterini razvoj. Fetalni rast je kompleksan proces koji ovisi o nekoliko faktora kao što su genetika, majčine navike kao što su pušenje, indeks tjelesne mase, porast težine majke tijekom trudnoće, funkcija posteljice i majčini i fetalni endokrini status.

Mehanizam djelovanja adipokina i njihov učinak još su uvijek nepotpuno istraženi, što se naročito odnosi na trudnice sa šećernom bolesti tipa 1 te njihov učinak u fetalnom krvotoku i na taj način i utjecaj na makrosomiju djeteta. Stoga su naši rezultati važan doprinos boljem razumijevanju mehanizma djelovanja adipokina. U dosadašnjoj literaturi su rijetko ispitivane koncentracije i omjeri adipokina između krvi majke i umbilikalne vene i arterije, te posebno adiponektina zbog njegove višestruko veće koncentracije u umbilikalnoj krvi (294). S obzirom na nepotpuno razumijevanje prolaska kroz posteljicu pojedinih adipokina i ispitivanih molekula, njihove produkcije u uteroplacentarnoj jedinici i fetalnim tkivima, smatramo da ćemo određivanjem koncentracije majčine, te umbilikalne vene i arterije više doprinijeti daljnjem razumijevanju navedenih mehanizama i njihovom utjecaju na rast djeteta.

Transport esencijalnih masnih kiselina (EFA) i dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina (LC-PUFA) ima važnu ulogu za embrionalni i fetalni rast (291-293). Dosadašnja istraživanja i rezultati o sadržaju masnih kiselina u majčinoj krvi, te umbilikalnoj veni i arteriji i njihov utjecaj na rast djeteta su slabo proučavani i nepotpuni. Ideja ovog istraživanja je bila i prikazati sadržaj i koncentraciju slobodnih masnih kiselina i njihov utjecaj na rast djeteta.

6.1. Leptin, inzulin i C peptid i fetalna makrosomija

Prema dosadašnjih spoznajama leptin utječe na inzulinsku osjetljivost, metabolizam glukoze i lipida, hematopoezu, krvni tlak, angiogenezu, te proizvodnju progesterona u jajniku. Smatra se da leptin ima ulogu i u hematopoezi i funkciji kore nadbubrežne žlijezde, ali i važnu ulogu u reprodukciji. Danas se zna da osim masnog tkiva leptin luče i stanice fundusa želuca, skeletnih mišića, kosti, posteljica i neka fetalna tkiva. U razumijevanju fiziologije i mehanizma djelovanja leptina, treba uzeti u obzir da mnogobrojni čimbenici

utječu na mozak i periferna tkiva a također su značajni u regulaciji tjelesne težine i metabolizma, što katkada komplicira razumijevanje fiziologije leptina. U slučaju smanjenih energetskih rezervi koncentracija leptina je niska i izaziva glad. Treba međutim napomenuti da je moguća i pojava leptinske rezistencije koja će i u pretilih jedinki izazivati osjeća gladi i usporavati metabolizam, tako da je djelovanje leptina funkcionalnije u detektiranju smanjenih energetskih rezervi (237). Normalna koncentracija leptina u serumu je u niskim vrijednostima mjerenim ng/mL (231, 232), a nešto su više koncentracije nađene u trudnica nego u negravidnih žena (283). Porast koncentracije leptina u majčinom serumu koja se javlja u ranoj trudnoći objašnjava se povećanom sintezom leptina unutar posteljice ili povećanjem udjela slobodnog leptina. Highman i sur. napravili su veliku studiju u kojoj su odredili referentne vrijednosti u općoj populaciji unutar trudnoće, a one su iznosile; prije trudnoće 25,4±19,9 ng/ml, u ranoj trudnoći 37,5±26,2, i u kasnoj trudnoći 38,4±27,3 ng/ml (295). Kao što je rečeno, s obzirom na skok vrijednosti leptina u ranoj trudnoći smatra se da je da je upravo posteljica izvor povišenih vrijednosti leptina u trudnoći. Nekoliko radova je pokazalo da je koncentracija leptina u fetalnoj krvi pozitivno povezana s težinom djeteta, iako nije pronađena potpuna povezanost koncentracije leptina u majčinoj krvi i težine djeteta (296, 297). U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između koncentracije leptina u majčinoj krvi između trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 i zdravih trudnica, p=0,525 (Tablica 4). Naši rezultati su jednaki s rezultatima ostalih istraživanja koji pokazuju podjednaku koncentraciju leptina u majčinoj krvi između kontrolne i ispitivane skupine (298). Touminen i sur. su pronašli povećanu koncentraciju leptina u dijabetičara (299). Razlog kontradiktornih rezultata je nejasan, ali moguće objašnjenje je da su istraživanja bila postavljena na različite načine. Mi smo u istraživanje uključivali samo trudnice, dok su Touminen i sur. uključili samo muškarce. Također u našem istraživanju nije bilo razlike u koncentraciji leptina u krvi majke u kontrolnoj (p=0,801) i u istraživanoj skupini trudnica s obzirom na makrosomiju djeteta (p=0,359). Novorođenčad majki dijabetičarki nude zanimljiv metabolički model za određivanje uloge leptina i njegovog utjecaja na regulaciju fetalne težine. U prijašnjim studijama su dokazane povišene koncentracije cirkulirajućeg leptina u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti tipa 1 u usporedbi sa novorođenčadi zdravih trudnica (277, 301), kao što je potvrđeno i u našem istraživanju, p<0,001 (Tablica 19).

Međutim mehanizam na koji koncentracija leptina utječe na fetalni rast još nije objašnjen. U našem istraživanju je postojala statistički značajna razlika u koncentraciji leptina u umbilikalnoj veni u dijabetičnih i zdravih trudnica s obzirom na makrosomiju, p=0,049; p=0,031. Makrosomna djeca zdravih majki i majki dijabetičarki su imala statistički veće

koncentracije leptina u fetalnoj krvi (Tablica 20 i 21). Djeca zdravih trudnica su imala i statistički značajniju veću koncentraciju inzulina u fetalnoj krvi (Tablica 21). Smatra se da produženi utjecaj inzulina dovodi do povećanja koncentracije leptina u serumu zdravih pojedinaca, sugerirajući ulogu inzulina u dugotrajnoj regulaciji koncentracije leptina (301). Također je u umbilikalnoj veni novorođenčadi majki dijabetičarki nađena statistički značajna razlika u koncentraciji inzulina u usporedbi sa kontrolnom skupinom, $p<0,001$ (Tablica 19). To potvrđuje i Pedersonova hipoteza koja smatra da glukoza dovodi do fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije ß-stanica fetalnog pankreasa što stvara fetalnu hiperinzulinemiju, a fetalna hiperglikemija i hiperinzulinemija dovode do pojačanog deponiranja fetalnih triacilglicerola zbog pojačane lipogeneze, što dovodi do hipertrofije i hiperplazije fetalnih stanica, odnosno prekomjernog fetalnog rasta (12). Novorođenčad majki dijabetičarki su izložena mjesecima hiperinzulinemiji i na takav način dolazi do direktne povezanosti inzulina i leptina. Također neki autori smatraju da je leptin odgovoran za stvaranje fetalnih masnih naslaga, jer je koncentracija leptina u fetalnoj krvi pozitivno povezana s porođajnom težinom, što odgovara i našim rezultatima (297).

Lindsay i sur. su dokazali povećanu koncentraciju inzulina i C peptida u umbilikalnoj veni djece majki dijabetičarki (301), što korelira s našim rezultatima, $p<0,001$; $p<0,001$. Za razliku od toga, ista grupa autora kao i ostali istraživači smatraju da fetalna koncentracija C peptida ima utjecaj na makrosomiju novorođenčadi majki dijabetičarki, što je suprotno od naših rezultata (302, 303).

6.2. Adiponektin i fetalna makrosomija

Adiponektin je jedan od rijetkih adipokina čije su koncentracije u serumu obrnuto proporcionalne s debljinom. Izraženiji je negativan odnos adiponektina i visceralne, nego potkožne masti. On je glavni adipokin s pozitivnim učincima na metabolizam. Smatra se da adiponektin ima važnu ulogu u metabolizmu lipida, homeostazi glukoze, energetskoj ravnoteži ali i da posjeduje antiaterogenu i antiupalnu ulogu (260, 261). Mnogi autori smatraju, što je i dokazano na nekim animalnim modelima da povišene vrijednosti adiponektina mogu utjecati na povećanje inzulinske osjetljivosti, direktno ili vjerojatnije djelovanjem na metabolizam lipida (263, 251), tj. oksidaciju slobodnih masnih kiselina u mišićima i jetri (242, 252). Iako su spoznaje o djelovanju i regulaciji adiponektina na metabolizam glukoze i lipida u ljudi oskudnije, pretpostavlja se da se radi o sličnom

mehanizmu (255). Koncentracija adiponektina je viša u žena. U serumu negravidnih žena ona prema većini autora iznosi oko 13,5 μg/mL (304, 305). Mazaki-Tovi i sur. navode da vrijednosti adiponektina padaju s napredovanjem trudnoće, te da su u trećem tromjesečju nešto niže od gore navedenih vrijednosti (prvo tromjesečje 13.3±3.6 μg /mL, drugo 12.6±4.4 μg/mL i treće tromjesečje 11.2±3.7 μg/mL) (306). Te vrijednosti odgovaraju vrijednostima koje smo mi utvrdili u krvi majke krajem trećeg tromjesečja, točnije u trećem porođajnom dobu (Tablica 4). U umbilikalnoj krvi i kod novorođenčadi koncentracija adiponektina znatno je viša nego kod odraslih jedinki (279). Tako je u našoj kontrolnoj skupini razlika više nego očita 34,52±20,36 μg/mL u umbilikalnoj veni (Tablica 19), a 18,10±20,37 μg/mL u krvi majke (Tablica 4). Točan mehanizam nastanka tako visokih koncentracija adiponektina u fetalnom serumu nije u potpunosti razjašnjen, međutim smatra se da je sam fetus uzrok nastanka visokih koncentracija adiponektina u umbilikalnoj krvi. Ekspresija transkripcijske mRNA za adiponektin kod fetusa osim u masnom tkivu nađena je i u brojnim drugim tkivima; koštanom i vezivnom tkivu, unutar glatkog mišićja, epidermisu i očnoj leći. Ti podaci idu u prilog teoriji da adiponektin ima važnu ulogu u fetalnom rastu (307). Mannuccci i sur. su u svom istraživanju pokazali povećanu koncentraciju adiponektina u krvi majke kod trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 u usporedbi sa kontrolnom skupinom (308), što korelira s našim istraživanjem, $p<0,001$ (Tablica 4). Iz naših rezultata je vidljivo da koncentracija adiponektina u majčinoj krvi u dijabetičnih trudnica nije imala utjecaj na makrosomiju, za razliku od koncentracije adiponektina u zdravih trudnica. U zdravih trudnica koncentracija adiponektina je bila statistički značajnija kod eutrofične djece nego kod makrosomne, $p=0,001$ (Tablica 6). Prema dostupnim podacima do sada nitko nije istraživao utjecaj adiponektina u majčinoj krvi u zdravih trudnica i njegov utjecaj na makrosomiju novorođenčeta. Za razliku od naših rezultata, nekoliko autora smatra da koncentracija adiponektina u umbilikalnoj veni ne utječe i nije povezana s makrosomijom novorođenčeta u zdravih trudnica i u dijabetičarki (309, 310). Mi smo pronašli statistički značajnu razliku i veću koncentraciju adiponektina u umbilikalnoj veni kod eutrofične djece u usporedbi sa makrosomnom djecom dijabetičnih trudnica, $p=0,013$. Također smo našli značajnu razliku i veću koncentraciju adiponektina u umbilikalnoj veni kod eutrofične djece u usporedbi sa makrosomnom djecom zdravih trudnica, $p=0,001$. S obzirom da naši rezultati pokazuju povećanu koncentraciju adiponektina u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni zdravih trudnica kod eutrofične djece, te povećanu koncentraciju adiponektina u umbilikalnoj veni dijabetičarki kod eutrofične, smatramo da adiponektini imaju utjecaj na fetalni rast. S obzirom da postoji utjecaj adiponektina iz umbilikalne vene u obje skupine na fetalni rast,

smatramo da sam fetus sintetizira određenu koncentraciju adiponektina te na taj način pridonosi rastu. Također s obzirom na suprotnost rezultata u zdravih trudnica i dijabetičarki, postoji vjerojatnost da sama šećerna bolest tipa 1 dovodi do promjena u mehanizmu djelovanja adiponektina.

6.3. HbA_{1C} i fetalna makrosomija

Postoje mišljenja da usprkos dobroj glikemičkoj kontroli, veliki utjecaj na fetalni rast i makrosomiju ima koncentracija HbA_{1C} u trećem tromjesečju (311). Naši rezultati pokazuju statistički značajan utjecaj koncentracije HbA_{1C} (%) tijekom cijele trudnoće na fetalnu makrosomiju (p= 0,015; p=0,001; p=0,030).

6.4. Glukoza i fetalna makrosomija

Sam porođaj, kao izrazito stresni događaj, akutno povisuje vrijednosti glukoze u krvi majke. To se događa putem povišenih razina katekolamina i kortikosteroida (312). U stresu sudjeluju i drugi kontraregulatorni hormoni kao glukagon i hormon rasta. Takve hormonske promjene kao reakcija na stres dovode do povišenja inzulinske rezistencije, što je izraženo na skeletnim poprečno prugastim mišićima, ali vjerojatno i više na hepatocitima gdje između ostalog i zbog povišenja inzulinske rezistencije dolazi do izostanka supresije i aktivacije glukoneogeneze usprkos povišenim vrijednostima glukoze, te do izostanka supresije i aktivacije glikogenolize (312). Tako će do povišenja glukoneogeneze dovesti adrenalin, noradrenalin, kortikosteroidi, glukagon i hormon rasta, do povišene glikogenolize adrenalin i glukagon, a inzulinsku će rezistenciju na skeletnim mišićima, u pravilu postreceptorskim putem, povisiti adrenalin, kortikosteroidi i hormon rasta. Adrenalin uzrokuje i direktnu supresiju lučenja inzulina (313). Također se smatra da za vrijeme stresa neki od citokina mogu dovesti do akutnog povišenja glukoze u krvi, prvenstveno TNF-α postreceptorskim povećanjem inzulinske rezistencije na skeletnim mišićima i hepatocitima.

Sukladno našim rezultatima mogli bismo zaključiti da gore navedene promjene koje nastaju kao reakcija na stres i koje akutno povisuju inzulinsku rezistenciju i povisuju razinu glukoze u krvi na druge načine, u potpunosti dominiraju promjena vezanim uz metabolizam

glukoze za vrijeme trajanja stresnog događaja kao što je porođaj. Konstitucijske promjene u metabolizmu glukoze, inzulina i inzulinskoj rezistenciji koje eventualno postoje izvan stresnog događaja, nemaju utjecaja na metabolizam glukoze majke za vrijeme trajanja djelovanja stresora. Gore navedeni zaključci mogli bi se donijeti kada se promatraju dobiveni rezultati za promatrane parametre kod majke, međutim potpuno se suprotno događa u umbilikalnoj krvi.

Srednja vrijednost glukoze u umbilikalnoj veni unutar naše kontrolne skupine majki iznosila je 3,08 ± 0,59 mmol/L (Tablica 19). Slične su vrijednosti unutar kontrolnih skupina dobili i Đelmiš i sur. 1992. (314).

U posteljici postoje specifični transporteri za glukozu (GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-8, GLUT 12), koji se u porodicu glukoznih transportera ovisnih o natriju. Transport kroz posteljicu odvija se u smjeru koncentracijskog gradijenta i posredovan je molekulama glukoznog transportera GLUT-1 i GLUT-3, koje se nalaze u sinciciotrofoblastu i endotelu (39-41). I GLUT-1 i GLUT-3 nisu akutno podložni regulaciji inzulinom, kao što je transplacentni prijenos glukoze. Uloga GLUT-8 transportera još uvijek nije u potpunosti jasna, dok su insulin senzitivni transporteri GLUT-3, GLUT-4 i GLUT-12 smješteni pretežno na fetalnoj strani placente (endotelne stanice i stroma), odakle mogu ubrzati prijenos glukoze iz fetalne cirkulacije (39). Što se tiče naših rezultata, nije bilo razlike u koncentraciji glukoze u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni dijabetičarki s obzirom na makrosomiju novorođenčeta. Usprkos tim rezultatima, prikazali smo da postoji statistički značajna razlika u koncentraciji glukoze u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni zdravih trudnica s obzirom na makrosomiju novorođenčeta. Zdrave trudnice koje su u majčinoj i umbilikalnoj veni imale veće koncentracije glukoze rađale su težu djecu (Tablica 6 i 21). Za razliku od naših rezlutata, drugi autori su pronašli da koncentracija glukoze u umbilikalnoj veni u zdravih trudnica ne utječe na težinu djeteta (315).

6.5. Masne kiseline i fetalna makrosomija

U dosadašnjim istraživanjima nitko nije proučavao sadržaj i koncentraciju slobodnih masnih kiselina u majčinoj krvi, te u umbilikalnoj veni i arteriji i njihov utjecaj na makrosomiju djeteta kod trudnica koje boluju od šećerne bolesti tipa 1. Najveći broj sličnih istraživanja se temeljio na utjecaju slobodnih masnih kiselina na makrosomiju djeteta kod trudnica sa gestacijskim dijabetesom (316).

Poznato je da potpora s esencijalnim masnim kiselinama i dugolančanim višestruko nezasićenim masnim kiselinama kroz posteljicu omogućuje uredan fetalni rast i razvoj (293). Trudnice s tipom 1 šećerne bolesti koje su uključene u ovo istraživanje predstavljaju skupinu trudnica s najmanje potencijalno mogućim rizicima od komplikacija osnovne bolesti; predstavljaju skupinu trudnica sa strogom kontrolom i redovitim kliničkim nadzorom, te intenziviranom terapijom inzulinom; skupinu trudnica s dobro reguliranim glikemijama u 24 satnom profilu; te skupinu trudnica s točno određenim dijetalnim režimom prehrane, gdje je preporučena zamjena određene količine ugljikohidrata s pravovaljanim hranidbenim nadomjescima. Spomenute preporuke i dijetalni režim prehrane rezultirao je dobro reguliranim oblicima šećerne bolesti u trudnoći, dobrim perinatalnim ishodom u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti, kao i stabilnijim intermedijarnim metabolizmom s pozitivnim reperkusijama na metabolizam. Tip 1 šećerne bolesti pojačava transport lipida k fetusu zbog sve većeg materno-fetalnog gradijenta, koji može rezultirati i povećanjem ukupne mase masnog tkiva u fetusa. Istraživanja na životinjskim modelima ukazuju da je odlaganje lipida u fetalno tkivo malo, međutim klinička zapažanja u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti ukazuju da je odlaganje lipida pojačano tijekom trećeg tromjesečja (316). Ovakvo stanje je odraz intenzivnog transplacentarnog prijenosa viška glukoze, kao lipogenog substrata, koji se može naročito kod nereguliranih oblika šećerne bolesti metabolizirati i pohraniti u obliku lipida u masno tkivo. Osim toga krajem trudnoće dolazi do smanjenja oksidacijske aktivnosti masnih kiselina. Iako su u naše istraživanje bile uključene trudnice sa strogom regulacijom glikemije, naši rezultati potvrđuju prethodna, tj. da je odlaganje lipida pojačano tijekom trećeg tromjesečja (Tablica 42). Jansson i sur. nas izvješćuju da i u slučajevima dobre regulacije glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti može doći do prekomjernog fetalnog rasta (317). Ovakvo stanje povezuju s metaboličkim poremećajima koji se javljaju tijekom rane trudnoće, a kasnije mogu rezultirati poremećenim rastom posteljice, kao i oštećenom transportnom funkcijom posteljičnog tkiva. Brojna istraživanja in vitro u takvim okolnostima ukazuju na pojačanu aktivnost transportera posteljice za glukozu i aminokiseline, te pojačanu

aktivnost LPL-e (317). Poremećaj metabolizma ugljikohidrata u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti može se odraziti svojim štetnim djelovanjem od samog početka tj. počinje još u vrijeme oplodnje i razdoblja implantacije, nastavlja se cijelu trudnoću, te se negativni učinak može odraziti i u kasnijem postpartalnom razdoblju. Stoga dobra regulacija glikemije, redovite kontrole i klinički nadzor mogu biti glavni čimbenici u prevenciji lošeg perinatalnog ishoda (318). Barnes-Powell nas izvješćuje o štetnom djelovanju loše reguliranih oblika šećerne bolesti na embrionalni razvoj, štetnom djelovanju hiperglikemije tijekom razdoblja organogeneze, kasnijeg fetalnog razvoja, ali i neonatalnog razvoja. Ukazuje na veću mogućnost nastanka kongenitalnih malformacija, spontanih pobačaja, poremećenog embrionalnog razvoja, prijevremenih porođaja, respiratornog distresnog poremećaja, makrosomije, hipoglikemije, hipokalcemije, hiperbilirubinemije, policitemije itd. Primarna oštećenja tijekom intrauterinog razvoja mogu rezultirati dalekosežnim posljedicama u postnatalnom razdoblju, ali i većoj sklonosti pretilosti u odrasloj dobi (319). Intrauterini razvoj u stanjima štetnog djelovanja hiperglikemije povisuje rizik od pretilosti, razvoja inzulinske rezistencije, poremećene sekrecije inzulina, te razvoja tipa 2 šećerne bolesti u novorođenčadi (320-329).

Jedna od osobitosti metabolizma lipida u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti su niže koncentracije nekih masnih kiselina u cirkulaciji trudnice. Prethodne studije su pokazale da je šećerna bolest tipa 1 povezana sa niskim koncentracijama AA i DHA u trudnica (330, 331). Također su tijekom posljednjih nekoliko desetljeća objavljeni rezultati povećanog transporta LC-PUFA iz majke u fetus te posljedično veću koncentraciju LC-PUFA u umbilikalnoj krvi u usporedbi sa majčinom (332). Spomenute masne kiseline poput AA i DHA su masne kiseline koje nastaju iz esencijalnih masnih kiselina i to iz 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, β stanica gušterače, stanica retine i stanica moždane mase (333-335). DHA i AA su zastupljene u obliku fosfolipida stanične membrane, kao fosfatidiletanolamin i fosfatidilserin, kao sastavni dio strukture stanične membrane i sastavni dio matriksa stanice. Mogu direktno ili kao prekursori drugih molekula djelovati na rast stanice, stanični metabolizam, međustanični i unutarstanični transport, djelovati na bjelančevine, te ekspresiju gena (137). 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. Linolna masna kiselina/LA (C18:2n-6) i α-linolenska masna kiselina/ALA (C18:3n-3) poznate su esencijalne masne kiseline. Djelovanjem Δ-6 i Δ-5 desaturaze dolazi do produljenja lanca, te metaboličke

pregradnje u arahidonsku (C20:4n-6) i eikozapentaensku (C20:5n-3) kiselinu. Daljnjom elongacijom lanca stvara se dokozaheksaenska/DHA (C22:6n-3) kiselina (137). Transplacentarni prijelaz DHA i AA odvija se u više koraka, od transporta kroz staničnu membranu, preko intracelularnog transporta moduliranog proteinskim nosačima, do daljnjeg prolaska kroz staničnu membranu u smjeru fetusa (120, 124). 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 (336-339). Prema nekim istraživačima primjena ribljeg ulja i/ili ribe koja je bogata s DHA korelira s koncentracijom ove masne kiseline u plazmi fetusa (340, 341). Drugi istraživači ukazuju da primjena esencijalnih masnih kiselina poput linolne masne kiseline/LA (C18:2n-6) i α-linolenske masne kiseline/ALA (C18:3 n-3) ne dovodi do porasta udjela dokozaheksaenske DHA kiseline u plazmi fetusa (342). Manja koncentracija ove masne kiseline tijekom fetalnog razvoja u retini oka i mozgu može uzrokovati slabiju reaktivnost elektroretinograma, pad metaboličke aktivnosti, pad aktivnosti dopamina i serotonina (343), te smanjenu aktivnost tvari sive moždane mase.

Adiv i sur. naglašavaju promjene u koncentraciji AA i DHA u eksperimentalnih životinja, koje se mogu odraziti na promjenu osjetljivosti inzulina na glukozu, ali i samu razinu inzulina (344). Dosadašnje spoznaje o gestacijskom obliku šećerne bolesti ukazuju na niže vrijednosti AA i DHA u plazmi i eritrocitima trudnica (345, 345), te nižim vrijednostima ovih masnih kiselina u eritrocitima novorođenčadi (346). Smanjena koncentracija DHA je pronađena u nedonoščadi, tako da postoje mišljenja da postoji korelacija između smanjene koncentracije DHA i abnormalne funkcije mozga i očiju prijevremeno rođene djece (347). Nedostatak DHA kiseline u mozgu ili retini može inducirati patološke signale u staničnoj membrani, te tako poremetiti metabolizam lipida stanične membrane, što dalje rezultira oštećenjima funkcije vida ili smanjenim sposobnostima u kognitivnim funkcijama tijekom kasnijeg života djeteta. Whalley i Neuringer su pokazali da intrauterini deficit DHA dovodi o problema u učenju kasnije u životu (348, 349).

Podaci dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na povećanu koncentraciju AA i DHA u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti (Tablica 13, 16), sa statistički značajnom razlikom. Prema našim rezultatima evidentna je razlika u sadržaju lipida između istraživane i kontrolne skupine trudnica. Neki autori su analizom ukupnih lipida i koncentracije lipida u majčinom serumu našli znakovito veće koncentracije nego u serumu umbilikalne krvi fetusa (350). 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 s umbilikalnom venom i arterijom. To objašnjavamo činjenicom da slobodne masne kiseline transplancentarno prelaze iz majke u fetus te da 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. Kao što je već spomenuto, neki autori su objavili rezultate povećanog transporta LC-PUFA iz majke u fetus te posljedično veću koncentraciju LC-PUFA u umbilikalnoj krvi u usporedbi sa majčinom (332), što je suprotno od naših rezultata. Koncentracija LC-PUFA je bila veća u majčinoj krvi nego u umbilikalnoj veni, što objašnjavamo činjenicom da dobrom metaboličkom kontrolom možemo smanjiti transport masnih kiselina iz majke u fetus i posljedično smanjiti incidenciju povećanog fetalnog rasta. Koncentracija pojedinih zasićenih masnih kiselina u majčinoj krvi između kontrolne i istraživane skupine je pokazala statistički značajnu razliku za kapronsku (C6:0), miristinsku (C14:0), palmitinsku (C16:0), stearinsku (C18:0), te arahidsku (C20:0) kiselinu. Sve navedene kiseline su bile u većoj koncentraciju u istraživanoj skupini u usporedbi s kontrolnom (Tablica 7). Sve mononezasićene masne kiseline, n-3 i n-6 masne kiseline su bile u većoj koncentraciji u majčinoj krvi u dijabetičarki u usporedbi sa kontrolnom skupinom (Tablica 10, 13 i 16), sa statistički značajnom razlikom. Iz tih rezultata zaključujemo da dobrom metaboličkom kontrolom dijabetičnih trudnica neće doći do smanjenja koncentracije pojedinih masnih kiselina. Gotovo identični rezultati su dobiveni i uspoređujući koncentraciju svih slobodnih masnih kiselina u umbilikalnoj veni između kontrolne i istraživane skupine.

Gil-Sánchez je objavio da postoji povećani transfer DHA u odnosu na druge slobodne masne kiseline. Također je našao povećanu koncentraciju AA i DHA u umbilikalnoj veni u usporedbi sa majčinom krvi (351), što je u suprotnosti od naših rezultata. Ghebremeskel i sur. su pokazali smanjenu koncentraciju AA i DHA i u majčinoj i u fetalnoj krvi majki dijabetičarki (352). Postoji mogućnost da je smanjena koncentracija AA i DHA u umbilikalnoj krvi refleksija smanjenih majčinih rezervi, smanjenog posteljičnog 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 (353). Tako da postoji mogućnost da kombinacija šećerne bolesti i trudnoće dovodi do metaboličkih promjena koje mogu smanjiti koncentraciju AA i DHA. Naši rezultati su pokazali da dobrom metaboličkom kontrolom dijabetičnih trudnica neće doći do smanjenja koncentracije AA i DHA ni kod majki niti u fetalnoj krvi.

Ako promatramo utjecaj ukupnih masnih kiselina u obje skupine trudnica na makrosomiju djeteta, naši rezultati nisu pokazali da postoji utjecaj na makrosomiju djeteta niti u majčinoj, niti u umbilikalnoj veni i arteriji u obje skupine. Rump i sur. su pokazali da je porođajna težina negativno povezana s koncentracijom DHA i AA u umbilikalnoj krvi, a da je pozitivno povezana s koncentracijom DGLA, koja je prekursor AA (354). Suprotno, Ellias i Innis su pokazali pozitivnu povezanost između neonatalne koncentracije AA i porođajne težine (355). Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali da koncentracije AA, DHA te DGLA niti u majčinoj a niti u umbilikalnoj veni i arteriji imaju bilo kakav utjecaj na fetalni rast. Stoga pretpostavljamo da su AA i DHA jako bitne kiseline za normalan rast i razvoj fetusa, ali da nemaju utjecaja na makrosomiju.

Min, Lowy i sur. proveli su istraživanje o utjecaju tipa 1 i tipa 2 šećerne bolesti na sadržaj masnih kiselina u plazmi i eritrocitima majke, između 25. i 30. tjedna trudnoće, kad dolazi do najizraženijeg pohranjivanja lipida u fetalne strukture (356). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji masnih kiselina za istraživanu i kontrolnu skupinu trudnica. Međutim istraživanje je dokazalo manju zastupljenost AA i DHA u plazmi i lipidima stanične membrane kod dijabetičnih trudnica (357). Rezultate su povezali s razvojem veće učestalosti rezistencije na inzulin, te većom učestalosti tipa 2 dijabetesa u novorođenčadi dijabetičnih trudnica, što su potvrdili i drugi istraživači (321-325, 357). Iz ovoga možemo zaključiti da su naše trudnice zbog dobre regulacije glikemije imale povišene koncentracije AA i DHA u majčinoj krvi u odnosu na zdrave.

Početak trećeg tromjesečja obilježen je sve većim transferom i odlaganjem n-6 i n-3 masnih kiselina, uz usporedno odlaganje AA i DHA u fetalno tkivo (357). Status esencijalnih masnih kiselina fetusa ovisi o statusu masnih kiselina majke, tako da niže koncentracije AA i DHA u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti snizuju koncentraciju ovih masnih kiselina i u fetusu. Šećerna bolest u trudnica ne djeluje samo na stanje hiperlipidemije majke, već djeluje i na aktivnost LPL u posteljici, te aktivnost transportnih proteina masnih kiselina. U takvih trudnica postoji velik afinitet za transport dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina /LC-PUFA (358, 359). Kunesova i sur. ukazuju na genetski utjecaj izražen preko specifičnih masnih kiselina, koje sudjeluju u sastavu lipida stanične membrane (360). Abnormalan sastav fetalnih masnih kiselina može se susresti u slučajevima poremećenog metabolizma lipida kroz razdoblja hiperglikemije i hiperinzulinemije u trudnica s loše reguliranim oblicima tipa 1 šećerne bolesti. Trudnice s tipom 2 šećerne bolesti imaju razvijenu rezistenciju na inzulin, dok su trudnice s tipom 1 šećerne bolesti primarno osjetljive na inzulin. U oba tipa šećerne bolesti možemo naći visoke koncentracije glukoze u krvi

trudnice, ali i u fetusa. AA i DHA su dvije znakovite masne kiseline, koje sudjeluju u strukturi stanične membrane i zadužene su za normalno funkcioniranje stanične membrane. Nedostatak odnosno gubitak ovih masnih kiselina može izazvati primarna oštećenja stanične membrane, te na taj način oštetiti normalnu funkciju stanične membrane (361, 362). Poznata je povezanost između koncentracije DHA masne kiseline u staničnoj membrani i osjetljivosti na inzulin. Tako su niže vrijednosti DHA u staničnoj membrani povezane s većom inzulinskom rezistencijom, odnosno manjom osjetljivošću na inzulin. Višestruko nezasićene dugolančane masne kiseline/LC-PUFA pohranjuju se tijekom ranog graviditeta u majčino masno tkivo, dok se u kasnoj trudnoći prenose transplacentarnim putem u smjeru fetusa. Kraj trudnoće u zdravih trudnica obilježen je pojačanom lipolitičkom aktivnošću masnog tkiva, te dolazi do porasta koncentracije brojnih lipidnih frakcija s pojavom stanja hiperlipidemije. Izraženiji je porast triacilglicerola plazme, dok je porast fosfolipida i kolesterola manji. Prisutni lipoproteinski receptori posteljice omogućuju transport u posteljicu, gdje dolazi do hidrolize LPL-om aktivnošću fosfolipaze A2 i intracelularne lipaze. Na taj način se masne kiseline oslobađaju i mobiliziraju u fetalnu cirkulaciju. Neesterificirane masne kiseline majčine plazme predstavljaju istovremeno drugi važan izvor dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina za fetus. Transport ovih masnih kiselina reguliran je pomoću specifičnog membranskog transportnog proteina masnih kiselina/$FABP_{pm}$ (363). Bez obzira na intenziviranu terapiju inzulinom i održavanje euglikemije vidimo da su koncentracije masnih kiselina u istraživanoj skupini trudnica sa dugolančanim masnim kiselinama veće, a masne kiseline kraćih lanaca i manjeg broja C atoma manje zastupljene u istraživanoj skupini trudnica. Neki autori nas izvješćuju da uz strogu regulaciju glikemije postoji veća učestalost hipoglikemičnih kriza. Autori navode da preko 40% trudnica s tipom 1 šećerne bolesti kroz trudnoću registriraju bar jednu hipoglikemičnu krizu. Učestale hipoglikemije tako mogu aktivirati lipolitičku aktivnost, te rezultirati oslobađanje masnih kiselina i ketonskih spojeva u cirkulaciju (364), što može biti objašnjenje naših rezultata, tj. povišenih koncentracija gotovo svih masnih kiselina u dijabetičarki. Kroz trudnoću dolazi do znakovitog prilagođavanja metabolizma, kako bi se omogućio stalni priljev svih supstrata za normalan rast i razvoj fetusa. Porast tjelesne mase pripisuje se nakupljanju lipida u masnom tkivu trudnice kroz prva dva tromjesečja trudnoće, dok je treće tromjesečje obilježeno razgradnjom masnog tkiva u stanjima gladovanja. Zbog lipolize dolazi do oslobađanja FFA i glicerola u cirkulaciju, što može povećati koncentraciju ketonskih spojeva, koji se mogu ponovno preko hepatalne aktivnosti metabolizirati u glukozu. Glukoza prolazi transplacentarno u smjeru fetusa, te ponovno omogućiti i dati potporu za fetalni rast. Produkti lipolitičke aktivnosti se u jetri

mogu koristiti za sintezu TAG, koji se dalje oslobađaju u cirkulaciju. Na taj način se pojačava transfer TAG u obliku različitih lipoproteinskih frakcija, te smanjuje aktivnost LPL-e. Istovremeno dolazi do porasta ostalih lipoproteinskih frakcija. LC-PUFA/dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline cirkulacije većim dijelom se nalaze kao sastavni dio lipoproteina TAG, dok su u manjem dijelu zastupljene kao FFA. Transfer masnih kiselina u smjeru fetusa ovisi o lipoproteinskim receptorima, o aktivnosti LPL-e i aktivnosti intracelularne lipaze u stanicama posteljice. Istovremeno FFA majke su važan izvor dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina za fetus. Njihov transfer u posteljicu omogućen je procesom selektivne translokacije pomoću FABP proteina/citoplazmatski transportni protein masnih kiselina (73). Istraživanja na eksperimentalnim modelima ukazuju da je transfer esencijalnih masnih kiselina uvijek dvostruko veći od transfera neesencijalnih masnih kiselina u odnosu na ukupno transportirane lipide u smjeru fetusa. Takva zapažanja pokazuju i potvrđuju da je transport masnih kiselina selektivan proces, kojim se omogućuje veća zastupljenost onih masnih kiselina koje su neophodne za fetalni rast i razvoj (365). Transport masnih kiselina u smjeru fetusa ovisi i o utjecaju kvantitativnih osobitosti pojedinih masnih kiselina. Tako nas Haggarty i sur. izvješćuju o mogućem djelovanju i sastavu dijetalne prehrane na transportni mehanizam lipida. Utjecaj prehrane na dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline/LC-PUFA odražava se povećanjem prijenosa ovih masnih kiselina na specifičan način, tako osmerostruki porast koncentracije DHA u prehrani može povećati transfer ove masne kiseline u fetalnu cirkulaciju 13 puta. Dvostruki porast koncentracije AA u prehrani rezultirat će 8 puta većim transferom ove masne kiseline u fetalnu cirkulaciju. Navedene spoznaje ukazuju da prehrana s različitim sadržajem masnih kiselina u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti može utjecati na transfer masnih kiselina u pravcu fetusa (366).

Mediteranski način prehrane uključuje upotrebu maslinovog ulja. Njegov uravnoteženi sastav, gdje dominira jednostruko nezasićena oleinska kiselina s odgovarajućim sadržajem linolne i alfa-linolenske kiseline te bogatim udjelom antioksidansa ima brojna zaštitna djelovanja na cijeli organizam. U maslinovom ulju ima oko 17% zasićenih masnih kiselina i to: laurinske, miristinske, palmitinske, stearinske, arahidske, behenijske i lignocerinske kiseline. Upravo je u ovom istraživanju zapažena statistički značajno veća zastupljenost miristinske, palmitinske, stearinske i arahidske masne kiseline u istraživanoj skupini trudnica, što potvrđuje korisnost i djelovanje specifične mediteranske prehrane, te utjecaja zastupljenih masnih kiselina u maslinovom ulju. Nezasićene masne kiseline predstavljaju bitan čimbenik po kojem se maslinovo ulje razlikuje od ostalih masnoća, tako u

njenom sastavu nalazimo najzastupljeniju (jednostruko nezasićenu) masnu kiselinu s parnim brojem ugljikovih atoma, oleinsku kiselinu (C18:1), koja predstavlja od 55 do 83% svih masnih kiselina u maslinovom ulju. Rezultati ovog istraživanja pokazuju veću zastupljenost oleinske 18:1 masne kiseline u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti, nego u zdravih trudnica. Ostale manje zastupljene kiseline su: palmitoleinska (C16:1) u količini 0,3 do 3,5%, eikosenska kiselina (C20:1) do 0,5% i druge manje zastupljene kiseline. Osim jednostruko nezasićenih masnih kiselina s parnim brojem ugljikovih atoma nalaze se i one jednostruko nezasićene s neparnim brojem ugljikovih atoma (9-heptadecenska), koje su zastupljene do 0,3%. Najznačajnije esencijalne masne kiseline (višestruko nezasićene masne kiseline) u maslinovom ulju su linolna (C18:2n-6) u količini od 3,5 do 21% te linolenska (C18:3n-3) u količini do 0,9%. U zdravih osoba konzumiranje maslinovog ulja može smanjiti razinu glukoze gotovo do 12%. Zamjena određene količine ugljikohidrata maslinovim uljem znakovito reducira metaboličko opterećenje glukozom. Kod pojave i razvoja kardiovaskularnih bolesti ključnu ulogu ima količina kolesterola u organizmu (367). Posebno je opasan LDL-kolesterol, koji se nakuplja na unutrašnjim stijenkama arterija, koje se postupno sužavaju i dolazi do razvoja ateroskleroze. Rizik od kardiovaskularnih bolesti povezuje se s visokim vrijednostima LDL-kolesterola i triacilglicerola u plazmi. Upravo kod trudnica s tipom 1 šećerne bolesti zamjena jednog dijela ugljikohidrata s maslinovim uljem u prehrani može smanjiti razinu triacilglicerola, te tako djelovati protektivno. Prehrana bogata jednostruko nezasićenim masnim kiselinama smanjuje razinu triacilglicerola i količinu LDL-kolesterola, dok povećava razinu HDL-kolesterola, koji uklanja čestice LDL-kolesterola sa stijenke krvnih žila i smanjuje rizik od tromboze ili infarkta miokarda. Sadržaj dugolančanih (n-3) višestruko nezasićenih masnih kiselina (LC-PUFA) s napredovanjem trudnoće raste. Takve promjene se direktno odražavaju na transplacentarni prijenos masnih kiselina u posteljicu (368, 369). Dnevno intrauterino odlaganje masnih kiselina na kilogram tjelesne težine djeteta u terminu je oko 400 mg za n-6 masne kiseline i oko 50 mg n-3 masne kiseline (370). Glavni izvor masnih kiselina koje se transportiraju u posteljicu su neesterificirane masne kiseline (NEFA) derivirane iz triacilglicerola masnog tkiva trudnice i VLDL lipoproteina hepatalnog porijekla (371). Dio linolne/LA (C18:2n-6) i α-linolenska/ALA kiseline (C18:3n-3) dijelom se konvertira u dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline (LC-PUFA) serije n-3 i n-6. LC-PUFA je važan element u svim tkivima za izgradnju strukture stanične membrane, te je istovremeno prekursor prostaglandina i eikosanoida. Brzi razvoj mozga kroz treće tromjesečje i prve postnatalne mjesece karakterizira izrazito osjetljivo i vulnerabilno razdoblje u kojem snižene vrijednosti dugolančanih višestruko

nezasićenih masnih kiselina (LC-PUFA) može imati negativno djelovanje na fetalni razvoj, a kasnije na razvoj novorođenčeta (372-374). Granične vrijednosti esencijalnih masnih kiselina (EFA) tijekom razdoblja embriogeneze mogu rezultirati oštećenim razvojem neuralne cijevi embrija, te teratogenim razvojem (374). Neki istraživači navode u svojim radovima manju koncentraciju linolne (LA) i α-linolenska (ALA) kiseline u umbilikalnoj krvi, nego u majčinoj krvi (375-377), što je dokazano i u našem istraživanju (Tablica 31 i 32). To možemo objasniti činjenicom da su LA i ALA esencijalne masne kiseline iz kojih se stvaraju AA i DHA koje su prijeko potrebne za fetalni rast i razvoj, posebno mozga.

Prikazani rezultati i novije spoznaje o sadržaju i metabolizmu slobodnih masnih kiselina u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti i njihovim utjecajem na težinu novorođenčeta, tek su otvorile vrata novim mogućnostima i idejama u proučavanju još uvijek nedovoljno istraženog područja.

7. ZAKLJUČAK

Danas širom cijelog svijeta dolazi do porasta incidencije i prevalencije šećerne bolesti. Šećerna bolest je jedan od najčešćih metaboličkih poremećaja koja se odražava na cijelu trudnoću. Svojim djelovanjem počinje već u vrijeme fertilizacije i implantacije oplođene jajne stanice, a nastavlja se tijekom cijele trudnoće, nakon čega ponekad mogu ostati trajne promjene koje se prenose na dijete. Šećerna bolest u trudnoći uzrokuje brojne komplikacije za majku i fetus. Tijekom trudnoće trudnica dijabetičarka treba imati redoviti klinički nadzor s primjerenom regulacijom glikemije, kako bi se prevenirale komplikacije poput veće učestalosti prirođenih anomalija razvoja, veće učestalosti spontanih pobačaja i veće učestalosti poremećaja embrionalnog i fetalnog razvoja. Značajan problem u dijabetičnih trudnica je i pojava dijabetične nefropatije i komplikacija preegzistirajuće hipertenzije s prevencijom fetalne i perinatalne hipoksije. Osim navedenih i klinički prepoznatljivih komplikacija postoji još čitav niz drugih problema, poput veće učestalosti prijevremenih porođaja, veće učestalosti prijevremenog prsnuća plodovih ovoja, veće sklonosti perinatalnim infekcijama, veće učestalosti mrtvorođene djece, porođajnih traumi, komplikacija pri porođaju i asfiksije, veće sklonosti nastanka postpartalnog respiratornog distresnog sindroma (RDS), hipoglikemije, hipokalcemije, hipomagneziemije, policitemije i hiperbilirubinemije. Unatoč stalnom, uravnoteženom i redovnom unosu raznih hranjivih tvari tijekom trudnoće dolazi do značajnih promjena u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i lipida. Specifične prilagodbe ugljikohidrata i proteina, koje se javljaju u takvim trudnoćama već su prilično dobro proučene, osim brojnih i značajnih fizioloških odstupanja u metabolizmu lipida, te metabolizmu adipokina u dijabetičnih trudnica i njihovom utjecaju na fetalni rast i razvoj.

Analizom i uspoređivanjem dobivenih rezultata, a na osnovi prethodno postavljenih ciljeva istraživanja zaključeno je sljedeće:

1. Koncentracija leptina u majčinoj krvi između trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 i zdravih trudnica je podjednaka, te ne utječe na makrosomiju novorođenčeta
2. Koncentracija leptina u novorođenčadi majki dijabetičarki je veća u usporedbi s novorođenčadi zdravih trudnica, te u obje istraživane skupine trudnica ima utjecaj na makrosomiju novorođenčeta
3. Koncentracija inzulina u fetalnoj krvi je veća u obje istraživane skupine u usporedbi sa majčinom krvi, te postoji mogućnost da inzulin u međusobnom djelovanju s leptinom utječe na fetalni rast

4. Fetalna koncentracija C peptida nema utjecaj na makrosomiju novorođenčadi majki dijabetičarki
5. Adiponektin je povišen u trudnica, a u umbilikalnoj krvi koncentracija adiponektina znatno je viša nego kod odraslih jedinki
6. Koncentracija adiponektina je povišena u krvi majke dijabetičarke u usporedbi s kontrolnom skupinom, ali nema utjecaj na makrosomiju novorođenčeta
7. Koncentracija adiponektina u umbilikalnoj veni je veća kod makrosomne djece u usporedbi sa eutrofičnom djecom dijabetičnih trudnica
8. Koncentracija adiponektina u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni je veća kod eutrofične djece u usporedbi sa makrosomnom djecom zdravih trudnica
9. Postoji utjecaj koncentracije HbA_{1C} tijekom cijele trudnoće na fetalnu makrosomiju
10. Koncentracija glukoze u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni zdravih trudnica utječe na rast fetusa
11. Odlaganje lipida je pojačano tijekom trećeg tromjesečja u trudnica sa šećernom bolesti tipa 1
12. Koncentracija ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi i u umbilikalnoj veni je veća u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti nego u zdravih trudnica
13. Koncentracija slobodnih masnih kiselina je veća u majčinoj krvi u usporedbi s umbilikalnom venom i arterijom
14. Ukupna koncentracija slobodnih masnih kiselina je veća u umbilikalnoj arteriji u usporedbi s venom, što objašnjava da fetus de novo sintetizira vlastite masne kiseline
15. Koncentracija pojedinih zasićenih, mononezasićenih, n-3 i n-6 masnih kiselina u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni je veća kod dijabetičnih trudnica
16. Koncentracija ukupnih masnih kiselina u obje skupine trudnica u majčinoj krvi, u umbilikalnoj veni i arteriji nije bila povezana sa makrosomijom djeteta
17. Koncentracije AA, DHA te DGLA u majčinoj i umbilikalnoj veni i arteriji ne utječu na fetalni rast
18. Uspoređeni su i proučeni demografski podaci istraživane i kontrolne skupine trudnica, koji su pokazali određene specifičnosti između istraživane i kontrolne skupine trudnica
19. Sve uključene trudnice u istraživanje s tipom 1 šećerne bolesti imale su primjereno reguliran i stabilan metabolizam ugljikohidrata s minimalnim

oscilacijama glikemije u 24 satnim profilima GUK-a, što se pozitivno odrazilo na metabolizam lipida majke i fetusa

20. Dobrom metaboličkom kontrolom dijabetičnih trudnica neće doći do smanjenja koncentracije AA i DHA ni kod majki niti u fetalnoj krvi, te neće doći do povećanog fetalnog rasta
21. Zlatni standard svake dijabetične trudnice je: prijekoncepcijska obrada s regulacijom osnovne bolesti; samokontrole vrijednosti glikemije; dobra suradnja s trudnicom; multidisciplinarna organizirana visoko diferentna zdravstvena skrb u velikim centrima kao što je RCZDT Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-Zagreb i Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac; prevencija i rana detekcija dijabetičnih komplikacija; obavezan klinički monitoring poslije 36. tjedna trudnoće; pravovremeno postavljanje indikacije za način dovršenja trudnoće. Sve navedeno će smanjiti učestalost prirođenih anomalija i učestalost drugih komplikacija u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti s čim će se postići vrlo nizak perinatalni mortalitet, koji može biti niži nego u općoj populaciji trudnica, te manja učestalost prirođenih anomalija razvoja nego u zdravih trudnica

8. SAŽETAK

UVOD. Makrosomija je učestala komplikacija trudnoće sa šećernom bolesti tipa 1. Majčina hiperglikemija može dovesti do različitih promjena metabolizma ugljikohidrata i lipida u makrosomne novorođenčadi. Fetalni rast je kompliciran proces koji je pod utjecajem genetike, majčinih faktora, uterusa te majčinog i fetalnog hormonalnog statusa.

CILJ. Cilj ovog rada je definirati utjecaj šećerne bolesti tipa 1 na koncentraciju glukoze, inzulina, C peptida, leptina, adiponektina, ukupnih slobodnih masnih kiselina i esencijalnih masnih kiselina u majčinoj krvi i u umbilikalnoj veni i arteriji te definirati njihov utjecaj na porođajnu težinu.

METODE. U istraživanju je sudjelovalo 120 trudnica podijeljenih u četiri grupe: 30 trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 koje su rodile makrosomno dijete, 30 trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 koje su rodile eutrofično dijete, 30 zdravih trudnica koje su rodile makrosomno dijete i 30 zdravih trudnica koje su rodile eutrofično dijete. Uzorci krvi iz majčine krvi, umbilikalne vene i arterije su uzeti tijekom porođaja, te su izmjerene koncentracije glukoze, inzulina, C peptida, leptina, adiponektina i slobodnih masnih kiselina. Koncentracije inzulina, C peptida, leptina i adiponektina iz seruma su dobivene metodom ELISA. Koncentracija slobodnih masnih kiselina je dobivena upotrebom plinske kromatografije metodom po Folchu.

REZULTATI. Fetalna makrosomija je povezana sa većom koncentracijom leptina i nižom koncentracijom adiponektina u umbilikalnoj krvi. Na fetalni rast utječe i koncentracija HbA_{1C} tijekom cijele trudnoće te koncentracija glukoze u majčinoj krvi i umbilikalnoj veni u zdravih trudnica. Statistički značajna razlika je nađena u koncentraciji ukupnih masnih kiselina u majčinoj krvi i u umbilikalnoj veni između ispitivanih skupina. Slobodne masne kiseline, posebno AA, DHA i DGLA u majčinoj i umbilikalnoj veni i arteriji ne utječu na rast fetusa.

ZAKLJUČAK. Prikazani rezultati i novije spoznaje o sadržaju i metabolizmu adipokina i slobodnih masnih kiselina u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti i njihovim utjecajem na težinu novorođenčeta, tek su otvorile vrata novim mogućnostima i idejama u proučavanju još uvijek nedovoljno istraženog područja.

9. SUMMARY

INTRODUCTION. Macrosomia is a common complication of pregnancy with Type 1 diabetes. Maternal hyperglycemia can lead to different changes in lipid and carbohydrate metabolism in macrosomic newborns. Fetal growth is a complex process that is influenced by genetics, maternal factors, uterine environment and maternal and fetal hormonal status.

OBJECTIVE. The goal of this study is to define the influence of Type 1 diabetes on concentrations of glucose, insulin, C peptide, leptin, adiponectin, total free fatty acids (FFA) and essential fatty acids (EFA) in maternal and umbilical vein and artery blood and to relate them to birth weight.

METHODS. The study included 120 pregnant women divided into four groups as follows: 30 pregnant women with Type 1 diabetes who gave birth to macrosomic infant, 30 pregnant women with Type 1 diabetes who gave birth to eutrophic infant, 30 healthy pregnant women who gave birth to macrosomic infant and 30 healthy pregnant women who gave birth to eutrophic infant. Maternal vein blood and umbilical vein and artery blood samples were taken during delivery and glucose concentration along with insulin, C peptide, leptin, adiponectin, and FFA were measured. Serum insulin, C peptid, leptin and adiponectin concentrations were quantified by ELISA. Extraction of total lipids was performed according Folch method using gas chromatography.

RESULTS. Fetal macrosomia is associated with higher concentrations of leptin and lower concentrations of adiponectin in umbilical blood. Fetal growth affects the concentration of HbA_{1C} throughout pregnancy and glucose concentrations in maternal and umbilical vein in healthy pregnant women. A statistical significant difference was found in the total lipid concentration in the maternal and umbilical vein between the studied groups. FFA, especially AA, DHA and DGLA in the maternal blood and umbilical vein and artery does not affect the growth of the fetus.

CONCLUSION. Presents results and recent findings about the concentrations and metabolism of adipokines and FFA in pregnant women with Type 1 diabetes and their effects on birth weight, open the door to new possibilities and ideas for the investigation of the still under-researched areas.

10.LITERATURA

1. Buchanan TA. Carbohydrate metabolism in pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Isr J Med 1991; 27: 432.
2. Ryann EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 341.
3. Ryann EA, O′Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic glucose clamp technique. Diabetes 1985; 34: 380.
4. Felig P, Lynch V. Starvation in human pregnancy: hypoglycemia, hypoinsulinemia and hyperketonemia. Science 1970; 170: 990.
5. Felig P, Kim YJ, Lynch V, Hendler R. Amino acid metabolism during starvation in human pregnancy. J Clin Invest 1972; 51: 1195.
6. Buchnann TA, Metzger BE, Freinkel N. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. Lancet 1982; 1: 588.
7. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res 1987; 28: 613.
8. Reece EA, Coustan DR, Sherwin RS. Does intensive glycemic control in diabetic pregnancies result in normalisation of other metabolic fuels? Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 126.
9. Foster DW, Mc Garry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1983; 309: 159.
10. Montoro MN, Meyers VP, Mestman JH. Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. Am J Perinatol 1993; 10: 17.
11. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. Euro J Clin Nutr 2000; 54 (Suppl 1): S47-S51.
12. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. Acta Endocrinol 1954;16:342-7.
13. Djelmis, Drazancic, Ivanisevic, Suchanek. Glucose, insulin, hgh and igf-i levels in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum: a comparison between late normal pregnancy and pregnancies complicated with diabetes and fetal growth retardation. J Perinatal Med 1992;20:47-56.
14. Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy. u: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. front diabetes. Basel: Karger, 2005;17:34-45.
15. Greco P, Vimercati A, Scioscia M, Rossi Ac, Giorgino F, Selvaggi L. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. Fetal Diagn Ther 2003;18:437-41.

16. Pfeifer D. Rast fetusa u dijabetičnoj trudnoći. u: Djelmiš J. i sur. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias, 2002, 67-73.
17. Ivanišević M. Prenatalna ultrazvučna dijagnostika i nadzor fetusa u dijabetičnoj trudnoći. u: Djelmiš J. i sur. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias, 2002, 95-110.
18. Schwartz R, Teramo KA. What is the significance of macrosomia? diabetes care. 1999;22:1201-5.
19. Persson B, Eriksson UJ, Hanson U. Offspring of diabetic pregnancy. u: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. front Diabetes. Basel: Karger, 2005;17:288-309.
20. Djelmiš J. Clinical management of pregnancies complicated with type 1/type 2 diabetes mellitus. u: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. front Diabetes. Basel: Karger, 2005;17:161-73.
21. Ivanišević M, Djelmiš J, Pfeifer D, Mayer D. Fetal glucose metabolism in iddm pregnancies. Diabetes in pregnancy study group. knjiga sažetaka, Oxford, 2001,27.
22. Kos M, Vogel M. Morphological findings in infants and placentas of diabetic mothers. u: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. front Diabetes. Basel: Karger, 2005;17:127-43.
23. De Sereday MS, Damiano MM, Gonzalez D, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. J Diabetes Complications 2003;17:115-9.
24. Altman DG, Bland JM. Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles. BMJ 1994;309:996.
25. Altman DG, Chitty LS, Charts of size: i. methodology. BR J Obst Gynaecol 1994;10:1201-5.
26. Djelmiš J, Buković D, Pfeifer D, Ivanišević M. Ponderal index and disproportionate fetal growth in iddm pregnancies. Coll Antropol 1998;22:491-5.
27. Deter RL, Spence LR. Identification of macrosomic, normal and intrauterine growth retarded neonates using the modified neonatal growth assessment score. Fetal Diagn Ther 2004;19:58-67.
28. Ivanišević M. Ultrasonic surveillance of the diabetic fetus. u: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. front Diabetes. Basel: Karger, 2005;17:230-53.

29. Loetworawanit R, Chittacharoen A, Sututvoravut S. Intrapartum fetal abdominal circumference by ultrasonography for predicting fetal macrosomia. J Med Assoc Thai 2006;89 suppl 4:s60-4.
30. Latin V, Pevec-Stupar R. Fetalni rast i ultrazvučna dijagnostika u dijabetičkim trudnoćama. Gynaecol Perinatol 1994;3(suppl.1):35-8.
31. Djelmiš J. Dijabetes i trudnoća. u: Djelmiš J. i sur. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias, 2002, 35-41
32. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4a gene. Plos Med 2007;4:e118.
33. Bethune M, Bell R. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:586-90.
34. Bernischke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. New York-Heidelberg: Springer, 2002.
35. Weiss U, Arikan G, Haas J, Cervar M, Desoye G. Hyperglycemia in vitro alters the invasion of trophoblast from human first trimester placenta into extracellular matrix. Diabetes 2000; 49 (Suppl 1): A316.
36. Conrad KP, Benyo DF, Westerhausen-Larsen A, et al. Expression of erythropoietin by the human placenta. FASEB J 1996;10:760-768.
37. Petry CD, Wobken JD, McKay H, et al. Placental transferin receptor in diabetic pregnancies with increased fetal iron demand. Am J Physiol 1994;267:E507-514
38. Georgieff MK, Berry SA, Wobken JD, et al. Increased placental iron regulatory protein-1 expression in diabetic pregnancies complicated by fetal iron deficiency. Placenta 1999;20:87-93.
39. Haugel-de Mouzon S, Challier JC, Kacemi A, et al. The GLUT3 glucose transporter isoform is differentially expressed within human placental cell types. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2689-2694.
40. Gude NM, Rogers S, Best JD, et al. Reduced glucose uptake and expression of a novel glucose transporter in placentas from gestational diabetic pregnancies. Placenta 2001;22:A.56.
41. Hahn T, Hartmann M, Blaschitz A, et al. Localisation of the high affinity facitative glucose transporter protein GLUT1 in the placenta of human, marmoset monkey and rat at different developmental stages. Cell Tissue Res 1995;280:49-57.

42. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:155415-155462.
43. Hahn T, Hahn D, Blaschitz A, Korgun ET, Desoye G, Dohr G. Hyperglycaemia-induced subcellular redistribution of GLUT-1 glucose transporters in cultured human term placental trophoblast cells. Diabetologia 2000;43:173-180.
44. Jansson T, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport and GLUT-1 expression in insulin-dependent diabetes. Am J Obstet Gynecol 1999;180:163-168.
45. 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.
46. Schneider H, Reiber W, Sager R, et al. Asymmetrical transport of glucose across the in vitro perfused human placenta. Placenta 2003;24:27-33.
47. Robb SA, Hytten FE. Placental glycogen. Placenta 1976;83:43-53.
48. Jones CJP, Desoye G. Glycogen distribution in the capillaries of the placental villus in normal, overt, and gestational diabetic pregnancy. Placenta 1993;14:505-517.
49. Watermann IJ, Emmision N, Duta-Roy AK. Characterisation of triacylglycerol hydrolase activities in human placenta. Biochim Biophys Acta 1997;1394:169-176.
50. Kaminsky S, Sibley P, Maresh M, et al. The effects of diabetes on placental lipase activity in the rat and human. Pediatr Res 1992;30:541-543.
51. Kamnisky S, D'Souza SW, Massey RF, et al. Effect of maternal undernutrition and uterine artery ligation on placental lipase activities in the rat. Biol Neonate 1991;60:201-206.
52. Hull D, Elphick MC. Evidence for fatty acid transfer across the human placenta. Ciba Found Symp 1979;63:75-91.
53. Hendrickse W, Stammers JP, Hull D. The transfer of free fatty acids across the human placenta. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:945-952.
54. Larque E, Demmelmair H, Berger B, et al. In vivo investigation of the placental transfer of 13C-labelled fatty acids in human. J Lipid Res 2003;44:49-55.
55. Lakin V, Haggarty P, Abramovich DR, et al. Dietary intake and tissue concentration of fatty acids in omnivore, vegetarian and diabetic pregnancy. Prostagland Leukot Essent Fatty Acids 1998;59:209-220.
56. Kuhn DC, Botti JJ, Cherouny PH, et al. Eicosanoid production and transfer in the placenta of the diabetic pregnancy. Prostaglandins 1990;40:205-215.

57. Kilby MD, Neary RH, Mackness MI, et al. Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy complicated by type I diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1736-1741.
58. Ogburn PL Jr, Rejeshwari M, Turner SI, et al. Lipid and glucose metabolism in human placental culture. Am J Obstet Gynecol 1988;159:629-635.
59. Wadsack C, Hammer A, Levak-Frank S, et al. The selective cholesteryl ester uptake from high-density lipoprotein by human first trimester and term trophoblast. A preferential routing for cholesteryl ester supply during fetal development? Placenta 2003;24:131-143.
60. Lafond J, Charest MC, Alain JF, et al. Presence of CLA-1 and HDL binding sites on syncytiotrophoblast brush border and basal plasma membranes of human placenta. Placenta 1999;20:583-590.
61. Christensen HN. Role of amino acid transport and counter-transport in nutrition and metabolism. Physiol Rev 1990;70:43-77.
62. Kuruvilla AG, D'Souza SW, Glazier JD, Mahendran M, Maresh MJ, Sibley CP. Altered activity of the system A amino acid transporter in microvillous membrane vesicles from placentas of macrosomic babies born to diabetic women. J Clin Invest 1994;94:689-695.
63. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. Diabet Rev 1996;4:70-89.
64. Desoye G, Hartmann M, Blaschitz A, et al. Insulin receptors in syncytiotrophoblast and fetal endothelium of human placenta. Immunohistochemical evidence for developmental changes in distribution pattern. Histochemistry 1994;101:277-285.
65. Susa JB, Neave C, Sehgal P, Singer DB, Zeller WP, Schwartz R. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey. Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. Diabetes 1984;33:656-660.
66. Clarson C, Tevaarwerk GJ, Harding PG, Chance GW, Haust MD. Placental weight in diabetic pregnancies. Placenta 1989;10:275-281.
67. Dickie JM, Henderson GI. Placental amino acid uptake in normal and complicated pregnancies. Am J Med Sci 1988;295:223-227.
68. Diamant YZ, Kissilevitz R, Shafrir E. Changes in the activity of enzymes related to glycolysis, gluconeogenesis and lipogenesis in placentae from diabetic women. Placenta 1984;5:55-60.

69. Osses N, Sobrevila L, Cordova C, et al. Transport and metabolism of adenosine in diabetic human placenta. Reprod Fertil Dev 1995;7:1499-1503.
70. Diamant YZ, Metzger BE, Freinkel N, Shafrir E. Placental lipid and glycogen content in human and experimental diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 5-11.
71. Đelmiš J, Ivanišević M, Buković D. Placental lipid contents in gestational diabetic pregnancy. Coll Antropol 1994; 18: 323-27.
72. Herrera E, Lasuncion MA: Maternal-fetal transfer of lipid metabolites; in Polin RA, Fox WW, Abman SH (eds): Fetal and Neonatal Physiology, ed 3. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 375-388.
73. Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development – A review. Placenta 2002; 23 (Suppl A): S9-S19.
74. Ramos P, Crespo-Solans MD, del Campo S, Herrera E. Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: E318-E328.
75. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. Diabetes 1991; 40: 39-43.
76. Freinkel N, Metzger BE. Pregnancy as a tissue culture experience: The critical implications of maternal metabolism for fetal development. Excerpta Med Int Congr Sec 1979; 90: 3-27.
77. Knoop RH, Warth MR, Charles D. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus and the effects of diabetes. Biol Neonate 1986; 50: 297-317.
78. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 913-919.
79. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2000; 71 (Suppl): 1256S.
80. Schoeman, MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. Gastroenterology 1991; 100: 544-548.
81. 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.
82. Jovanovic L, Metzger BE, Knopp RH, Conley MR, Park E, Lee YJ, Simpson JL, Holmes L, Aarons JH, Mills JL, et al. The diabetes in early pregnancy study – β-

hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. Diabetes Care 1998; 21: 1978-1984.

83. Kliman HJ, Feinberg RF. Human Trophoblast-Extracellular Matrix (ECM) Interactions Invitro - ECM Thickness Modulates Morphology and Proteolytic Activity. Proceedings of the National Academy of Scien 1990; 87: 3057-3061.
84. Chaves JM, Herrera E. In vitro glycerol metabolism in adipose tissue from fasted pregnant rats. Biochem Biophys Res Commun 1978; 85: 1299-1306.
85. Williams C, Coltart TM. Adipose tissue metabolism in pregnancy: The lipolytic effect of human placental lactogen. Br J Obstet Gynaecol 1978; 85: 43-46.
86. Knopp RH, Herrera E, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. J Clin Invest 1970; 49: 1438-1446.
87. Zorzano A, Lasuncion MA, Herrera E. Role of the availability of substrates of hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. Metabolism 1986; 35: 297-303.
88. 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.
89. Iglesias A, Montelongo A, Herrera E, Lasuncion MA. Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum. Clin Biochem 1994; 27: 63-68.
90. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. Endocrine 2002; 19: 43-55.
91. Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. Plasma membrane fatty acid binding protein from human placenta: Identification and characterization. Biochem Biophys Res Commun 2000; 209: 1011-1017.
92. Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. Placenta 1997; 18: 635-642.
93. Ortega RM, Gaspar MJ, Cantero M. Influence of maternal serum lipids and maternal diet during the third trimester of pregnancy on umbilical cord blood lipids in two populations of Spanish newborns. J Vitam Nutr Res 1996; 66: 250-257.
94. Neary RH, Kilby MD, Kumpatula P, Game FL, Bhatnagar D, Durrington PN, O'Brien PMS. Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy. Clin Sci 1995; 88: 311-318.

95. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia – intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1997; 100: 2680-2690.
96. Kilby MD, Neary RH, Mackness MI, Durrington PN. Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1736-1741.
97. Thomas CR. Placental transfer of non-esterified fatty acids in normal and diabetic pregnancy. Biol Neonate 1987; 51: 94-101.
98. Knopp RH, Warth MR, Charles D, Childs M, Li JR, Mabuchi H, Van Allen MI. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus and the effects of diabetes. Biol Neonate 1986; 50: 297-317.
99. Desoye G, Kaufmann P. The human placenta in diabetes; in Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M (eds): Diabetology of Pregnancy. Basel, Karger, 2005, pp 94-109.
100. De Hertogh R, Leunda-Casi A, Hinck L. Pre-implatation embryopathy and maternal diabetes; in Hod M, Jovanovic L, Di Renzo JC, de Leiva A, Langer O (eds): Textbook of Diabetes and Pregnancy. London, Martin Dunitz, 2003, pp 240-252.
101. Knipp GT, Audus KL, Soares MJ. Nutritient transport across the placenta. Advanced Drug Delivery Reviews 1999; 38: 41-58.
102. Crawford MA, Doyle W, Leaf A, Leighfield M, Ghebremeskei K, Phylactos A. Nutrition and neurodevelopmental disorders. Nutr Health 1993; 9: 91-97.
103. Nettleton JA. Are n-3 fatty acids essential nutrients for fetal and infant development? J Am Diet Assoc 1993; 93: 58-64.
104. 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.
105. Viscardi RM. Role of fatty acids in lung development. J Nutr 1995; 125: 1645S-1651S.
106. Jumpsen J, Clandinin MT. Brain development: Relationship To Dietary Lipid Metabolism. AOCS Press, Champaign, IL, 1995.
107. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; 2: 577-580.
108. 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.

109. 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.
110. 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.
111. Kuhn DC, Crawford M. Placental fatty acid transport and prostaglandin synthesis. Prog Lipid Res 1986; 25: 345-353.
112. Green P, Yavin E. Fatty acid composition and early postnatal rat brain. Lipids 1996; 31: 859-865.
113. Kalkhoff RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. Diabetes 1991; 40: 61-65.
114. Wolf H, Stave U, Novak M, Monkus EF. Recent investigations on neonatal fat metabolism. J Perinat Med 1974; 2: 75-87.
115. Warshaw JB, Terry ML. Cellular energy metabolism during fetal development. VI Fatty acid oxidation by developing brain. Dev Biol 1976; 52: 161-166.
116. Uauy R, Treen M, Hoffman DR. Essential fatty acid metabolism and requirements during development. Semin Perinatol 1989; 13: 118-130.
117. Coleman RA. The role of the placenta in lipid metabolism and transport. Semin Perinatol 1989; 13: 180-191.
118. Coleman RA. Placental metabolism and transport of lipid. Fed Proc 1986; 45: 2519-2523.
119. Hui TY, Bernlohr DA. Fatty acid transporters in animal cells. Front Biosci 1997; 2: d222-d231.
120. Campbell FM, Bush PG, Veerkamp JH, Dutta-Roy AK. Detection and localisation of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. Placenta 1998; 19: 409-415.
121. Campbell FM, Clohessy AM, Gordon MJ, Page KR, Dutta-Roy AK. Uptake of long chain fatty acids by human placental carcinoma (BeWo) cells: role of plasma membrane fatty acid-binding protein. J Lipid Res 1997; 38: 2558-2568.
122. Calles-Escandon J, Sweet L, Ljugqvist O, Hirschman MF,. The membrane-associated 40 kDa fatty acid binding protein (Berk's protein), a putative fatty acid transporter is present in human skeletal muscle. Life Sci 1996; 58: 19-28.
123. Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. Plasma membrane fatty acid-binding protein ($FABP_{pm}$) of the sheep placenta. Biochem Biophys Acta 1994; 1214: 187-192.

124. Campbell FM, Dutta-Roy AK. Plasma membrane fatty acid-binding protein ($FABP_{pm}$) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta. FEBS Lett 1995; 375: 227-230.
125. Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. Mol Cell Biochem 1996; 155: 77-83.
126. Isola LM, Zhou SL, Kiang CL, Stump DD, Bradbury MW, Berk PD. 3T3 Fibroblasts transfected with a cDNA for mitochondrial aspartate aminotransferase express plasma membrane fatty acid-binding protein and saturable fatty acid uptake. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 9866-9870.
127. Campbell FM, Clohessy AM, Gordon MJ, Page KR, Dutta-Roy AK. Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and decosahexaenoic acid. Life Sci 1998; 63: 235-240.
128. Abumrad NA, El-Maghrabi MR, Amri EZ, Lopez E, Grimaldi PA. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation homology with human CD36. J Biol Chem 1993; 268: 17665-17668.
129. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. J Biol Chem 1993; 268: 11811-11816.
130. Ottnad E, Parthasarathy S, Sambrano GR, Ramprasad MP, Quehenberger O, Kondratenko N, Green S, Steinberg D. A macrophage receptor for oxidized low density lipoprotein distinct from the receptor for acetyl low density lipoprotein: partial purification and role in recognition of oxidatively damaged cells. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 1391-1395.
131. Yoshida H, Quehenberger O, Kondratenko N, Green S, Steinberg D. Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36 and macrosialin in resident mouse peritoneal macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 794-802.
132. Man MZ, Hui TY, Schaeffer JE, Lodish HF, Bernlohr DA. Regulation of the murine adipocyte fatty acid transporter gene by insulin. Mol Endocrinol 1996; 10: 1021-1028.
133. Glatz JFC, Vork MM, Cistola DP, van der Vusse GJ. Cytoplasmic intestinal fatty acid binding protein: significance for intracellular transport of fatty acids and putative role on signal transduction pathways. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1993; 48: 33-41.

134. Bass NM. The cellular intestinal fatty acid binding proteins: aspects of structure, regulation, and function. Int Rev Cytol 1988; 111: 143-184.
135. Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding protein in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(9): 4607-14.
136. Waterman IJ, Emmison N, Sattar N, Dutta-Roy AK. Further characterization of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membranes from human term placenta. Placenta 2000; 21: 813–823.
137. Innis S. Essential fatty acids in growth and development. Prog Lipid Res 1986; 30: 39–103.
138. Crawford M, Hassam A, Stevens P. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. Prog Lipid Res 1991;20:30–40
139. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega-3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4021–4025.
140. Das T, Sa G, Mukherjea M. Characterization of cardiac fatty-acid-binding protein from human placenta. Comparison with placenta hepatic types. Eur J Biochem 1993: 211: 725–730.
141. Dutta-Roy AK. Fatty acid transport and metabolism in the feto-placental unit and the role of fatty acid-binding protein. J Nutr Biochem 1997; 8: 548–557.
142. 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.
143. 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.
144. Diamant YZ, Metzger BE, Freinkel N, Shafrir E. Placental lipid and glycogen content in human and experimental diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 5–11.
145. Desoye G, Shafrir E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes. Mol Aspects Med 1994; 15: 505–682.
146. 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.

147. Cristie WW. Lipid analysis. 2nd ed. Pergamon Press, 1982.
148. Johnson AR, Davenport JB. Biochemistry and methodology of lipids. Wiley, 1971.
149. Gunstone FD, Harwood JL, Padley FB. The lipid handbook. Chapman & Hall, 1986.
150. Frankel EN. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids. Prog Lipid Res 1985; 23: 197.
151. Vance DE, Vance JE. Biochemistry of lipids and membranes. Benjamin/Cummings, 1985.
152. Farooque S, Lee TH. Aspirin sensitivity and eicosanoids. Thorax. 2008; 63(1): 2-4.
153. Connor WE, DeFrancesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. Ann N Y Acad Sci. 1993 Jun 14;683:16-34.
154. Randle P, Garland JPB, Hales CN, et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1:785.
155. Kimura RE. Fatty acid metabolism. Seminars in Perinatology 1989; 3(13), pp 202-211.
156. Zierler L, Rabinowitz D. Effects of very small concentrations of insulin on forearm metabolism: peristence of its action on potassium and free fatty acids without its effect on glucose. J Clin Invest 1964; 43:950.
157. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, et al. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with 13C NMR. Science 1991; 254:573.
158. Pozefsky T, Tancredi RG, Moxley RT, et al. Effects of brief starvation on muscle amino acid metabolism in nonobese man. J Clin Invest 1976; 57:444.
159. Felig P. Amino acid metabolism in man. Annu Rev Biochem 1975; 44:933.
160. Cahill GH Jr, Herrera MG, Morgan AP, et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. J Clin Invest 1966; 45:1751.
161. Fisher M, Sherwin RS, Hendler R, et al. Kinetics of glucagon in man: effects of starvation. Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73:1734.
162. McGarry JD, Wright P, Foster D. Hormonal control of ketogenesis: rapid activation of hepatic ketogenic capacity in fed rats by anti-insulin serum and glucagon. J Clin Invest 1975;55:1202.
163. Esther Vice, Jonathan D. Privette, Robert C. Hickner and Hisham A. Barakat. Ketone body metabolism in lean and obese women. Metabolism 2005; 54(11), pp1542-1545.
164. Sherwin RS, Shulman GI, Hendler R, et al. Effect of growth hormone on oral glucose tolerance and circulating metabolic fuels in man. Diabetologia 1983; 24:155.

165. Aschenbach WG, Hirshman MF, Fujii N, Sakamoto K, Howlett KF, Goodyear LJ. Effect of AICAR treatment on glycogen metabolism in skeletal muscle. Diabetes. 2002; 51(3):567-73.
166. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, et al. Substrate turnover during prolonged exercice in man. J Clin Invest 1974; 53:1080.
167. Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase: a critical signaling intermediary for exercise-stimulated glucose transport? Exerc Sport Sci Rev 2000; 28:113.
168. Rizza R, Mandarino L, Gerich J. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilisation of glucose in man. A. J Physiol 1981; 240:1630.
169. Steele R. Influence of glucose loading and/or injected insulin on hepatic glucose output. Ann NY Acad Sci 1959; 82:420.
170. Tillil H, Shapiro ET, Miller MA, et al. Dose-dependent effects of oral and intravenous glucose on isulin secretion and clearance in normal humans. Am J Physiol 1988; 254: 349.
171. Rasmussen H, Zawalich KC, Ganesan S, et al. Physiology and patophysiology of insulin secretion. Diabetes Care 1990; 13:655.
172. Katz LK, Glickman MG, Rapoport S, et al. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. Diabetes 1983; 32:675.
173. Damholt MB, Arlien-Soeborg P, Hilsted L, Hilsted J. Is pancreatic polypeptide response to food ingestion a reliable index of vagal function in type 1 diabetes? Scand J Clin Lab Invest 2006; 66(4):279-86.
174. Nuttall FQ, Schweim KJ, Gannon MC. Effect of orally administered phenylalanine with and without glucose on insulin, glucagon and glucose concentrations. Horm Metab Res 2006; 38(8):518-23.
175. Nicolaidis S. Metabolic mechanism of wakefulness (and hunger) and sleep (and satiety): Role of adenosine triphosphate and hypocretin and other peptides. Metabolism 2006; 55(10 Suppl 2):S24-9.
176. Hartman JW, Moore DR, Phillips SM. Resistance training reduces whole-body protein turnover and improves net protein retention in untrained young males. Appl Physiol Nutr Metab. 2006; 31(5):557-564.
177. Sadur CN, Eckel RH. Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase: use of the euglycemic clamp technique. J Clin Invest 1982; 69:1119.
178. Robinson J, Newsholme EA. Glycerol kinase activities in rat heart and adipose tissue. Biochem J 1967; 104:2C.

179. Yki-Jarvinen H. Sex and insulin sensitivity. Metabolism 1985; 33:1011.
180. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, et al. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:920.
181. Haymond MW, Kan IE, Clarke WL, et al. Differences in circulating gluconeogenic substrates during short-term fasting in men, women, and children. Metabolism 1982; 31:33.
182. Diamond MP, Jones T, Caprio S, et al. Gender influences counterregulatory hormone responses to hypoglycemia. Metabolism 1993; 42:1568.
183. Amiel SA, Maran A, MacDonald IA. Sex differences in counterregulatory hormone responses but not glucose kinetics during insulin induced hypoglycemia. Diabetes 1991; 40(Suppl 1):2221.
184. Valdes CT, Elkind-Hirsch KE. Intravenous glucose tolerance test insulin sensitivity changes derived during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:642.
185. Diamond MP, Jacob RJ, Connolly-Diamond M, et al. Glucose metabolism during the menstrual cycle: assessment by the euglycemic, hyperinsulinemic clamp technique. J Reprod Med 1993; 38:417.
186. Diamond MP, Grainger DA, Rossi G, et al. Counter-regulatory response tohypoglycemia in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. Fertil Steril 1993; 60:988.
187. Đelmiš J.: Gestacijski dijabetes. u: Đelmiš J. i suradnici. Dijabetes u trudnoći. Zagreb: Medias d.o.o., 2002, 161-170.
188. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. Lancet 1996; 347:227-30.
189. Jones J.N., Gercel Taylor C., Taylor D.D. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestation age infants. Obstet Gynecol. 1999; 93(4):527-31.
190. Đelmiš J. Early embrionic growth delay in IDDM pregnancies. 28th Annual Meeting of Diabetic Pregnancy Study Group Aberdeen Great Britain, 1997, Abstract.
191. Starčević V, Đelmiš J, Ivanišević M, Mayer D. The effect of glycemia on early embrionic development in diabetic pregnancies. Prenat Neonat Med 2001; 6:208-13.
192. Shima K, Tanaka R, Morishita S, et al. Studies on the etiology of „brittle“ diabetes: relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. Diabetes 1977; 26:717.

193. Coulston GLA, Chen Y-DI, Reaven GM. Does day-long absolute hypoinsulinemia characterize the patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1983; 32:754.
194. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest 1960; 39:1157.
195. Lockwood DH, Amatruda TM. Cellular alterations responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes mellitus. Am J Med 1983; 75:23.
196. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106:171.
197. Petersen KF, Hendler R, Price T, et al. 13C/31P NMR studies on the mechanism of insulin resistance in obesity. Diabetes 1998; 47:381.
198. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25(Suppl 1):5.
199. Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. N Engl J Med 1984; 310:810.
200. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise: position statement. Diabetes Care 2000; 23(Suppl 1):50.
201. Wahren J, Felig P, Cerase E, et al. Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in diabetes mellitus. J Clin Invest 1972; 51:1870.
202. Nikou D, Philippidis H, Palaiologos G. Serum alanine concentration in diabetic children under insulin treatment. Horm Metab Res 1975; 7:207.
203. Fukagawa NK, Minaker KL, Rowe JW, et al. Insulin-mediated reduction of whole body total protein breakdown. Dose response effects on leucine metabolism in postaborptive man. J Cin Invest 1985; 76:2306.
204. Greenfield M, Kolterman O, Olefsky J, et al. Mechanism of hypertriglyceridemia in diabetic patients with fasting hyperglycemia. Diabetologia 1980; 18:441.
205. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest 1983; 72:1737.
206. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, et al. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics, and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. Metabolism 1981; 30:165.
207. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994 Dec 1;372(6505):425-32. Erratum in: Nature 1995 Mar 30;374(6521):479.

208. Cohen SL, Halaas JL, Friedman JM, Chait BT, Bennett L, Chang D, Hecht R, Collins F. Human leptin characterization. Nature. 1996 Aug 15;382(6592):589.
209. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science. 1995 Jul 28;269(5223):543-6.
210. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori K, Shigemoto M, Satoh N, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y, et al. Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. J Clin Invest. 1995 Sep;96(3):1647-52.
211. Verploegen SA, Plaetinck G, Devos R, Van der Heyden J, Guisez Y. A human leptin mutant induces weight gain in normal mice. FEBS Lett. 1997 Mar 24;405(2):237-40.
212. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Hayase M, Tsuji T, Imagawa K, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K, Nakao K. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. Neurosci Lett. 1997 Mar 21;224(3):149-52.
213. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. J Biol Chem. 1996 Feb 2;271(5):2365-8.
214. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science. 1996 Nov 15;274(5290):1185-8.
215. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell. 1995 Dec 29;83(7):1263-71.
216. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. Cell. 1996 Feb 9;84(3):491-5.
217. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature. 1996 Feb 15;379(6566):632-5.
218. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. Nat Med. 1996 May;2(5):585-9.

219. Takaya K, Ogawa Y, Isse N, Okazaki T, Satoh N, Masuzaki H, Mori K, Tamura N, Hosoda K, Nakao K. Molecular cloning of rat leptin receptor isoform complementary DNAs--identification of a missense mutation in Zucker fatty (fa/fa) rats. Biochem Biophys Res Commun. 1996 Aug 5;225(1):75-83.
220. Tartaglia LA. The leptin receptor. J Biol Chem. 1997 Mar 7;272(10):6093-6.
221. Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. Mol Endocrinol. 1997 Apr;11(4):393-9.
222. Murakami T, Yamashita T, Iida M, Kuwajima M, Shima K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Feb 3;231(1):26-9.
223. White DW, Kuropatwinski KK, Devos R, Baumann H, Tartaglia LA. Leptin receptor (OB-R) signaling. Cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homo-oligomerization. J Biol Chem. 1997 Feb 14;272(7):4065-71.
224. Lara-Castro C, Garvey WT. Diet, insulin resistance, and obesity: zoning in on data for atkins dieters living in south beach. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4197-205.
225. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CJ, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. Nat Genet. 1996 May;13(1):18-9.
226. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Mar 17;232(2):383-7.
227. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996 Feb 1;334(5):292-5.
228. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med. 1995 Nov;1(11):1155-61.
229. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Gbur JS, Zupancic TJ, Schweitzer AC, Cioffi JA, Lacaud G, Ouyang B, Keller G, Snodgrass HR. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. Blood. 1997 Mar 1;89(5):1507-12.
230. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. Diabetes. 1997 Jul;46(7):1235-8.

231. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat Med. 1996 May;2(5):589-93.
232. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes. 1996 Jul;45(7):988-91.
233. Rainwater DL, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Mahaney MC, Blangero J. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. Atherosclerosis. 1997 Jul 25;132(2):237-43.
234. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, Jørgensen JO, Hagen C, Orskov H, Christiansen JS. Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. Metabolism. 1997 Jul;46(7):812-7.
235. Licinio J. Leptin in anorexia nervosa and amenorrhea. Mol Psychiatry. 1997 Jul;2(4):267-9.
236. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. Mol Psychiatry. 1997 Jul;2(4):330-4.
237. Lustig RH, Sen S, Soberman JE, Velasquezmieyer PA. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. International Journal of obesity 2004; 28: 1344-8.
238. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia. 1991; 34: 416–422.
239. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and clinical endocrinology, 7.ed. New York : lange medical books / McGraw Hill, 2004.
240. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. Diabetes Metab 2004; 30: 13-9.
241. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995 Nov 10;270(45):26746-9.
242. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Feb 13;98(4):2005-10.

243. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism.Trends Endocrinol Metab. 2002 Mar;13(2):84-9.
244. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun. 1999 Apr 2;257(1):79-83.
245. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun. 1996 Apr 16;221(2):286-9.
246. Kishore U, Reid KB. C1q: structure, function, and receptors. Immunopharmacology. 2000 Aug;49(1-2):159-70.
247. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications fpr metabolic regulation and bioactivity. J Biol Chem. 2003 Mar 14;278(11):9073-85. Epub 2002 Dec 20.
248. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE, Lodish HF. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. J Biol Chem. 2003 Dec 12;278(50):50810-7.
249. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem. 1996 May 3;271(18):10697-703.
250. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003 Jun 12;423(6941):762-9.
251. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nat Med. 2001 Aug;7(8):947-53.
252. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses

insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001 Aug;7(8):941-6.

253. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Dec 10;99(25):16309-13. Epub 2002 Nov 27.
254. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med. 2002 Nov;8(11):1288-95.
255. Thamer C, Machann J, Tschritter O, Haap M, Wietek B, Dahl D, Bachmann O, Fritsche A, Jacob S, Stumvoll M, Schick F, Häring HU. Relationship between serum adiponectin concentration and intramyocellular lipid stores in humans. Horm Metab Res. 2002 Nov-Dec;34(11-12):646-9.
256. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Oct;87(10):4652-6.
257. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. Eur J Endocrinol. 2002 Aug;147(2):173-80.
258. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Apr;88(4):1594-602.
259. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):1930-5.
260. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes. 2001 Sep;50(9):2094-9.

261. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem. 2002 Oct 4;277(40):37487-91
262. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation. 1999 Dec 21-28;100(25):2473-6.
263. Havel PJ. Update on adipocyte hormones – regulation of energy balance and carbohydrate / lipid metabolism. Diabetes 2004; 53 (suppl 1): s143-s151.
264. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome – more than the sum of the parts. Circulation 2003; 108: 1546-51.
265. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood. 2000 Sep 1;96(5):1723-32.
266. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone acrp30/adiponectin. implications for metabolic regulation and bioactivity. J Biol Chem 2003; 278; 9073–9085.
267. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. J Biol Chem 2004; 279:12152–12162.
268. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 29:1357–1362.
269. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia. 1991; 34: 416–422.

270. Reaven GM: Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 1595–1607.
271. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4206-10.
272. Bruce CR, Hawley JA. Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 1196-201.
273. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. Obesitas Research 2004; 12: 180-6.
274. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C. Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. AM J Obstet Gynecol. 2005; 193(3pt2): 1238-42.
275. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. Leptin in the diabetic pregnancy. u: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. Diabetology of pregnancy. front Diabetes. Basel, Karger, 2005;17:46-57.
276. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. Diabetes. 1998 May;47(5):847-50.
277. Maffei M, Volpe L, Di Cianni G, Bertacca A, Ferdeghini M, Murru S, Teti G,Casadidio I, Cecchetti P, Navalesi R, Benzi L. Plasma leptin levels in newborns from normal and diabetic mothers. Horm Metab Res. 1998 Sep;30(9):575-80
278. Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM et al. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. Eur J Endocrinol 2004;151:741-6.
279. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C. Determing the source of fetal adiponectin. J Reprod Med. 2007; 52(9):774-8.
280. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW., Vatish M, Randeva HS. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. Diabetologia. 2006; 49(6): 1292-302.
281. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, Kanety H. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5656-60
282. Randeva HS, Vatish M, Tan BK, Qureshi Z, Boovalingam P, Lewandowski KC, O'Hare P. Raised plasma adiponectin levels in type 1 diabetic pregnancies Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Jul;65(1):17-21.

283. Cortelazzi D, Corbeta S, Ronzoni S. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. Clin Endocrinol (oxf.). 2007; 66(3): 447-53.
284. Odden N, Morkid L. High molecular weight adiponectin dominates in cord blood of newborns but is unaffected by pre-eclamptic pregnancies. Clin Endocrinol (oxf.). 2007; 67(6): 891-6.
285. Thomas l. Blood glucose. in: Thomas I., ed. Clinical Laboratory Diagnostic. Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998:131-137.
286. Lequin R. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Clin. Chem, 2005: 51 (12): 2415–8.
287. Yalow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 1960: 39: 1157–75.
288. Engvall E, Perlman P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry , 1971:8 (9): 871–4.
289. Van Weemen BK, Schuurs AH. Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. FEBS Letters 1971:15 (3): 232–6.
290. 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.
291. Waterman IJ, Emmision N, Sattar N, Dutta-Roy AK. Further characterisation of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membrane from human term placenta. Placenta 2000; 21: 813-823.
292. Klingler M, Demmelmair H, Larque E, Koletzko B. Analysis of FA contents in individual lipid fraction from human placental tisue. Lipids 2003; 38(5): 561-6.
293. 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.
294. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, Chung YF, Jong SB, Su JH. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Feb;83(2):165-9.
295. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1998 May;178(5):1010-5.

296. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. Obstet Gynecol. 1998 Mar;91(3):389-95.
297. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch S, Attanasio A,Blum WF. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. J Clin Endocrinol Metab. 1997 May;82(5):1480-3.
298. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M, Gingerich RL. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. Diabetes. 1996 Jun;45(6):822-4.
299. Tuominen JA, Ebeling P, Stenman UH, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb;82(2):381-2.
300. Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. Horm Metab Res. 1999 Aug;31(8):467-71.
301. Utriainen T, Malmström R, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects. Diabetes. 1996 Oct;45(10):1364-6.
302. Lindsay RS, Walker JD, Halsall I, Hales CN, Calder AA, Hamilton BA, Johnstone FD. Insulin and insulin propeptides at birth in offspring of diabetic mothers. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Apr;88(4):1664-71.
303. Lepercq J, Taupin P, Dubois-Laforgue D, Duranteau L, Lahlou N, Boitard C, Landais P, Hauguel-De Mouzon S, Timsit J. Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy. Diabetes Metab. 2001 Jun;27(3):339-44.
304. Sharifi F, Hajihosseini R, Mazloomi S, Amirmogaddami H, Nazem H. Decreased Adiponectin Levels in Polycystic Ovary Syndrome, Independent of Body Mass Index. Diabetes. 2004 Feb;53 Suppl 1:S143-51.
305. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. Diabetologia. 2006 Jul;49(7):1677-85. Epub 2006 May 11.
306. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wiser A, Schiff E, Sivan E. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. J Perinatol. 2007 Feb;27(2):77-81.

307. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2397-402
308. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Dicembrini I, Bardini G, Brogi M, Terreni A, Caldini A, Messeri G, Rotella CM. Plasma adiponectin and hyperglycaemia in diabetic patients. Clin Chem Lab Med. 2003 Sep;41(9):1131-5.
309. Lindsay RS, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD, Walker JD. The relation of insulin, leptin and IGF-1 to birthweight in offspring of women with type 1 diabetes. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Sep;61(3):353-9.
310. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2244-9.
311. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. Diabetologia. 2002 Nov;45(11):1484-9. Epub 2002 Sep 25.
312. J. B. Halter, J. C. Beard and D. Porte Jr. Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. Am J Physiol. 1984 Jul;247(1 Pt 1):E47-52.
313. Hoffman RP. Sympathetic mechanisms of hypoglycemic counterregulation. Curr Diabetes Rev. 2007 Aug;3(3):185-93.
314. Djelmiš J, Dražančić A, Ivanišević M, Suchanek E. Glucose, insulin, HGH and IGF-I levels in maternal serum, amniotic fluid and umbilical venous serum: a comparison between late normal pregnancy and pregnancies complicated with diabetes and fetal growth retardation. J Perinat Med. 1992;20(1):47-56.
315. Jaksić J, Mikulandra F, Perisa M, Miletić T, Dubovecak Z, Skugor D, Tadin I. Effect of insulin and insulin-like growth factor I on fetal macrosomia in healthy women. Coll Antropol. 2001 Dec;25(2):535-43.
316. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16(3): 202-10.
317. Jansson T, Cetin I, Powell TL, Desoye G, Radaelli T, Ericsson A, Sibley CP. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth – a workshop report. Placenta 2006; 27 Suppl A: S109-13.
318. Shimron-Nachmais L, Frishman S, Hod M. Dietary management of diabetic pregnancy. Harefuah 2006; 145(10): 768-72, 780.

319. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. Neonatal Netw 2007; 26(5): 283-90.
320. Min Y, Lowy C, Ghebremeskel K, Thomas B, Offley-Shore B, Crawford M. Unfavorable effect of type 1 and type 2 diabetes on maternal and fetal essential fatty acid status: a potential marker of fetal insulin resistance. Am J Clin Nutr 2005; 82(6): 1162-68.
321. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Benett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. N Engl J Med 1983; 308: 242-5.
322. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dorner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. Diabetologia 1997; 40: 1094-100.
323. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes 2000; 49: 2208-11.
324. Weiss PA, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Seissler J, Borkenstein MH. Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. Diabetes Care 2000; 23: 905-11.
325. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. Lancet 2003; 361: 1861-5.
326. Mohan IK, Das UN. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. Nutrition 2001; 17: 126-51.
327. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. Diabetes Care 2003; 26: 3237-42.
328. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. Am J Clin Nutr 2003; 78: 1053-67.
329. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, et al. Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance. Lipids 1996; 31: S261-5. (10)
330. Tilvis RS, Miettinen TA. Fatty acid compositions of serum lipids, erythrocytes, and platelets in insulin-dependent diabetic women. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:741–5.
331. 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

332. Innis SM: Essential fatty acid transfer and fetal development. Placenta 2005, 26(Suppl A):S70-75.
333. 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.
334. 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.
335. 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 Biophy Acta 2000; 1484: 251-66.
336. Arbuckle LD, Innis SM. Docosahexaenoic acid is transferred through maternal diet to milk and to tissues of natural milk-fed piglets. J Nutr 1993; 123: 1668-75.
337. 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.
338. 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;13 118-22.
339. 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.
340. Connor WE, Lowensohn R, Hacher L. Increased docosahexaenoic acid levels in newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. Lipids 1996; 31: S183-7.
341. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Soluoll R, Ganes T, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. Pediatrics 2001; 108: E82-92.
342. de Groot RH, Hornstra G, van Houwelingen AC, Roumen F. Effect of alpha-linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 2004 Feb;79(2):251-60.
343. Zimmer L,Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, et al. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. Am J Clin Nutr 2002; 75: 662-77.

344. Adiv OE, Mandel H, Shehadeh N, Knopf C, Shen-or Z, Shamir R. Influence of co-administration of oral insulin and docosahexaenoic acid in mice. J Nutr Biochem 2004; 15: 638-43.
345. Wijendran V, Bendel RB, Couch SC, Philipson EH, Cheruku S, Lammi-Keefe CJ. Fetal erythrocyte phospholipid polyunsaturated fatty acids are altered in pregnancy complicated with gestational diabetes mellitus. Lipids 2000; 35: 927-31.
346. Konrad RJ, Major CD, Wolf BA. Diacylglycerol hydrolysis to arachidonic acid is necessary for insulin secretion from isolated pancreatic islets: sequential actions of diacylglycerol and monoacylglycerol lipase. Biochemistry 1994; 33: 13284-94.
347. Uauy R, Peirano P, Hoffman D, Mena P, Birch D, Birch E. Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. Lipids 1996;31:S167–76
348. Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. Am J Clin Nutr 2004;80(6):1650–7
349. Neuringer M, Reisbick S, Janowsky J. The role of n23 fatty acids in visual and cognitive development: current evidence and methods f assessment. J Pediatr 1994;125:S39–47
350. Koletzko B, Demmelmair H, Socha P. Nutritional support of infants and children: supply and metabolism of lipids. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12(4): 671-96.
351. 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
352. 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
353. 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
354. 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.
355. Elias SL, Innis SM. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. Am J Clin Nutr. 2001 Apr;73(4):807-14.

356. Min Y, Lowy C, Ghebremeskel K, Thomas B, Bitsanis D, Crawford MA. Fetal erythrocyte membrane lipids modification: preliminary observation of an early sign of compromised insulin sensitivity in offspring of gestational diabetic women. Diabet Med 2005; 22: 914-20.
357. 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: 121-9.
358. Kaminsky S, Sibley CP, Maresh M, Thomas CR, D'Souza SW. The effects of diabetes on placental lipase activity in rat and human. Pediatr Res 1991; 30: 541-3.
359. Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TI. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4607-14.
360. Kunesova M, Hainer V, Tvrzicka E, et al. Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. Lipids 2002; 37: 27-32.
361. Field CJ, Ryan EA, Thomson AB, Clandinin MT. Dietary fat and the diabetic state alter insulin binding and the fatty acyl composition of the adipocyte plasma membrane. Biochem J 1988; 253: 417-24.
362. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WE, Khouri S, Kraegen EW. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. Diabetes 1991; 40: 280-9.
363. Herrera E, Amusquivar E, Lopez-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. Horm Res 2006; 65 Suppl 3: 59-64.
364. Rosenn BM, Miodovnik M. Glycemic control in the diabetic pregnancy: is tighter always better? J Matern Fetal Med. 2000 Jan-Feb;9(1):29-34.
365. 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.
366. Haggarty P, Ashton J, Joynson M, Abramovich DR, Page K. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. Biol Neonate 1999; 75(6): 350-9.
367. Carluccio MA, Massaro M, Scoditti E, De Caterina R. Vasculoprotective potential of olive oil components. Mol Nutr Food Res 2007; 51(10): 1225-34.

368. Berghaus TM, Demmelmair H, Koletzko B. Essential fatty acids and their long-chain polyunsaturated metabolites in maternal and cord plasma triglycerides during late gestation. Biol Neonat 2000; 77: 96-100.
369. Koletzko B. Importance of dietary lipids. In: Tsang R, Zlotkin S, Nichols B, Hansen J (eds): Nutrition During Infancy: Birth to 2 Years. Cincinnati, Observatory Group, 1997.
370. Clanidin MT, Chappel JE, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Fatty acid utilisation in perinatal de novo synthesis of tissue. Early Hum Dev 1985; 5: 355-366.
371. King KC, Adam PAJ, Laskowski DE, Schwartz R. Sources of fatty acids in the newborn. Pediatrics 1971; 47: 192-198.
372. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. Lancet 1992; 340: 810-813.
373. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. J Pediatr 1992; 120: 129-138.
374. Agostoni C, Trojan S, Bellù R, Riva E, Giovanini M. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: The role of long-chain polyunsaturated fatty acids. Pediatr Res 1995; 38: 262-266.
375. Hendrickse W, Stammers JP, Hull D. The transfer of free acids across the human placenta. Br J Obstet Gynecol 1985; 92: 945-952.
376. Koletzko B, Müller J. Cis- and trans-isomeric fatty acids in plasma lipids of newborn infants and their mothers. Biol Neonate 1990; 57: 172-178.
377. Olegard R, Svennerholm L. Fatty acid composition of plasma and red cell phosphoglycerides in full term infants and their mothers. Acta Paediatr Scand 1970; 59: 637-647.

11.ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10.09.1979. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu. 1994.g. sam upisala XVI. gimnaziju u Zagrebu. Nakon završene srednje škole upisala sam 1998. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Medicinski sam fakultet završila 2004. godine s prosjekom ocjena 4,17. Pripravnički staž sam obavila u Domu zdravlja-Centar, Runjaninova 4, Zagreb te položila stručni ispit za doktora medicine i dobila licencu za samostalan rad. Od 2007.g. radim kao znanstveni novak Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na projektu MZOŠ „Metaboličke i endokrine promjene u dijabetičnih trudnica“, voditelj prof. dr. sc. Josip Đelmiš, (projekt 108-1080401-0386), sa radnim mjestom u Klinici za ženske bolesti i porođaje, KBC Zagreb, Petrova 13, Zagreb. U razdoblju od 2007.g. do 2010.g. uspješno sam položila znanstveni poslijediplomski doktorski studij u području biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Od 2008.g. specijaliziram ginekologiju i opstetriciju kao znanstveni novak Medicinskog fakulteta u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC Zagreb. Kao znanstveni novak sudjelujem u nastavi u Katedri za ginekologiju i opstetriciju, aktivna sam u radu sa studentima na vježbama i seminarima u dodiplomskoj nastavi za predmet Ginekologija i opstetricija te na poslijediplomskom studiju na kolegijima Diabetology, Dijabetes i trudnoća i Hipertenzija i trudnoća. Bila sam član organizacijskog odbora međunarodnog sastanka „Diabetic pregnancy study group“ 2008. godine u Cavtatu. Od šk. god. 2006./07. sudjelujem kao nastavnik u izbornom predmetu prof. dr.sc.Davora Ježeka „Neplodnost-gorući zdravstveni problem“ Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Autor sam i koautor nekoliko radova objavljenih u indeksiranim publikacijama, te aktivno sudjelujem na domaćim i međunarodnim znanstvenim skupovima.