



Preporuke za SUPLEMENTACIJU U TRUDNOĆI Udruge/Udruženja za perinatalnu medicinu u BIH (UPM u BiH)

Trudnoća je period intenzivnog fetalnog rasta i razvoja, kao i značajnih fizioloških promjena organizma majke. Adekvatan unos mikro- i makronutrijenata od izuzetnog je značaja za podršku ovim procesima.

Mikronutrijenti, kao što su vitamini i minerali, su supstance neophodne u malim količinama za izvršavanje različitih fizioloških funkcija i održavanje homeostaze organizma. Tijekom trudnoće povećana je potreba za mikronutrijentima, više u odnosu na povećane zahtjeve za makronutrijentima, a njihov neadekvatan unos može imati značajne posljedice za majku i plod (Marangoni, 2016). Neodgovarajući unos nutrijenata može dovesti do pojave pojedinih kongenitalnih anomalija, povećanog rizika za pojedine komplikacije trudnoće, kao i trajnih promjena fetalnog metabolizma koje mogu doprinijeti povišenom riziku od različitih bolesti u djetinjstvu i odrasloj dobi. Prema Barkerovoj razvojnoj hipotezi, fetalno okruženje može izazvati epigenetske promjene, s posljedičnom izmijenjenom ekspresijom gena, na taj način utječući na pojavu različitih bolesti kasnije u životu (Barker, 2013). Stoga su neophodni evaluacija, praćenje i korekcija ishrane budućih majki, prije i tijekom trudnoće.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), američki Institut za medicinu (Institute of Medicine – IOM), Europska agencija za sigurnost hrane (European Food Safety Agency – EFSA), kao i brojne respektabilne profesionalne asocijacije dale su preporuke koje se odnose na ishranu prije i tijekom trudnoće, kao i u razdoblju dojenja.

Tijekom posljednjih decenija, stav velikog broja profesionalnih udruženja se modificirao što nameće potrebu za donošenjem suvremenih nacionalnih preporuka za ishranu u trudnoći, i primjenu pojedinih mikro- i makronutrijenata. Dodatno, epidemiološki podaci vezani za navike u ishrani populacije žena u reproduktivnom dobu u Bosni i Hercegovini, kao i istraživanja vezana za eventualne postojeće nedostatke pojedinih mikronutrijenata nedostaju, te se i preporuke oslanjaju većinom na već postojeće smjernice europskih i svjetskih udruženja i institucija.

Folna kiselina

Folna kiselina, ili vitamin B9, jedan je od esencijalnih mikronutrijenata. Kao kofaktor značajna je u kemijskim reakcijama koje uključuju transfer jednog ugljikovog atoma (metil, formil i hidrosimetil skupine). Ima važnu ulogu u sintezi i metilaciji DNK i metabolizmu brojnih aminokiselina.

U istraživanjima na početku devedesetih godina nedvosmisleno je dokazan značaj primjene folne kiseline prekonceptijski i tijekom prvih tjedana trudnoće za sprječavanje nastanka defekata neuralne cijevi, što se smatra jednim od najvažnijih javnozdravstvenih otkrića kraja 20. stoljeća (Rush 1980, Kramer 2003). Defekti neuralne cijevi obuhvaćaju skupinu kongenitalnih anomalija među kojima su najčešće spina bifida i anencefalus. Dodatno, primjena folne kiseline povezana je sa smanjenim rizikom od nastanka tzv. „drugih“ o folatima ovisnih anomalija – nekih kongenitalnih srčanih grešaka, anomalija urinarnog trakta i ekstremiteta i oro-facijalnim rascjepima (O'Connor 2016).



Folna kiselina predstavlja esencijalni mikronutrijent, tj. ne sintetizira se u ljudskom organizmu i mora se unijeti u organizam hranom ili suplementima. Folati su prirodni oblik folne kiseline, koji se nalaze u hrani. Značajni izvori folata u ishrani su zeleno lisnato povrće (špinat, kelj, zelena salata), prokulica, citrusi, mahunarke, jaja, goveđa jetra. Koncentracija folata u pojedinim namirnicama varira i zavisi od njihove eventualne termičke obrade, te je i njihova bioraspoloživost varijabilna i po pravilu niža u odnosu na sintetski oblik folata koji se nalazi u brojnim suplementima i multivitaminским preparatima.

Namirnica	mcg DFE / serviranje	% RDI
Goveđa jetra, 100 g	215	54
Kuhani špinat, ½ šalice	131	33
Bijeli grah, kuhani, ½ šalice	105	26
Bijela riža, kuhana, ½ šalice	90	22
Šparoge, kuhane, 4 komada	89	22
Prokulice, smrznute, kuhane, ½ šalice	78	20
Salata, 1 šalice	64	16
Avokado, ½ šalice	59	15
Špinat, sirovi 1 šalice	58	15
Brokoli, cvjetovi, smrznuta, kuhana, ½ šalice	52	13

* **DFE** –Dietary Folate Equivalent

RDI – recommended daily intake – preporučeni dnevni unos

Doze folata i folne kiseline izražavaju se u mikrogramima. Imajući u vidu različitu bioraspoloživost folata iz hrane i folne kiseline prisutne u suplementima, američki Institut za medicinu (IOM) je 1998. godine uveo pojam dijetetskog ekvivalenta folata (Dietary Folate Equivalent – DFE). Jedan mikrogram DFE odgovara jednom mikrogramu folata koji se nalaze u hrani i 0,6 mcg folne kiseline u suplementima, uzetih s hranom, odnosno 0,5 mcg folne kiseline uzete natašte. Drugim riječima, jedan mikrogram folata iz hrane ekvivalentan je jednom mikrogramu DFE, dok je jedan mikrogram folne kiseline jednak 1,67 mcg DFE.

Aktivni oblik folne kiseline je L-5-metiltetrahidrofolat. I folat i folna kiselina prolaze kroz jednu, odnosno tri reakcije aktivacije (redukcije) kako bi se pretvorile u aktivni oblik. Prilikom transformacije folne kiseline u dihidrofolat, što predstavlja prvi korak metaboličke aktivacije, u organizmu zaostaje izvjesna količina nemetabolizirane folne kiseline. Završni korak redukcije i aktivacije i folata i folne kiseline odvija se pod katalitičkim djelovanjem enzima metilen-tetrahidrofolat-reduktaze (MTHFR). Genetski polimorfizam gena koji kodira ovaj enzim, mutacija 677 C→ T dovodi do njegove smanjene katalitičke sposobnosti. Dokazano je, međutim, da suplementacija folnom kiselinom u dozi od 400 µg/dan, koja se uobičajeno nalazi u suplementima, dovodi do uspostavljanja adekvatne koncentracije folata u serumu i eritrocitima nakon 7 tjedana primjene, iako je koncentracija niža kod pacijentica s genetskim polimorfizmom i u homo- i u heterozigotnom stanju (Guinotte 2003).



Suplementacija folne kiseline nosi teoretski rizik od maskiranja deficita vitamina B12, zbog čega je važno isključiti deficit ovog vitamina kod pacijentica s megaloblastičnom anemijom prije započinjanja primjene folne kiseline. Stoga je, kako bi se smanjio rizik od ireverzibilnih neuroloških komplikacija uslijed potencijalno neprepoznatog nedostatka vitamina B12, američki Institut za medicinu definirao je 1998. godine maksimalnu preporučenu dnevnu dozu od 1 mg folne kiseline u suplementima. Dodatno, danas se preporučuje uzimanje vitamina B12 u multivitaminskim prenatalnim preparatima, zajedno s folnom kiselinom (O'Connor 2016, Goetzl 2021).

Posljednjih desetljeća postoje istraživanja u kojima se govori o potencijalnim rizicima primjene visokih doza folne kiseline prekonceptijski i tijekom trudnoće. Zbog važne uloge folne kiseline u metilaciji DNK, postoji bojazan od nastanka fetalnih epigenetskih promjena s dalekosežnim posljedicama, posebno u smislu razvijanja određenih imunofenotipova s povećanim rizikom razvoja atopijskih bolesti u djetinjstvu. Epidemiološke studije, međutim, ne daju konzistentne podatke o povezanosti promjena visokih doza folne kiseline tijekom trudnoće ili visoke koncentracije folata majke s atopijskim bolestima u djetinjstvu (Blatter 2013, Veeranki 2014). Rezultati istraživanja u kojima se povezuje primjena visokih doza folne kiseline tijekom trudnoće sa slabijim neurokognitivnim razvojem djece nisu jednoznačni (Chatzi 2012, Valera-Gran 2017). Pojedini podaci iz literature govore u prilog povezanosti pojave gestacijskog dijabetesa i pretilosti u djece majki koje su u trudnoći uzimale doze folne kiseline više od preporučenih maksimalnih dnevnih doza (Krishnaveni 2014, Yang 2021). Zbog svega navedenog, osim u slučajevima kada postoji povišen rizik od niskih koncentracija folne kiseline i nastanka defekata neuralne cijevi, ne savjetuje se suplementacija folnom kiselinom u dozi većoj od 1 mg dnevno.

Određeni broj nacionalnih medicinskih tijela i međunarodnih zdravstvenih organizacija savjetuje suplementaciju folne kiseline jednom dnevno za sve žene reproduktivne dobi, a ne samo za one koje žele zatrudnjeti, imajući u vidu da je veliki postotak trudnoća neplaniran, a da je kritično razdoblje razvoja neuralne cijevi ploda rano prvo tromjesečje, nerijetko prije utvrđivanja trudnoće kod značajnog broja pacijentica (Goetzl 2021). Prema suvremenim preporukama, univerzalna suplementacija folne kiseline, u cilju prevencije defekata neuralne cijevi potrebna najmanje 4, a idealno 12 tjedana prije koncepcije; suplementacija se nastavlja tijekom razdoblja organogeneze, u prvom tromjesečju, ali i kasnije, kada je folna kiselina neophodna za pravilan rast i razvoj ploda, kao i za pokrivanje povećanih potreba majčina organizma.

Pojedine populacije pacijentica imaju povećani rizik sniženih koncentracija folata i nastanka defekata neuralne cijevi i drugih o folatima ovisnih kongenitalnih anomalija, te se kod njih savjetuje davanje većih doza folne kiseline. U najvećem riziku za nastanak defekta neuralne cijevi su pacijentice koje već imaju dijete rođeno s defektom neuralne cijevi (one ili partner), odnosno gdje anomalija postoji kod pacijentice ili partnera. Umjeren rizik postoji:

- kada je pozitivna osobna anamneza za druge o folatima ovisne anomalije (neke kongenitalne srčane pogreške, anomalije urinarnog trakta i ekstremiteta, orofacijalni rascjepi) kod pacijentice ili partnera
- kada je pozitivna obiteljska anamneza za defekte neuralne cijevi (kada pacijentica ili partner imaju rođaka u drugom ili trećem koljenu s defektom neuralne cijevi);
- kod primjene pojedinih lijekova koji smanjuju koncentraciju folata, djeluju direktno inhibitorno ili interferiraju s njihovim metabolizmom poput antiepileptika (valproat, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital), metformina, metotreksata, sulfasalazina-trimetoprima;



Udruga/Udruženje za perinatalnu medicinu u Bosni i Hercegovini

- kod pretilih žena i pacijentica s preegzistirajućim dijabetesom tip I ili II;
- stanja u kojima postoji malapsorpcija crijeva (celijakija, upalne bolesti crijeva, prethodne kirurške intervencije, kronična bubrežna insuficijencija, insuficijencija jetre, alkoholizam i sl).

Preporuke za suplementaciju folne kiseline:

Sukladno preporukama Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA), američkog Instituta za medicinu (IOM) i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (EFSA 2019, Bailey 2000, Tuncalp 2020), savjetuje se primjena folne kiseline u dozi od 600 µg DFE dnevno, najmanje 12 tjedana prije koncepcije i 600 µg DFE dnevno tijekom cijelog razdoblja trudnoće i dojenja (najmanje 4-6 tjedana postpartalno). Kod postojanja povišenog rizika za nastanak defekata neuralne cijevi ili drugih o folatima ovisnih malformacija, odnosno kada postoji rizik od snižene koncentracije folata, savjetuje se primjena 1-4 mg folne kiseline dnevno 12 tjedana prije koncepcije i tijekom prvom trimestra, te ovisno o anamnezi trudnice nastaviti istu dozu ili 600 µg DFE dnevno do kraja trudnoće i tijekom razdoblja babinja i dojenja.

PREKONCEPCIJSKI	NISKO-RIZIČNA TRUDNOĆA I i II trimestar	VISOKO-RIZIČNA TRUDNOĆA I i II trimestar	FAKTORI RIZIKA
<p>U nisko-rizičnim trudnoćama 600 µg DFE* aktivnog folata dnevno, uz vitamin B12, 4-12 tjedana prije planirane trudnoće</p> <p>U visoko-rizičnim trudnoćama 1-4 mg folne kiseline uz vitamin B12, 12 tjedana prije planirane trudnoće</p>	<p>600 µg DFE* aktivnog folata dnevno, uz vitamin B12, tijekom cijele trudnoće i 6 tjedana nakon poroda i perioda dojenja</p>	<p>1-4 mg folne kiseline</p> <p>ili</p> <p>600 µg DFE* aktivnog folata dnevno, uz vitamin B12, u drugom i trećem trimestru i u periodu dojenja</p>	<p>Prethodna trudnoća s NTD</p> <p>Pozitivna osobna i obiteljska anamneza za NTD</p> <p>Pozitivna osobna anamneza za druge folat-ovisne anomalije</p> <p>Dijabetes tip I ili II</p> <p>Primjena lijekova koji smanjuju koncentraciju folata</p>

*DFE- dietary folate equivalent (600 µg DFE ~ 400 mcg folne kiseline uzete na tašte)

*NTD- neural tube defect



Vitamin B12

Vitamin B12, ili kobalamin je hidrosolubilni vitamin koji se u većim količinama nalazi u mesu, mliječnim proizvodima i ribi. Za njegovu apsorpciju u terminalnom ileumu neophodno je prisustvo tzv. *intrinzičnog* faktora koji izlučuju parijetalne stanice želuca. Vitamin B12 je jako značajan za sintezu DNK, normalno funkcioniranje nervnog sustava i proizvodnju eritrocita. Ovaj vitamin je kofaktor u tri važne kemijske reakcije u organizmu – konverzija homocisteina u metionin, 5-metil-tetrahidrofolata u tetrahidrofolat i konverzija metilmalonične kiseline i koenzim A (Hunt 2014, Stabler 2013).

U jetri postoji značajna količina pričuva vitamina B12, te se klinički deficit vitamina B12 može pojaviti i do 10 godina nakon početka nedostatka. Nedostatak vitamina B12 utječe na brojne organe i organske sustave, a simptomi variraju od lakšeg oblika blagog umora, do ozbiljnih ireverzibilnih neuroloških posljedica. Česta je supresija koštane srži, a može obuhvatiti sve stanične linije iako se najčešće susreće megaloblastična anemija. Hiperpigmentacija kože, upala jezika i neplodnost su poznate posljedice nedostatka vitamina B12. Neurološki simptomi nedostatka ovog vitamina posljedica su progresivne demijelinizacije te uključuju perifernu neuropatiju, arefleksiju i gubitak propriocepcije. Stanja nalik demenciji i psihotične epizode se također opisuju u slučajevima ozbiljnijeg i kroničnog nedostatka vitamina B12.

Navodi se da je kod trudnica nedostatak vitamina B12 rijedak. Međutim, u istraživanjima se pokazalo da čak 20% trudnica ima niske koncentracije kobalamina u plazmi. U jednoj studiji uočeno je da koncentracija kobalamina niža od 185 pmol/L tijekom trudnoće povećava rizik od razvoja poremećaja neuralne cijevi u djeteta (Juras, 2011). U hrvatskoj populaciji je Galić S. u svome magistarskom radu pokazao da je manjak vitamina B12 u majki koje su rodile djecu s rascjepom neuralne cijevi rizični čimbenik za rađanje djece s tom anomalijom. Zbog navedenih razloga postoje preporuke da se majkama izmjeri koncentracija vitamina B12 prije planiranja trudnoće i da se pokuša koncentracija prije začeća držati iznad 221 pmol/L (Galić, 2005).

Povećan rizik od nedostatka vitamina B12 postoji u trudnica s autoimunim gastritisom, prethodnom gastrektomijom ili barijatrijskom kirurgijom, upalnim bolestima crijeva, celijakijom ili drugim stanjima s malapsorpcijom, te u onih na striktno veganskoj ili vegetarijanskoj dijeti tijekom trudnoće, kao i u trudnica koje duže vrijeme upotrebljavaju inhibitore protonске pumpe ili lijekove iz skupine bigvanida (Stabler 2013).

Posljedice nedostatka vitamina B12 po plod mogu biti manja tjelesna masa na rođenju, slabiji razvoj mozga, razvojna regresija (ukoliko se deficit manifestira tijekom prvih 6 mjeseci u isključivo dojene djece), hipotonija, problemi s hranjenjem, letargija, tremor, iritabilnost i koma (Stabler 2013). Objavljena istraživanja pokazuju da nedostatak ovog vitamina povećava rizik od niske porodne mase za 15% i rizik prijevremenog porođaja za 21% (Rogner 2017).

Preporuke za suplementaciju vitamina B12

Prema preporukama Europske asocijacije za sigurnost hrane (EFSA) preporučena je suplementacija vitamina B12 u dozi od 4,5 µg dnevno tijekom trudnoće i 5µg dnevno tijekom dojenja (EFSA 2019, Strohle 2019). Nešto niže doze savjetuje Svjetska federacija



ginekologa i opstetričara (FIGO) i Australско udruženje za ginekologiju i opstetriciju – 2,6 μg dnevno tijekom trudnoće i 2,8 μg dnevno tijekom dojenja (Hanson 2015, RANZOG 2019).

Preporuke Udruge/Udruženja za perinatalnu medicinu u BiH podrazumijeva suplementaciju vitamina B12 u dozi od **2,6 μg** do **4,5 μg dnevno**, najmanje **12** tjedana prije koncepcije i tijekom trudnoće i dojenja.

Željezo

Željezo je kao mineral sastavni dio hemoglobina, mioglobina i brojnih enzima. Njegova osnovna uloga je transport kisika u tkiva. Neophodan je kako za razvoj ploda i posteljice, tako i za povećanje ukupnog broja eritrocita majke.

Meso, riba, mahunarke i zeleno lisnato povrće predstavljaju namirnice bogate željezom. Razlikuju se dvije forme željeza u ishrani – hem i ne-hem željezo. Sveukupno željezo u namirnicama biljnog je podrijetla i oko 60% željeza u namirnicama životinjskog podrijetla je ne-hem željezo (preostalih 40% u hrani životinjskog podrijetla je hem-željezo), čija je apsorpcija i bioraspoloživost manja u usporedbi s hem-željezo (2-13% prema 25%). Vitamin C pospješuje apsorpciju ne-hem željeza, dok je polifenoli (prisutni u čaju i kavi) smanjuju.

Tijekom trudnoće potrebe za željezom se znakovito povećavaju i iznose 22-27 mg/dnevno, u usporedbi s 15-18 mg/dnevno koliko je potrebno ženama generativne dobi koje nisu trudne (Cooper 2012). Procjenjuje se da globalno potrebe za željezom rastu s gestacijskom dobi za 38% uz znakovite regionalne razlike koje u razvijenim zemljama iznose do 25%, a u centralnoj i zapadnoj Africi čak 58% (Stevens 2013). Oko 600 mg elementarnog željeza potrebno je za trudnicu, 250 – 300 mg za fetus. Veliki broj žena neće uspjeti unijeti navedenu količinu željeza samo hranom.

Prevalencija anemije u žena reproduktivne dobi iznosi globalno oko 30%: 22% u centralnoj i istočnoj Europi, i do 50% u nerazvijenim zemljama. Postotak slabokrvnosti u trudnoći se povećava s gestacijskom dobi i porastom potreba za željezom.

Simptomi anemije u trudnoći su umor, malaksalost, palpitacije, dispneja. Anemija u trudnoći povezana je s povišenim rizikom od prijevremenog porođaja, višim mortalitetom majke i djeteta te češćim infekcijama. Trudnice s nedostatkom željeza imaju dva puta veći rizik prijevremenog porođaja, te tri puta veću učestalost zastoja u rastu ploda i rođenja novorođenčeta male tjelesne mase, a veća je i učestalost preeklampsije, abrupcije posteljice, carskog reza, primjene transfuzija, postpartalnog krvarenja i lošijeg zarastanja rana. Dodatno, studije na životinjskim modelima ukazuju da nedostatak željeza u vrijeme pojedinih faza razvoja mozga mogu rezultirati promjenama u moždanom metabolizmu, neurotransmisiji, epigenetici i mijelinizaciji, koji perzistiraju tijekom razvoja. Potrebe mozga za željezom značajno se povećavaju u fetalnom, neonatalnom razdoblju kao i kasnije u djetinjstvu, te nedostatak željeza može rezultirati nepovoljnim učincima na mijelinizaciju, sintezu neurotransmitera i moždano programiranje. U istraživanjima je dokazano da su značajno snižene koncentracije feritina kod majke povezane s anemijom kod novorođenčadi koja se dovodi u vezu sa značajnim povećanjem učestalosti kognitivnih i bihevioralnih poremećaja (Congdon 2012, Drukker 2015, Juul 2019).



Sideropenična anemija (SA) najčešća je u trudnoći. Skandinavske studije pokazale su da oko 40% žena ima sniženu razinu željeza i/ili feritina prije trudnoće, što može dovesti do SA tijekom i nakon trudnoće. Viši rizik od anemije u trudnoći imaju žene s prijašnjom anamnezom SA, upalnom bolesti crijeva ili sindromom malapsorpcije, blizanačkom trudnoćom, mlađe od 20 godina i one s novom trudnoćom unutar godine dana nakon porođaja.

Prema trimestrima trudnoće, parametri za definiciju anemije jesu ovi: Hb < 110g/L u prvom i trećem tromjesečju, Hb < 105 g/L u drugom tromjesečju, Hb < 100 g/L postpartalno.

Potrebno je utvrditi uzroke anemije (manjak željeza, vitamina B12, folne kiseline, gubitak krvi, kronične i maligne bolesti). Svim trudnicama treba napraviti kompletnu krvnu sliku, nalaze Fe, TIBC, feritina, a ako nije dokazana SA, obradu treba nadopuniti (vitamin B12 i folna kiselina) te isključiti hemoglobinopatiju. Vrijednost feritina < 15 µg/L ključan je parametar za nedostatak željeza. Ako je inicijalni probir za SA uredan (oko 12. tjedna trudnoće), kontrolnu obradu treba ponoviti u 28. tjednu trudnoće.

Pri razini hemoglobina prije 12. tjedna trudnoće < 110 g/L, odnosno < 105 g/L nakon 12. tjedna potrebno je provesti liječenje peroralnim preparatima željeza. Postpartalna anemija kod Hb < 100 g/L zahtjeva primjenu peroralnog preparata željeza tijekom najmanje 3 mjeseca, a odgovor se procjenjuje nakon mjesec dana liječenja.

Kod dokazane SA dnevna doza elementarnog željeza jest 100 do 200 mg. Studije su pokazale da se neželjeni efekti suplementacije željeza smanjuju u slučaju ordiniranja nižih doza (40-80 mg) jedanput dnevno (Pavord 2020).

Željezova sukroza i željezov glukonat imaju FDA-inu kategoriju rizika B u trudnoći, dok se visokodozno željezo (željezova karboksimaltoza i željezov izomaltozid) ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće (Radman, 2019).

Preporuke za suplementaciju željeza

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) savjetuje se da žene tijekom trudnoće uzimaju 30-60 mg elementarnog željeza dnevno (Tuncalp 2020); američki Centar za kontrolu bolesti (CDC) preporučuje suplementaciju od 30 mg elementarnog željeza dnevno od prvog tromjesečja trudnoće (CDC 1998). Kanadsko udruženje ginekologa i opstetričara preporučuje suplementaciju željeza u dozi od 16-20 mg dnevno, a Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) savjetuje primjenu 16 mg elementarnog željeza dnevno (O'Connor 2016, EFSA 2019).

Preporuka Udruge/Udruženja za perinatalnu medicinu u BiH za suplementaciju željeza u trudnoći je primjena **16-20 mg elementarnog željeza dnevno** tijekom trudnoće; navedena doza odnosi se na suplementaciju željeza, u klinički i biokemijski jasnoj anemiji primjenjuju se terapijske doze željeza.

Dokozaheksaenoična kiselina (DHA)



Dokozaheksaenoična kiselina (DHA), polinezasićena dugolančana masna kiselina, važna je komponenta fosfolipida bitnih elemenata staničnih membrana neurona i štapića mrežnice oka. Zajedno s eikozapentaenoičnom kiselinom (EPA) i alfa-linoleinskom kiselinom (ALA) pripada tzv. omega-3 masnim kiselinama (n-3 masne kiseline dugog lanca).

Ljudski organizam posjeduje enzime neophodne za sintezu DHA i EPA iz njihovog prekursora, esencijalne alfa-linoleinske kiseline (ALA). Međutim, konverzija ALA u EPA i DHA je izrazito varijabilna i nedovoljna da osigura adekvatne koncentracije omega-3 masnih kiselina u tkivima te se i ove masne kiseline smatraju esencijalnim i neophodno je unijeti ih putem hrane i suplemenata (Brenna 2009).

DHA i EPA se u visokim koncentracijama nalaze u masnim ribama hladnih mora (losos, skuša, haringa, tuna, sardina) zbog čega u žena koje rijetko konzumiraju ribu postoji rizik nedostatka ovih masnih kiselina. Dnevne potrebe prosječne odrasle osobe za DHA i EPA iznose 250 mg (EFSA 2019), što je ekvivalent 1-2 porcije ribe i morskih proizvoda bogatih ovim aminokiselinama tjedno (350-400 g tjedno). Prema podacima Opservatorije za proizvode ribarstva i akvakulture Europske unije iz 2013. godine, iako ne postoje podaci o potrošnji pojedinačnih vrsta, prosječna upotreba ribe u prehrani u Bosni i Hercegovini na godišnjem nivou je oko 4 puta manja u odnosu na količinu potrebnu za adekvatan unos omega-3 masnih kiselina (EUMOFA, 2013).

Hrvatska agencija za hranu (HAH) u svom istraživanju je dokazala da žene jedu manje ribe od muškaraca, te da je, bez obzira o kojoj se regiji Hrvatske radi, konzumacija ribe svugdje jednako niska. Gledajući zemlje EU, Hrvatska se nalazi na 3. mjestu po najmanjem unosu ribe po stanovniku (manji unos ribe imaju Mađarska i Nizozemska). Izvješće Europske komisije iz 2013./2015. godine navodi vrlo nizak unos ribe u Hrvatskoj sa svega 5,86 grama ribe na dan po glavi stanovnika (oko 41 gram tjedno, odnosno 2,13 kg godišnje) što je manje od jedanaestine (1/11) preporučene količine (24 kg godišnje) (HAH, 2017) rvarska agencija za hranu (HAH, 2017)

Dodatni oprez kod ishrane ribom koja je bogata omega-3 masnim kiselinama potreban je zbog povišenih koncentracija žive u pojedinim vrstama ribe (sabljarka, ajkula, kraljevska skuša). Suplementi DHA koji se primjenjuju u trudnoći sintetiziraju se iz ribljeg ulja ili morskih algi, i smatraju se sigurnim i neškodljivim. Američka agencija za sigurnost hrane preporučuje da u općoj populaciji unos DHA i EPA ne prelazi 3 g dnevno, od čega je do 2 g unijeto suplementima (Oken 2020).

Tijekom trudnoće, DHA je neophodna za razvoj oka i živčanog sustava fetusa. Ugradnja DHA u fetalni središnji živčani sustav (pretežno sivu tvar i retinalne membrane) najintenzivnija je u trećem trimestru, i nastavlja se u ranom djetinjstvu, naročito tijekom prve dvije godine života. Uzimajući u obzir ulogu DHA i EPA u sintezi antiinflamatornih medijatora eikozanoida i dokozaanoida važnih za međustaničnu komunikaciju, ekspresiju gena i citokina, pretpostavlja se da odgovarajući unos ovih omega-3 masnih kiselina tijekom trudnoće može smanjiti rizik komplikacija u trudnoći koje su povezane s upalnim odgovorom (prijevremeni porođaj i preeklampsija) kao i s pojedinim epigenetskim promjenama koje mogu rezultirati pojavom alergijskih i atopijskih bolesti kod djece (Carlson 2013).

Prema ažuriranom sustavnom pregledu literature Cochrane baze podataka iz 2018. godine, primjena omega-3 masnih kiselina dugog lanca tijekom trudnoće, u obliku hrane ili suplemenata, smanjuje rizik od prijevremenog porođaja prije 37. tjedna gestacije za 11%, a prije 34. tjedna za 42%. Ista studija ukazuje na mogući smanjen rizik od neonatalne smrti, potrebe za prijemom u jedinicu neonatalne intenzivne njege kao i broja novorođenčadi male



porodne mase. Veliko multicentrično randomizirano ispitivanje u Australiji pokazalo je da suplementacija omega-3 masnih kiselina u trudnoći ima trend smanjenja prijevremenog poroda iza 34-og tjedana (Makrides M 2019). Također primjena omega-3 masnih kiselina dugog lanca u trudnoći može smanjiti rizik preeklampsije za 16% (Middleton 2018).

Preporuke za suplementaciju DHA

Prema Europskoj agenciji za sigurnost hrane, trudnicama i dojiljama se savjetuje suplementacija DHA u dozi od 100-200 mg dnevno, dodatno na preporučeni dnevni unos za prosječnu odraslu osobu od 250 mg DHA i EPA dnevno (EFSA 2019). Stavovi različitih svjetskih i europskih udruženja po pitanju suplementacije DHA nisu sasvim usuglašeni; većina se slaže u ocjeni da je tijekom trudnoće neophodan unos ribe bogate omega-3 masnim kiselinama ili suplementacija DHA i EPA u dozama od 200-600 mg dnevno, ili do 20 mg/kg dnevno (GOED 2014).

Preporuka Udruge/Udruženja za perinatalnu medicinu u BiH za suplementaciju DHA u trudnoći je primjena **200 mg DHA**, kao dodatak na preporučeni dnevni unos DHA i EPA za odrasle osobe od **250 mg**.

Vitamin D

Vitamin D ili kalciferol je liposolubljeni vitamin čija je glavna uloga u organizmu regulacija homeostaze kalcija i fosfora. Razlikuju se dva oblika vitamina D: ergokalciferol (vitamin D₂) koji se sintetizira u biljkama pod utjecajem ultravioletnog (UV) zračenja iz ergosterola i kolekalciferol (vitamin D₃) koji se sintetizira iz dehidrokolesterola.

Vitamin D nalazi se u ribi, ribljem ulju, jajima i pojedinim obogaćenim namirnicama, prije svega mliječnim proizvodima. Glavni izvor u organizmu, međutim, je njegova sinteza u koži iz dehidrokolesterola pod utjecajem UV zraka. Smatra se da je izlaganje kože suncu u trajanju od 10-15 minuta dva puta tjedno dovoljno da se osiguraju adekvatne količine vitamina D. Upotreba krema za sunčanje i zagađeni zrak smanjuju proizvodnju vitamina D.

Aktivne forme vitamina D su 25(OH)D₃ – hidroksikolekalciferol, koji nastaje hidrosilacijom u jetri i 1,25(OH) dihidroksikolekalciferol koji se sintetizira u bubrezima. Pored apsorpcije kalcija i fosfora i normalne mineralizacije i rasta, vitamin D ima ulogu u regulaciji stanične proliferacije i modulaciji imunog odgovora, zbog čega je potencijalno važan u nastanku raka, alergijskih i autoimunih bolesti.

Pored metabolizma kalcija, vitamin D je u prvom tromjesečju trudnoće uključen u regulaciju metabolizma citokina i modulaciju imunog sistema sudjelujući na taj način i u pravilnoj implantaciji embrija (Marangoni 2016). Posljedice teškog nedostatka vitamina D u trudnoći su poremećaj sazrijevanja fetalnog koštanog sustava, kongenitalni rahitis i prijelomi kostiju u novorođenčeta (ACOG 2011). Niža koncentracija vitamina D u trudnoći se također dovodi u vezu s povećanom incidencijom preeklampsije, niske porođajne mase novorođenčeta, neonatalnom hipokalcemijom, slabijim postnatalnim rastom, fragilnošću kostiju, povećanom incidencijom autoimunih i alergijskih bolesti kasnije u djetinjstvu (Mulligan 2010).



Nedostatak vitamina D dovodi do osteomalacije i osteoporoze kod odraslih i rahitisa kod djece. „Ekstraskeletne manifestacije“ hipovitaminoze D podrazumijevaju povećan rizik od autoimunih i alergijskih bolesti, malignih bolesti i metaboličkog sindroma (Bouillon 2018).

Povećan rizik od nedostatka vitamina D imaju osobe s tamnom bojom kože, nedovoljnom ekspozicijom UV zrakama, pretile osobe kao i osobe s bolestima jetre ili bubrega ili sa sindromom malapsorpcije poput oboljelih od Chronove bolesti, ulceroznog kolitisa, celijakije i cistične fibroze.

Prevalencija trudnica s deficitom vitamina D u BiH, Hrvatskoj i Srbiji nije istraživana. Prema podacima iz literature, procjena je da oko 20-50% trudnica u svjetskim razmjerima ima sniženu koncentraciju vitamina D u krvi, dok je u općoj populaciji to od 40 do 50% (Forres, 2011). Koncentracija vitamina D kod novorođenčeta tijekom prvih 6-8 tjedana direktno ovisi o koncentraciji vitamina D u krvi majke. Isključivo dojena djeca također su ovisna o koncentraciji vitamina D u majčinom mlijeku, zbog čega je dodatno važno istaknuti značenje suplementacije ovoga vitamina tijekom trudnoće i u razdoblju laktacije (Mulligan 2010).

Kod pojedinih autoriteta postoji bojazan od potencijalne toksičnosti pri unosu visokih doza vitamina D. Egzogeni hipervitaminoza D nastaje po pravilu zbog prekomjernog unosa vitamina D putem suplemenata. Endogeni hipervitaminoza D može biti posljedica povećane produkcije u pojedinim bolestima (limfomi, granulomatozne bolesti). Sinteza vitamina D u koži regulirana je mehanizmima negativne povratne sprege. Simptomi i znaci hipervitaminoze D posljedica su hiperkalcemije, i obuhvaćaju (Marcinowska-Suchowierska 2018):

- neurološke i psihijatrijske manifestacije: konfuzija, apatija, umor, depresija, psihotične epizode i u ekstremnim slučajevima stupor i koma;
- gastrointestinalne manifestacije: povraćanje, bol u trbuhu, anoreksija, konstipacija, u pojedinim slučajevima simptomi akutnog pankreatitisa i peptičkog ulkusa;
- kardiovaskularne manifestacije: hipertenzija i promjene u EKGu (skraćen QT interval, SE elevacija, bradiaritmije s blokom prvog stupnja) i
- nefrološke manifestacije: hiperkalciurija, poliurija, polidipsija, dehidracija, nefrokalcinoza i u ekstremnim uvjetima bubrežna insuficijencija.

Američki Institut za medicinu (IOM) je 2011. definirao preporučeni dnevni unos vitamina D na 600 IJ kod odraslih osoba. Istovremeno, razmatrana je gornja granica preporučenog dnevnog unosa vitamina D u odnosu na akutnu toksičnost, nakon kratkotrajne primjene visokih doza vitamina (preko 10 000 IJ dnevno) u odnosu na toksičnost kao posljedicu dugotrajne višegodišnje primjene vitamina D (preko 4000 IJ dnevno). Stoga je i gornja granica preporučenog dnevnog unosa vitamina D definirana na 4000 IJ (IOM 2011).

I trudnice i dojilje, nezavisno od uzimanja prenatalnih vitaminskih pripravaka, a zbog povećanih potreba, imaju povećan rizik od hipovitaminoze D, te im je dnevno potrebno davati 600 IJ ako ne postoji rizik za razvoj hipovitaminoze D (Vranešić, 2016).

Prema pregledu literature Cochrane baze podataka, suplementacija vitaminom D u trudnoći vjerojatno smanjuje rizik od preeklampsije, gestacijskog dijabetesa i male porodne mase novorođenčeta, te može smanjiti rizik pojave teškog postpartalnog krvarenja (Palacios 2019 (1)). Druga Cochrane studija usporedila je različite načine i doze suplemenata vitamina D te je zaključeno da primjena doza vitamina D u suplementima veća od 600 IJ osim mogućeg smanjenja rizika razvoja gestacijskog dijabetesa ne utječe na rizike pojave drugih nepovoljnih ishoda (Palacios 2019 (2)).



Preporuke za suplementaciju vitamina D

Većina svjetskih i europskih udruženja preporučuje suplementaciju vitaminom D u dozi od 400-600 IU (IOM 2011, EFSA 2017, Spiro 2014).

Preporuka Udruge/Udruženja za perinatalnu medicinu u BiH za suplementaciju vitaminom D u trudnoći i tijekom dojenja je od **400 IJ** do **600 IJ** vitamina D dnevno.

PREPORUKE ZA SUPLEMENTACIJU U TRUDNOĆI Udruge/Udruženja za perinatalnu medicinu u BiH

Mikronutrijent	Preporučena dnevna doza	
Folna kiselina	Niskorizične trudnoće	Visokorizične trudnoće
Prije koncepcije i I trimestar	600 µg DFE* aktivnog folata dnevno	1-4 mg folne kiseline dnevno, 3 mjeseca prije koncepcije i u 1 trimestru
II i III trimestar	600 µg DFE* aktivnog folata dnevno	Nastavak 1-4 mg folne kiseline ili 600 µg DFE* aktivnog folata dnevno (ovisno o anamnezi)
Vitamin B12	Prije koncepcije 2,6-4,5 mcg dnevno	U trudnoći 2,6-4,5 mcg dnevno
DHA	200 mg DHA + uobičajene potrebe odraslih (250 mg EPA+DHA dnevno)	
Željezo	16-20 mg elementarnog željeza dnevno	
Vitamin D	400 - 600 IJ dnevno	

*DFE– dietary folate equivalent (600 µg DFE ~ 400 µg folne kiseline uzete na tašte)



LITERATURA

- ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 197-8
- Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56: 511-9
- Bailey LB. New standard for dietary folate intake in pregnant women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 71: 1304S-1307S
- Blatter J, Han YY, Forno E, et al. Folate and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 12-7.
- Bouillon R. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Front Horm Res* 2018; 50: 72-88
- Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC. International society for the study of fatty acids and lipids, ISSFAL. Alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2009, 80: 85-91
- Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97: 808-15.
- Chatzi L, Papadopoulou E, Koutra K, et al. Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother-child cohort 'Rhea' study in Crete, Greece. *Public Health Nutr* 2012; 15:1728-36.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. *MMWR* 1998; 47 (No. RR-3)
- Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012; 160:1027-33
- Cooper M, Greene-Finestone L, Lowell H, Levesque J, Robinson S. Iron sufficiency of Canadians. *Health Rep*. 2012; 23:41-8
- Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015; 55: 2799-806
- EFSA Technical report. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. Septembar 2019, pristupljeno 20. juna 2021, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
- EUMOFA <https://www.eumofa.eu/>
- Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48-54.
- Galić S. Značenje polimorfizma C677T gena za 5,10-metilentetrahidrofolat reduktazu u patogenezi poremećaja razvoja neuralne cijevi u populaciji Hrvatske (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005.
- Goetzl LM, 2021. Folic acid supplementation in pregnancy. U *Post TW* (urednik): *UpToDate*. *UpToDate*, pristupljeno 20. juna 2021, <https://www.uptodate.com/contents/folic-acid-supplementation-in-pregnancy>



- Global Organisation for EPA and DHA and International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. GOED Recommendations for DHA and EPA. Pristupljeno 20. juna 2020. www.issfal.org/goed-recommendations-for-epa-dha
- Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *J Nutr.* 2003;133:1272-80.
- Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 31: S213-53
- Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014; 349:g5226. IOM (Institute of Medicine) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. U The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health; Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (urednici). Washington, DC: National Academies Press (2011) p. 1-1115
- Juras K, Fumić K, Ižaković S, Pušeljčić S, Čulić V, Galić S, et al. Manjak vitamina B12 u djece – podcijenjena opasnost u svjetlu novih spoznaja. *Liječ Vjesn.* 2011;133:39-50. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology.* 2019; 11: 269-74. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD000032
- Krishnaveni GV, Veena SR, Karat SC, et al. Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children. *Diabetologia.* 2014; 57: 110-21.
- Marangoni F, Cetin I, Verduci E, et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients* 2016; 8: 629. Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 550.
- Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD003402.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 429 e1-9. Nutrition Working Group; O'Connor DL, Blake J, Bell R, et al. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016; 38: 508-554
- Oken E, 2020. Fish consumption and marine omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy. U Post TW (urednik): UpToDate. *UpToDate*, pristupljeno 20. juna 2021, <https://www.uptodate.com/contents/fish-consumption-and-marine-omega-3-fatty-acid-supplementation-in-pregnancy>
- Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7(7): CD008873
- Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10(10): CD013446
- Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J, UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188:819-830.
- Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda, Službeni glasnik RS 07/2017



- Radman I, Vodanović M, Mandac Rogulj I, Roganović J, Petranović D, Valković T, i sur. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. Liječnički vjesnik [Internet]. 2019. [pristupljeno 23.04.2022.];141(1-2):1-13. doi: 10.26800/LV-141-1-2-1).
- RANZOG 2019. Vitamin and Mineral Supplementation and Pregnancy. Pristupljeno 20. juna 2021, [https://ranzcoq.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-\(C-Ob-25\).pdf?ext=.pdf](https://ranzcoq.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-(C-Ob-25).pdf?ext=.pdf)
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Zdravstvena zaštita žena u toku trudnoće. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd, SLD, 2005
- Rogne T, Tielemans MJ, Foong-Fong Chong M, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol.* 2017; 185: 212-23
- Rush D, Stein Z, Susser M. A randomized controlled trial of prenatal nutritional supplementation in New York City. *Pediatrics.* 1980; 65: 683-97.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014; 39: 322-50
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013; 368: 149-60.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013; 1: e16-25
- Strohle A, Richter M, González-Gross M, et al. The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B 12: Prevention of Deficiency and Beyond. *Mol Nutr Food Res.* 2019; 63: e1801178
- Tunçalp O, Rogers LM, Lawrie TA, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health.* 2020; 5: e003375.
- Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 years of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 878-87.
- Veeranki SP, Gebretsadik T, Dorris SL, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy and infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 938-46.
- Vitale K, Sović S, Milić M, Balorda Lj, Todorović G, Uhoda B. Folna kiselina – što znaju i koliko ju koriste roditelje u Zadarskoj županiji. *Med Jad.* 2011;41:95-103.
- Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječnički vjesnik [Internet]. 2016 [pristupljeno 24.04.2022.];138(5-6).
- Yang Y, Cai Z, Zhang J. Association between maternal folate status and gestational diabetes mellitus. *Food Sci Nutr.* 2021; 9: 2042-52.



Udruga/Udruženje za perinatalnu medicinu u Bosni i Hercegovini

Tekst Preporuka potpisuju prof. dr. sc. Vajdana Tomić, prof. dr. sc. Vesna Ećim Zlojutro, doc. dr. sc. Igor Hudić, Bojana Popović, dr. med., Nikolina Penava, dr. med.

Recenzenti: prof. dr. sc. Senad Mehmedbašić, doc. dr. sci. Edin Međedović, doc. dr. sc. Enida Nevačinović