



Udruga/Udruženje za perinatalnu medicinu u Bosni i Hercegovini
Удруга/Удружење за перинаталну медицину у Босни и Херцеговини

Препоруке за СУПЛЕМЕНТАЦИЈУ У ТРУДНОЋИ Удруге/Удружења за перинаталну медицину у БИХ (УПМ у БиХ)

Трудноћа је период интензивног феталног раста и развоја, као и значајних физиолошких промјена организма мајке. Адекватан унос микро- и макронутријената од изузетног је значаја за подршку овим процесима.

Микронутријенти, као што су витамини и минерали, су супстанце неопходне у малим количинама за извршавање различитих физиолошких функција и одржавање хомеостазе организма. Током трудноће повећана је потреба за микронутријентима, више у односу на повећане захтјеве за макронутријентима, а њихов неадекватан унос може имати значајне посљедице за мајку и плод (Marangoni, 2016). Неодговарајући унос нутријената може довести до појаве појединих конгениталних анормалија, повећаног ризика за поједине компликације трудноће, као и трајних промјена феталног метаболизма које могу допринијети повишеном ризику од различитих болести у дјетињству и одраслом добу. Према Баркеровој развојној хипотези, фетално окружење може изазвати епигенетске промјене, с посљедичном измијењеном експресијом гена, на тај начин утјечући на појаву различитих болести касније у животу (Barker, 2013). Стога су неопходни евалуација, праћење и корекција исхране будућих мајки, прије и током трудноће.

Свјетска здравствена организација (СЗО), амерички Институт за медицину (Institute of Medicine-IOM), Европска агенција за сигурност хране (European Food Safety Agency – EFSA), као и бројне респектабилне професионалне асоцијације дале су препоруке које се односе на исхрану прије и током трудноће, као и у раздобљу дојења.

Током посљедњих деценија став великог броја професионалних удружења се модификовао, што намеће потребу за доношењем савремених националних препорука за исхрану у трудноћи, и примјену појединих микро- и макронутријената. Додатно, епидемиолошки подаци везани за навике у исхрани популације жена у репродуктивном добу у Републици Босни и Херцеговини, као и истраживања везана за евентуалне постојеће недостатке појединих микронутријената недостају, те се и препоруке ослањају већином на већ постојеће смјернице европских и свјетских удружења и институција.

Фолна киселина

Фолна киселина, или витамин Б9, један је од есенцијалних микронутријената. Као кофактор значајна је у хемијским реакцијама које укључују трансфер једног угљениковог атома (метил, формил и хидроксиметил групе). Има важну улогу у синтези и метилацији ДНК и метаболизму бројних аминокиселина.

У истраживањима на почетку деведесетих година недвосмислено је доказан значај примјене фолне киселине прекоцепцијски и током првих недјеља трудноће за спрјечавање настанка дефеката неуралне цијеви, што се сматра једним од најважнијих јавноздравствених открића краја 20. вијека (Rush 1980, Kramer 2003). Дефекти



неуралне цијеви обухватају групу конгениталних анормалија међу којима су најчешће спина бифида и аненцефалус. Додатно, примјена фолне киселине повезана је са смањеним ризиком од настанка тзв. „других“ фолатима зависних анормалија – неких конгениталних срчаних грешака, анормалија уринарног тракта и екстремитета и оро-фацијалним расцјепима (O’Connor 2016).

Фолна киселина не синтетише се у људском организму, и представља есенцијални микронутријент, тј. мора се унијети у организам храном или суплементима. Фолати су природни облик фолне киселине, који се налази у храни. Значајни извори фолата у исхрани су зелено лиснато поврће (шпинат, кељ, зелена салата),прокулица, цитруси, махунарке, јаја, говеђа јетра. Концентрација фолата у појединим намирницама варира и зависи од њихове евентуалне термичке обраде, те је и њихова биорасположивост варијабилна и по правилу нижа у односу на синтетски облик фолата, који се налази у бројним суплементима и мултивитаминским препаратима.

Намирница	mcg DFE / сервирање	% RDI
Говеђа јетра, 100 г	215	54
Кухани шпинат, ½ шоље	131	33
Бијели грах, кувани, ½ шоље	105	26
Бијела рижа, кувана, ½ шоље	90	22
Шпароге, куване, 4 комада	89	22
Прокулице, смрзнуте, куване, ½ шоље	78	20
Салата, 1 шоља	64	16
Авокадо, ½ шоље	59	15
Шпинат, сирови 1 шоља	58	15
Брокули, цвјетови, смрзнута, кувана, ½ шоље	52	13

* **DFE** –Dietary Folate Equivalent

RDI – recommended daily intake – препорућени дневни унос

Дозе фолата и фолне киселине изражавају се у микрограмима. Имајући у виду различиту биорасположивост фолата из хране и фолне киселине присутне у суплементима, амерички Институт за медицину (ИОМ) је 1998. године увео појам дијететског еквивалента фолата (Dietary Folate Equivalent – ДФЕ).Један микрограм ДФЕ одговара једном микрограму фолата који се налазе у храни и 0,6мцг фолне киселине у суплементима, узетих с храном, односно 0,5 мцг фолне киселине узете наташте. Другим ријечима, један микрограм фолата из хране еквивалентан је једном микрограму ДФЕ, док је један микрограм фолне киселине једнак 1,67 мцг ДФЕ.

Активни облик фолне киселине је Л-5-метилтетрахидрофолат.И фолат и фолна киселина пролазе кроз једну, односно три реакције активације (редукције) како би се претвориле у активни облик. Приликом трансформације фолне киселине у



дихидрофолат, што представља први корак метаболичке активације, у организму заостаје извјесна количина неметаболизоване фолне киселине. Завршни корак редукције и активације и фолата и фолне киселине одвија се под каталитичким дјеловањем ензима метилен-тетрахидрофолат-редуктазе (MTHFR). Генетски полиморфизам гена који кодира овај ензим, мутација 677 Ц→Т доводи до његове смањене каталитичке способности. Доказано је, међутим, да суплементација фолном киселином у дози од 400 $\mu\text{g}/\text{дан}$, која се уобичајено налази у суплементима, доводи до успостављања адекватне концентрације фолата у серуму и еритроцитима након 7 недјеља примјене, иако је концентрација нижа код пацијенткица с генетским полиморфизмом и у хомо- и у хетерозиготном стању (Guinotte 2003).

Суплементација фолне киселине носи теоретски ризик од маскирања дефицита витамина Б12, због чега је важно искључити дефицит овог витамина код пацијенткиња с мегалобластичном анемијом прије започињања примјене фолне киселине. Стога је, како би се смањило ризик од иререверзибилних неуролошких компликација услијед потенцијалног непрепознатог недостатка витамина Б12, амерички Институт за медицину дефинирао је 1998. године максималну препоручену дневну дозу од 1 мг фолне киселине у суплементима. Додатно, данас се препоручује узимање витамина Б12 у мултивитаминским пренаталним препаратима, заједно с фолном киселином (О'Сонног 2016, Goetzl 2021).

Посљедњих деценија постоје истраживања у којима се говори о потенцијалним ризицима примјене високих доза фолне киселине преко концепцијски и тијekom трудноће. Због важне улоге фолне киселине у метилацији ДНК, постоји бојазан од настанка феталних епигенетских промјена с далекосежним посљедицама, посебно у смислу развијања одређених имунофенотипова с повећаним ризиком развоја атопијских болести у дјетињству. Епидемиолошке студије, међутим, не дају конзистентне податке о повезаности промјена високих доза фолне киселине тијekom трудноће или високе концентрације фолата мајке с атопијским болестима у дјетињству (Blatter 2013, Veernaki 2014). Резултати истраживања у којима се повезује примјена високих доза фолне киселине током трудноће са слабијим неурокогнитивним развојем дјете нису једнозначни (Chatzi 2012, Valera-Gran 2017). Поједини подаци из литературе говоре у прилог повезаности појаве гестацијског дијабетеса и гојазности код дјете мајки које су у трудноћи узимале дозе фолне киселине више од препоручених максималних дневних доза (Krishnaveni 2014, Yang 2021). Због свега наведеног, осим у случајевима када постоји повишен ризик од ниских концентрација фолне киселине и настанка дефеката неуралне цијеве, не савјетује се суплементација фолном киселином у дози већој од 1 мг дневно.

Одређени број националних медицинских тијела и међународних здравствених организација савјетује суплементацију фолне киселине једном дневно за све жене репродуктивне доби, а не само за оне које желе затрудњети, имајући у виду да је велики постотак трудноћа непланиран, а да је критично раздобље развоја неуралне цијеве плода рано прво тромјесечје, неријетко прије утврђивања трудноће код значајног броја пацијенткиња (Goetzl 2021). Према савременим препорукама, универзална суплементација фолне киселине у циљу превенције дефеката неуралне цијеве потребна најмање 4, а идеално 12 седмица прије концепције; суплементација се наставља током раздобља органогенезе, у првом тромјесечју, али и касније, када је



фолна киселина неопходна за правилан раст и развој плода, као и за покривање повећаних потреба мајчиног организма.

Поједине популације пацијенткиња имају повећани ризик снижених концентрација фолата и настанка дефеката неуралне цијеви и других о фолатима зависних конгениталних анормалија, те се код њих савјетује давање већих доза фолне киселине. У највећем ризику за настанак дефеката неуралне цијеви су пацијенткиње које већ имају дијете рођено с дефектом неуралне цијеви (оне или партнер), односно гдје анормалија постоји код пацијенткиње или партнера. Умјерен ризик постоји:

- када је позитивна лична анамнеза за друге о фолатима зависне анормалије код пацијенткиње или партнера (неке конгениталне срчане грешке, анормалије уринарног тракта и екстремитета, оро-фацијални расцјепи) код пацијентице или партнера;
- када је позитивна породична анамнеза за дефекте неуралне цијеви (када пацијент или партнер имају рођака у другом или трећем колјену с дефектом неуралне цијеви);
- код примјене појединих лијекова који смањују концентрацију фолата, дјелују директно инхибиторно или интерферирају с њиховим метаболизмом попут антиепилептика (валпроат, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал), метформина, метотрексата, сулфасалазин-триметоприма;
- код претилих жена и пацијенткиња с преегзистирајућим дијабетесом тип 1 или 2;
- стања у којима постоји малапсорпција цријева (целијакија, упалне болести цријева, претходне хируршке интервенције, хронична бубрежна инсуфицијенција, инсуфицијенција јетре, алкохолизам и сл).

Препоруке за суплементацију фолне киселине

Складно препорукама Европске агенције за сигурност хране (ЕФСА), америчког Института за медицину (ИОМ) и Свјетске здравствене организације (СЗО) (ЕФСА 2019, Bailey 2000, Тунцалп 2020), савјетује се примјена фолне киселине у дози од 600 μ г ДФЕ дневно, најмање 12 недјеља прије концепције и 600 μ г ДФЕ дневно током цијелог раздобља трудноће и дојења (најмање 4-6 недјеља постпартално). Код постојања повишеног ризика за настанак дефеката неуралне цијеви или других о фолатима овисних малформација, односно када постоји ризик од снижене концентрације фолата, савјетује се примјена 1-4 мг фолне киселине дневно 12 недјеља прије концепције и током првом триместра, те зависно о анамнези труднице наставити исту дозу или 600 μ г ДФЕ дневно до краја трудноће и током раздобља бабиња и дојења.



ПРЕКОНЦЕПЦИЈСКИ	НИСКОРИЗИЧНА ТРУДНОЋА I i II триместар	ВИСОКОРИЗИЧНА ТРУДНОЋА I i II триместар	ФАКТОРИ РИЗИКА
<p>Пацијенткиње с ниским ризиком- 600 µg DFE* активног фолата дневно, уз витамин Б12, 4-12 недјеља прије планиране трудноће Пацијенткиње с повишеним ризиком- 1-4 мг фолне киселине уз витамин Б12, 12 недјеља прије планиране трудноће</p>	<p>600 µg DFE* активног фолата дневно, уз витамин Б12 током цијеле трудноће и 6 недјеља након порођаја и периода дојења</p>	<p>1-4 mg фолне киселине или 600 µg DFE* активног фолата дневно, уз витамин Б12, у другом и трећем триместру и у периоду дојења</p>	<p>Претходна трудноћа са НТД Позитивна лична и породична анамнеза за НТД Pozitivna lična anamneza za druge фолат-зависне аномалије Дијабетес тип 1 или 2. Пријмена лијекова који смањују концентрацију фолата</p>

*DFE– dietary folate equivalent (600µg DFE ~ 400 mcg фолне киселине узете наташте)

*NTD- neural tube defect

Витамин Б12

Витамин Б12, или кобаламин је хидросолубилан витамин, који се у већим количинама налази у месу, млијечним производима и риби. За његову апсорпцију у терминалном илеуму неопходно је присуство тзв. *интринзичког* фактора кога излучују паријеталне ћелије желуца. Витамин Б12 је јако значајан за синтезу ДНК, нормално функционисање нервног система и производњу еритроцита. Овај витамин је кофактор у три важне хемијске реакције у организму – конверзија хомоцистеина у метионин, 5-метилтетрахидрофолата у тетрахидрофолат и конверзија метилмалоничне киселине и коензим А (Hunt 2014, Stabler 2013).



У јетри постоји значајна количина причува витамина Б12, па се клинички дефицит витамина Б12 може појавити и до 10 година након почетка недостатка. Недостатак витамина Б12 утиче на бројне органе и органске системе, а симптоми варирају од лакшег облика благог умора, до озбиљних иререверзибилних неуролошких посљедица. Честа је супресија коштане сржи, а може обухватити све ћелијске линије иако се најчешће сусреће мегалобластична анемија. Хиперпигментација коже, упала језика и неплодност су познате посљедице недостатка витамина Б12. Неуролошкі симптоми недостатка овог витамина посљедица су прогресивне демјелинизације те укључују периферну неуропатију, арефлексију и губитак проприоцепције. Стања налик деменцији и психотичне епизоде се такође описују у случајевима озбиљнијег и хроничног недостатка витамина Б12.

Наводи се да је код трудница недостатак витамина Б12 риједак. Међутим, у истраживањима се показало да чак 20% трудница има ниске концентрације кобаламина у плазми. У једној студији уочено је да концентрација кобаламина нижа од 185 пмол/Л тијekom трудноће повећава ризик од развоја поремећаја неуралне цијеве у дјетета (Jurac, 2011). У хрватској популацији је Галић С. у своме магистарском раду показао да је мањак витамина Б12 код мајки које су родиле дјецу с расцјепом неуралне цијеве ризични чинилац за рађање дјете с том аномалијом. Због наведених разлога постоје препоруке да се мајкама измјери концентрација витамина Б12 прије планирања трудноће и да се покуша концентрација прије зачећа држати изнад 221 пмол/Л (Галић, 2005)

Повећан ризик од недостатка витамина Б12 постоји у трудница с аутоимуним гастритисом, претходном гастректомијом или баријатријском хирургијом, упалним болестима цријева, целијакијом или другим стањима с малапсорпцијом, те у оних на стриктно веганској или вегетаријанској дијети тијekom трудноће, као и у трудница које дуже вријеме употребљавају инхибиторе протонске пумпе или лијекове из скупине бигванида (Stabler 2013).

Посљедице недостатка витамина Б12 по плод могу бити мања тјелесна маса на рођењу, слабији развој мозга, развојна регресија (уколико се дефицит манифестује током првих 6 мјесеци у искључиво дојене дјете), хипотонија, проблеми с храњењем, летаргија, тремор, иритабилност и кома (Stabler 2013). Објављена истраживања показују да недостатак овог витамина повећава ризик ниске порођајне масе за 15% и ризик пријевременог порођаја за 21% (Rogner 2017).

Препоруке за суплементацију витамина Б12

Према препорукама Европске асоцијације за сигурност хране (ЕФСА) препоручена је суплементација витамина Б12 у дози од 4,5 μg дневно током трудноће и 5 μg дневно током дојења (ЕФСА 2019, Стрoхле 2019). Нешто ниже дозе савјетује Свјетска федерација гинеколога и опстетричара (ФИГО) и Аустралско удружење за гинекологију и опстетрицију – 2,6 μg дневно током трудноће и 2,8 μg дневно током дојења (Hanson 2015, RANZOG 2019).

Препорука Удруге/Удружења за перинаталну медицину у БИХ подразумијева суплементацију витамина Б12 у дози од **2,6 μg до 4,5 μg дневно**, најмање **12** недјеља прије концепције и током трудноће и дојења.



Жељезо

Жељезо је као минерал саставни дио хемоглобина, миоглобина и бројних ензима. Његова основна улога је транспорт кисеоника у ткива. Неопходан је како за развој плода и постељице, тако и за повећање укупног броја еритроцита мајке.

Месо, риба, махунарке и зелено лиснато поврће представљају намирнице богате жељезом. Разликују се двије форме жељеза у исхрани – хем и не-хем жељезо. Свеукупно жељезо у намирницама биљног је поријекла и око 60% жељеза у намирницама животињског поријекла је не-хем жељезо (преосталих 40% у храни животињског поријекла је хем-жељезо), чија је апсорпција и биорасположивост мања у поређењу са хем-жељезом (2-13% према 25%). Витамин Ц поспјешује апсорпцију не-хем жељеза, док је полифеноли (присутни у чају и кафи) смањују.

Током трудноће потребе за жељезом се значајно повећавају и износе 22-27 мг/дневно, у поређењу са 15-18 мг/дневно колико је потребно негравидним женама генеративне доби (Соорег 2012). Процјењује се да глобално потребе за жељезом расту с гестацијском доби за 38% уз значајне регионалне разлике које у развијеним земљама износе до 25%, а у централној и западној Африци чак 58% (Stevans 2013). Око 600 мг елементарног жељеза потребно је за трудницу, 250 – 300 мг за фетус. Велики број жена неће успјети унијети наведену количину жељеза само храном.

Преваленција анемије у жена репродуктивне доби износи глобално око 30%: 22% у централној и источној Европи, и до 50% у неразвијеним земљама. Постотак малокрвности у трудноћи се повећава с гестацијском доби и порастом потреба за жељезом.

Симптоми анемије у трудноћи су умор, малаксалост, палпитације, диспнеја. Анемија у трудноћи повезана је с повишеним ризиком од пријевременог порођаја, вишим морталитетом мајке и дјетета те чешћим инфекцијама. Труднице с недостатком жељеза имају два пута већи ризик пријевременог порођаја, те три пута већу учесталост застоја у расту плода и рођења новорођенчета мале тјелесне масе, а већа је и учесталост прееклампсије, абрупције постељице, царског реза, примјене трансфузија, постпарталног крварења и лошијег зарастања рана. Додатно, студије на животињским моделима указују да недостатак жељеза у вријеме појединих фаза развоја мозга могу резултовати промјенама у можданом метаболизму, неуротрансмисији, епигенетици и мијелинизацији, који перзистирају током развоја. Потребне мозга за жељезом значајно се повећавају у феталном, неонаталном раздобљу као и касније у дјетињству, те недостатак жељеза може резултовати неповољним учинцима на мијелинизацију, синтезу неуротрансмитера и мождано програмирање. У истраживањима је доказано да су значајно снижене концентрације феритина код мајке повезане с анемијом код новорођенчади која се доводи у везу са значајним повећањем учесталости когнитивних и бихевиоралних поремећаја (Congdon 2012, Drukker 2015, Juul 2019).

Сидеропенична анемија (СА) најчешћа је у трудноћи. Скандинавске студије показале су да око 40% жена има снижен ниво жељеза и/или феритина прије трудноће, што може довести до СА током и након трудноће. Виши ризик од анемије у трудноћи имају жене с претходном анамнезом СА, упалном болести цријева или синдромом малапсорпције, близаначком трудноћом, млађе од 20 година и оне с новом трудноћом унутар године дана након порођаја.



Према триместрима трудноће, параметри за дефиницију анемије јесу ови: $Hb < 110 \text{ г/Л}$ у првом и трећем тромјесечју, $Hb < 105 \text{ г/Л}$ у другом тромјесечју, $Hb < 100 \text{ г/Л}$ постпартално.

Потребно је утврдити узроке анемије (мањак жељеза, витамина B12, фолне киселине, губитак крви, хроничне и малигне болести). Свим трудницама треба направити комплетну крвну слику, налазе Фе, ТИБЦ, феритина, а ако није доказана СА, обраду треба допунити (витамин B12 и фолна киселина) те искључити хемоглобинопатију. Вриједност феритина $< 15 \text{ }\mu\text{г/Л}$ кључан је параметар за недостатак жељеза. Ако је иницијални пробир за СА уредан (око 12. недјеља трудноће), контролну обраду треба поновити у 28. недјељи трудноће.

При нивоу хемоглобина прије 12. недјеље трудноће $< 110 \text{ г/Л}$, односно $< 105 \text{ г/Л}$ након 12. недјеље потребно је провести лијечење пероралним препаратима жељеза. Постпартална анемија код $Hb < 100 \text{ г/Л}$ захтјева примјену пероралног препарата жељеза током најмање 3 мјесеца, а одговор се процјењује након мјесец дана лијечења.

Код доказане СА дневна доза елементарног жељеза јесте 100 до 200 мг. Студије су показале да се нежелјени ефекти суплементације жељеза смањују у случају ординирања нижих доза (40-80 мг) на дан (Pavord 2020).

Жељезова сукроза и жељезов глуконат имају FDA-ину категорију ризика Б у трудноћи, док се високодозно жељезо (жељезова карбоксималтоза и жељезов изомалтозид) не препоручује у првом тромјесечју трудноће (Radman, 2019).

Препоруке за суплементацију жељеза

Према препорукама Свјетске здравствене организације (СЗО) савјетује се да жене током трудноће узимају 30-60 мг елементарног жељеза дневно (Tupcalp 2020); амерички Центар за контролу болести (ЦДЦ) препоручује суплементацију од 30 мг елементарног жељеза дневно од првог тромјесечја трудноће (ЦДЦ 1998). Канадско удружење гинеколога и опстетричара препоручује суплементацију жељеза у дози од 16-20 мг дневно, а Европска агенција за сигурност хране (ЕФСА) савјетује примјену 16 мг елементарног жељеза дневно (O'Connor 2016, ЕФСА 2019).

Препорука Удруге/Удружења за перинаталну медицину у БИХ за суплементацију жељеза у трудноћи је примјена **16-20 мг елементарног жељеза дневно** током трудноће; наведена доза односи се на суплементацију жељеза, у клинички и биохемијски јасној анемији примјењују се терапијске дозе жељеза.

Докозахексаеноична киселина (ДХА)

Докозахексаеноична киселина (ДХА), полинезасићена дуголанчана масна киселина, важна је компонента фосфолипида битних елемената ћелијских мембрана неурона и штапића мрежњаче ока. Заједно с еикозапентаеноичном киселином (ЕПА) и алфа-линолеинском киселином (АЛА) припада тзв. омега-3 масним киселинама (n-3 масне киселине дугог ланца).



Људски организам посједује ензиме неопходне за синтезу ДХА и ЕПА из њиховог прекурсора, есенцијалне алфа-линолеинске киселине (АЛА). Међутим, конверзија АЛА у ЕПА и ДХА је изразито варијабилна и недовољна да осигура адекватне концентрације омега-3 масних киселина у ткивима те се и ове масне киселине сматрају есенцијалнима и неопходно је унијети их путем хране и суплемената (Brenna 2009).

ДХА и ЕПА се у високим концентрацијама налазе у масним рибама хладних мора (лосос, скуша, харинга, туна, сардина) због чега код жена које ријетко конзумирају рибу постоји ризик недостатка ових масних киселина. Дневне потребе просјечне одрасле особе за ДХА и ЕПА износе 250 мг (ЕФСА 2019), што је еквивалент 1-2 порције рибе и морских производа богатих овим аминокиселинама седмично (350-400 г седмично). Према подацима Опсерваторије за производе рибарства и аквакултуре Европске уније из 2013. године, иако не постоје подаци о потрошњи појединачних врста, просјечна употреба рибе у исхрани у Босни и Херцеговини на годишњем нивоу је око 4 пута мања у односу на количину потребну за адекватан унос омега-3 масних киселина (ЕУМОФА, 2013).

Хрватска агенција за храну (ХАХ) у свом истраживању је доказала да жене једу мање рибе од мушкараца, те да је, без обзира о којој се регији Хрватске ради, конзумација рибе свугдје једнако ниска. Гледајући земље ЕУ, Хрватска се налази на 3. мјесту по најмањем уносу рибе по становнику (мањи унос рибе имају Мађарска и Холандија). Извјешће Европске комисије из 2013./2015. године наводи врло низак унос рибе у Хрватској са свега 5,86 грама рибе на дан по глави становника (око 41 грам седмично, односно 2,13 кг годишње) што је мање од једанаестине (1/11) препоручене количине (24 кг/година) (ХАХ, 2017).

Додатни опрез код исхране рибом која је богата омега-3 масним киселинама потребан је због повишених концентрација живе у појединим врстама рибе (сабљарка, ајкула, краљевска скуша). Суплементи ДХА који се примјењују у трудноћи синтетишу се из рибљег уља или морских алги, и сматрају се сигурним и нешкодљивим. Америчка агенција за сигурност хране препоручује да у општој популацији унос ДХА и ЕПА не прелази 3 г дневно, од чега је до 2 г унијето суплементима (Окен 2020).

Током трудноће, ДХА је неопходна за развој ока и нервног система фетуса. Уградња ДХА у фетални ЦНС (претежно сиву масу и ретиналне мембране) најинтензивнија је у трећем триместру, и наставља се у раном дјетињству, нарочито током прве двије године живота. Узимајући у обзир улогу ДХА и ЕПА у синтези антиинфламаторних медијатора еикозаноида и докозаноида важних за међућелијску комуникацију, експресију гена и цитокина, претпоставља се да одговарајући унос ових омега-3 масних киселина током трудноће може смањити ризик компликација у трудноћи које су повезане с упалним одговором (пријевремени порођај и прееклампсија) као и с појединим епигенетским промјенама које могу резултовати појавом алергијских и атопијских болести код дјетце (Carlson 2013).

Према ажурираном системском прегледу литературе Cochrane базе података из 2018. године, примјена омега-3 масних киселина дугог ланца током трудноће, у облику хране или суплемената, смањује ризик од пријевременог порођаја прије 37. недјеље гестације за 11%, а прије 34. недјеље за 42%. Иста студија указује на могући смањен ризик од неонаталне смрти, потребе за пријемом у јединицу неонаталне интензивне његе као и броја новорођенчади мале породне масе. Велико мултицентрично рандомизовано испитивање у Аустралији показало је да суплементација омега-3 масних



киселина у трудноћи има тренд смањења пријевременог порођаја иза 34. недеље (Makrides M 2019). Такође, примјена омега-3 масних киселина дугог ланца у трудноћи може смањити ризик прееклампсије за 16% (Middleton 2018).

Препоруке за суплементацију ДХА

Према Европској агенцији за сигурност хране, трудницама и дојиљама се савјетује суплементација ДХА у дози од 100-200 мг дневно, додатно на препоручен дневни унос за просјечну одраслу особу од 250 мг ДХА и ЕПА дневно (ЕФСА 2019). Ставови различитих свјетских и европских удружења по питању суплементације ДХА нису сасвим усуглашени; већина се слаже у оцјени да је током трудноће неопходан унос рибе богате омега-3 масним киселинама или суплементација ДХА и ЕПА у дозама од 200-600 мг дневно, или до 20 мг/кг дневно (GOED 2014).

Препорука Удруге/Удружења за перинаталну медицину у БИХ за суплементацију ДХА у трудноћи је примјена **200 мг ДХА**, као додаток на препоручени дневни унос ДХА и ЕПА за одрасле особе од **250 мг**.

Витамин Д

Витамин Д или калциферол је липосолубилни витамин чија је главна улога у организму регулација хомеостазе калцијума и фосфора. Разликују се два облика витамина Д: ергокалциферол (витамин Д₂) који се синтетише у биљкама под утицајем ултравиолетног (УВ) зрачења из ергостерола и колекалциферол (витамин Д₃) који се синтетише из дехидроколестерола.

Витамин Д се налази у риби, рибљем уљу, јајима и појединим обогаћеним намирницама, прије свега млијечним производима. Главни извор у организму, међутим је његова синтеза у кожи из дехидроколестерола под утицајем УВ зрака. Сматра се да је излагање коже сунцу у трајању од 10-15 минута два пута седмично довољно да се осигурају адекватне количине витамина Д. Употреба крема за сунчање и загађени зрак смањују производњу витамина Д.

Активне форме витамина Д су 25(ОХ)Д₃ – хидроксиколекалциферол, који настаје хидроксилацијом у јетри и 1,25(ОХ) дихидроксиколекалциферол који се синтетише у бубрезима. Поред апсорпције калцијума и фосфора и нормалне минерализације и раста, витамин Д има улогу у регулацији ћелијске пролиферације и модулацији имуног одговора, због чега је потенцијално важан у настанку рака, алергијских и аутоимуних болести.

Поред метаболизма калцијума, витамин Д је у првом тромјесечју трудноће укључен у регулацију метаболизма цитокина и модулацију имуног система судјелујући на тај начин и у правилној имплантацији ембрија (Марангони 2016). Посљедице тешког недостатка витамина Д у трудноћи су поремећај сазријевања феталног коштаног система, конгенитални рахитис и пријеломи костију у новорођенчета (АЦОГ 2011). Нижа концентрација витамина Д у трудноћи се такође доводи у везу с повећаном инциденцијом прееклампсије, ниске порођајне масе новорођенчета, неонаталном



хипокалцемијом, слабијим постнаталним растом, фрагилношћу костију, повећаном инциденцијом аутоимуних и алергијских болести касније у дјетињству (Mulligan 2010).

Недостатак витамина Д доводи до остеомаластије и остеопорозе код одраслих рахитиса код дјеце. „Екстраскелетне манифестације“ хиповитаминозе Д подразумевају повећан ризик од аутоимуних и алергијских болести, малигних болести и метаболичког синдрома (Bouillon 2018).

Повећан ризик од недостатка витамина Д имају особе с тамном бојом коже, недовољном експозицијом УВ зракама, гојазне особе као и особе с болестима јетре или бубрега или са синдромом малапсорпције попут обољелих од Chronove болести, улцерозног колитиса, целијакије и цистичне фиброзе.

Преваленција трудница с дефицитом витамина Д у БиХ, Хрватској и Србији није истраживана. Према подацима из литературе, процјена је да око 20-50% трудница у свјетским размјерима има снижену концентрацију витамина Д у крви, док је у општој популацији то од 40 до 50% (Forres, 2011). Концентрација витамина Д код новорођенчета током првих 6-8 недјеља директно зависи о концентрацији витамина Д у крви мајке. Искључиво дојена дјеца такође су зависна о концентрацији витамина Д у мајчином млијеку, због чега је додатно важно истакнути значење суплементације овога витамина током трудноће и у раздобљу лактације (Mulligan 2010).

Код појединих ауторитета постоји бојазан од потенцијалне токсичности при уносу високих доза витамина Д. Егзогена хипервитаминоза Д настаје по правилу због прекомјерног уноса витамина Д путем суплемената. Ендогена хипервитаминоза Д може бити посљедица повећане продукције у појединим болестима (лимфоми, грануломатозне болести). Синтеза витамина Д у кожи је регулисана механизмима негативне повратне спреге. Симптоми и знаци хипервитаминозе Д посљедица су хиперкалцемије, и обухватају (Marcinowska-Suchowierska 2018):

- неуролошке и психијатријске манифестације: конфузија, апатија, умор, депресија, психотичне епизоде и у екстремним случајевима ступор и кома;
- гастроинтестиналне манифестације: повраћање, бол у трбуху, анорексија, констипација, у појединим случајевима симптоми акутног панкреатитиса и пептичког улкуса;
- кардиоваскуларне манифестације: хипертензија и промјене у ЕКГу (скраћен QT интервал, SE елевација, брадиаритмије са блоком првог степена) и
- нефролошке манифестације: хиперкалциурија, полиурија, полидипсија, дехидрација, нефрокалциноза и у екстремним условима бубрежна инсуфицијенција.

Амерички Институт за медицину (ИОМ) је 2011. дефинисао препоручени дневни унос витамина Д на 600 ИЈ код одраслих особа. Истовремено, разматрана је горња граница препорученог дневног уноса витамина Д у односу на акутну токсичност, након краткотрајне примјене високих доза витамина (преко 10 000 ИЈ дневно) у односу на токсичност као посљедицу дуготрајне вишегодишње примјене витамина Д (преко 4000 ИЈ дневно). Стога је и горња граница препорученог дневног уноса витамина Д дефинисана на 4000 ИЈ (ИОМ 2011).

И труднице и дојиље, независно од узимања пренаталних витаминских припревака, а због повећаних потреба, имају повећан ризик од хиповитаминозе Д, те им је дневно



Udruga/Udruženje za perinatalnu medicinu u Bosni i Hercegovini
Удруга/Удружење за перинаталну медицину у Босни и Херцеговини

потребно давати 600 ИЈ ако не постоји ризик за развој хиповитаминозе Д (Вранешкић, 2016).

Према прегледу литературе Cochrane базе података, суплементација витамином Д у трудноћи вјероватно смањује ризик од прееклампсије, гестацијског дијабетеса и мале порођајне масе новорођенчета, те може смањити ризик појаве тешког постпарталног крварења (Palacios 2019 (1)). Друга Cochrane студија упоредила је различите начине и дозе суплементације витамином Д те је закључено да примјена дозе витамином Д у суплементима већа од 600 ИЈ осим могућег смањења ризика развоја гестацијског дијабетеса не утиче на ризике појаве других неповољних исхода (Palacios 2019 (2)).

Препоруке за суплементацију витамина Д

Већина свјетских и европских удружења препоручује суплементацију витамина Д у дози од 400-600 ИУ (ИОМ 2011, ЕФСА 2017, Спиро 2014).

Препорука Удруге/Удружења за перинаталну медицину у БИХ за суплементацију витамином Д у трудноћи и током дојења је од **400 ИЈ** до **600ИЈ** витамина Д дневно.



Udruga/Udruženje za perinatalnu medicinu u Bosni i Hercegovini
 Удруга/Удружење за перинаталну медицину у Босни и Херцеговини

ПРЕПОРУКЕ ЗА СУПЛЕМЕНТАЦИЈУ У ТРУДНОЋИ Удруге/Удружења за перинаталну медицину у БиХ

Микронутријент	Препоручена дневна доза	
Фолна киселина	Нискоризичне трудноће	Високоризичне трудноће
Прије концепције и I триместар	600 µg DFE* активног фолата дневно	1-4 mg фолне киселине дневно, 3 мјесеца прије концепције и у 1.триместру
II и III триместар	600 µg DFE* активног фолата дневно	Наставак 1-4 mg фолне киселине или 600 µg DFE* активног фолата дневно (зависно о анамнези)
Витамин Б12	Прије концепције 2,6-4,5 мсг дневно	У трудноћи 2,6-4,5 мсг дневно
DHA	200 mg DHA+ уобичајене потребе одраслих(250 mg EPA+DHA дневно)	
Жељезо	16-20 mg елементарног жељеза дневно	
Витамин Д	400- 600 ИЈ дневно	

*DFE– dietary folate equivalent (600 µg DFE ~ 400 µg фолне киселине узете на таште)



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;349g5226.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, Pušeljić 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.
- Marcinowska-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://ranzocg.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-\(C-Obs-25\).pdf?ext=.pdf](https://ranzocg.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-(C-Obs-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
 - Tuncalp 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
Удруга/Удружење за перинаталну медицину у Босни и Херцеговини

Текст Препорука потписују проф. др. сц. Вајдана Томић, проф. др. сц. Весна Ећим Злојутро, доц.др.сц. Игор Худић, Бојана Поповић, др. мед., Николина Пенава, др. мед.

Рецензенти: проф. др. сц. Сенад Мехмедбашић, доц. др. сци. Един Међедовић, доц. др. сц. Енида Невачиновић