Prehrambeni unos i status željeza, te incidencija anemije u trudnica

Banjari, Ines

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:353666

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

prehrambeno biotehnološki fakultet

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI



Sveučilište u Zagrebu

PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

Ines Banjari

PREHRAMBENI UNOS I STATUS ŽELJEZA, TE INCIDENCIJA ANEMIJE U TRUDNICA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2012.



University of Zagreb

FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY

Ines Banjari

DIETARY INTAKE AND IRON STATUS AND INCIDENCE OF ANAEMIA IN PREGNANCY

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2012.



Sveučilište u Zagrebu

PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

Ines Banjari

PREHRAMBENI UNOS I STATUS ŽELJEZA, TE INCIDENCIJA ANEMIJE U TRUDNICA

DOKTORSKI RAD

Mentori:
Dr. sc. Daniela Čačić Kenjerić, izv. prof.
Dr. sc. Irena Colić Barić, red. prof.

Zagreb, 2012.



University of Zagreb

FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY

Ines Banjari

DIETARY INTAKE AND IRON STATUS AND INCIDENCE OF ANAEMIA IN PREGNANCY

DOCTORAL THESIS

Supervisors:
Daniela Čačić Kenjerić, PhD, Associate Professor.
Irena Colić Barić, PhD, Full Professor

Zagreb, 2012.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu **Doktorski rad**
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni poslijediplomski studij Nutricionizam
UDK: 546.72:612.3:616.155.194:618.2(043.3)
Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija
Znanstvena grana: Nutricionizam

PREHRAMBENI UNOS I STATUS ŽELJEZA, TE INCIDENCIJA ANEMIJE U TRUDNICA

Ines Banjari, dipl. ing.

Rad je izrađen na Katedri za Prehranu, Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Sveučilišta u Osijeku
Mentori: dr. sc. Daniela Čačić Kenjerić, izv. prof. i dr. sc. Irena Colić Barić, red. prof.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju anemije i deficita željeza u populaciji trudnica s područja grada Osijeka, uz utvrđivanje razine promjene u statusu željeza u krvi trudnica tijekom gestacijskog perioda. K tome, cilj je bio utvrditi kakvoću prehrane trudnica, s posebnim naglaskom na unos željeza hranom i promatranje njegove bioraspoloživosti u hrani. Sekundarni cilj bio je utvrditi eventualne učinke anemije i deficita željeza prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije i kliničke prakse na ishod poroda i/ili trudnoće. Odabrano je randomizirano prospektivno longitudinalno obsevacijsko istraživanje, koje je obuhvatilo 222 uspješno okončane trudnoće. Kumulativna incidencija anemije (prema hemoglobinu) iznosi 26 % sa stopom incidencije od 0,301, te 31 % za deficit željeza sa stopom od 0,368. Prevalencija deficita željeza (prema hemoglobinu) u 1. tromjesečju iznosi 10,8 %, a u trećem 31,1 %, dok je prevalencija anemije 3,6 % u prvom, a 26,1 % u 3. tromjesečju. Deficit željeza je učestaliji od anemije. Prevalencija anemije i deficita željeza u 1. tromjesečju predstavlja blaži, a krajem gestacije poprima razmjere velikog javnozdravstvenog problema. Status željeza u krvi opada tijekom gestacijskog perioda ($p < 0,001$), čak i u slučaju uzimanja vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani. Promjenu u statusu željeza kroz gestaciju ginekolog može procijeniti pomoću neke od razvijenih predikcionih jednadžbi. Unatoč opće prihvaćenim stanovištima, istraživanje je pokazalo kako trudnoća nije povezana s boljom kakvoćom prehrane, što se očtuje kroz nizak energetski unos i unos bjelančevina. Unos željeza hranom raste tijekom gestacije ($p < 0,001$), no taj je unos nizak i ne zadovoljava preporuke ni u jednoj fazi gestacije. Uzimajući u obzir doprinos vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani, utvrđen je adekvatniji, ali još uvijek nezadovoljavajući unos željeza. Hrana biljnog podrijetla glavni je izvor željeza iz hrane uz doprinos ukupnom unosu željeza s više od 80 %, no niske je bioraspoloživosti. Potvrđen je trend porasta apsorpcije željeza kroz gestaciju (od 1,20 mg u prvom na 1,33 mg u 3. tromjesečju). Iako podaci o incidenciji anemije tijekom gestacijskog perioda ukazuju na veliki javnozdravstveni problem, nije utvrđena statistički značajna povezanosti anemije i deficita željeza s ishodom trudnoće i/ili poroda. Fiziološka prilagodba žene u trudnoći je u konačnici rezultirala povoljnim ishodom i po majku i po novorođenče. Istraživanjem su dobiveni reprezentativni podaci o prevalenciji anemije i deficitu željeza, te o kvaliteti prehrane trudnica što može imati i primjenu u obliku ciljanih intervencija u trudnica i izradi vodiča s ciljem prevencije deficita željeza i anemije ili nekih drugih poremećaja gestacije (prvenstveno gestoza).

Broj stranica: 119
Broj slika: 18
Broj tablica: 31
Broj literaturnih navoda: 236
Broj priloga: 7
Jezik izvornika: hrvatski
Ključne riječi: anemija, deficit željeza, trudnoća, prehrana, bioraspoloživost željeza, ishod poroda

Datum obrane: 15. studenog 2012.
Stručno povjerenstvo za obranu:

1. dr.sc. Vladimir Mrša, red. prof.
2. dr. sc. Milena Mandić, red. prof.
3. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić, izv. prof.

Rad je pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta u Zagrebu, Kačićeva 23., u Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, Hrvatske bratske zajednice bb. te na Sveučilištu u Zagrebu, Trg maršala Tita 14.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb **Doctoral thesis**
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Postgraduate study in Nutrition
UDK: 546.72:612.3:616.155.194:618.2(043.3)
Scientific Area: Biotechnical Sciences
Scientific Field: Food Technology
Scientific Branch: Nutrition

DIETARY INTAKE AND IRON STATUS AND INCIDENCE OF ANAEMIA IN PREGNANCY

Ines Banjari, BSc

Thesis performed at Subdepartment for Nutrition, Faculty of Food Technology Osijek, University of Osijek
Supervisors: Associate Professor Daniela Čačić Kenjerić, PhD; Full Professor Irena Colić Barić, PhD

The main goal was to determine the incidence of anaemia and iron deficiency in pregnant women from area of city Osijek, and to determine the level of change in iron blood status during gestation. Also, the aim was to determine nutrition quality of pregnant women, with an emphasis on iron intake from foods by observing its bioavailability. Secondary goal was to determine probable impacts that iron deficiency and anaemia, defined by either WHO or clinical criteria, have on pregnancy outcomes and delivery. Randomized prospective longitudinal observational study was chosen, encompassing overall 222 successfully ended pregnancies. Cumulative incidence of anaemia (based on haemoglobin) is 26% with the incidence rate of 0.301, and 31% for iron deficiency with the rate of 0.368. Prevalence of iron deficiency (based on haemoglobin) in the 1st trimester was 10.8%, and in the 3rd 31.1%, while the prevalence of anaemia in the 1st trimester was 3.6% and 26.1% in the 3rd. Iron deficiency is a more common disorder than anaemia. In terms of public health significance, prevalence of anaemia and iron deficiency in the 1st trimester presents a mild problem, but by the end of gestation reaches proportions of a severe public health problem. Iron blood status drops throughout gestation ($p < 0,001$), even when supplements are taken. By one of four developed prediction formulas, gynaecologist can estimate the iron blood status of a pregnant woman. Despite general thinking, research has shown that pregnancy is not related to better quality of nutrition, what's visible through low energy and protein intake. Nutritional intake of iron rises through gestation ($p < 0,001$), but is low and does not satisfy recommendations in any stage of gestation. If supplementation is considered, iron intake is more adequate, but still doesn't satisfy recommendations. Plant foods present the main source of iron contributing by more than 80% in overall nutritional iron intake, which has low bioavailability. The rising trend of iron absorption through gestation is confirmed (from 1.20 mg in the 1st to 1.33 mg in the 3rd trimester). Although results for anaemia incidence during gestation point out on a high public health problem, no statistical correlation was found between anaemia and iron deficiency and pregnancy/delivery outcomes. Physiologic adaptation during pregnancy eventually resulted in positive outcomes for both, mother and child. The research gives representative data regarding prevalence of anaemia and iron deficiency, and nutrition quality in pregnant women. This can be used in interventions targeting pregnant women and as a platform for the development of the guidelines for pregnant women aiming at the prevention of these disorders as well as other gestational disorders (i.e. gestosis).

Number of pages: 119
Number of figures: 18
Number of tables: 31
Number of references: 236
Number of supplements: 7
Original in: Croatian
Key words: anaemia, iron deficiency, pregnancy, nutrition, iron bioavailability, pregnancy outcome

Date of the thesis defense: 15th November 2012.
Reviewers:

1. Full Professor Vladimir Mrša, PhD
2. Full Professor Milena Mandić, PhD
3. Associate Professor Ines Panjkota Krbavčić, PhD

Thesis deposited in: Library of Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23., National and University Library, Hrvatske bratske zajednice bb. and University of Zagreb, Trg maršala Tita 14.

Fakultetsko vijeće Prehrambeno-biotehnološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu prihvatilo je temu ovog doktorskog rada pod naslovom „Prehrambeni unos i status željeza, te incidencija anemije u trudnica“ temeljem izvješća Povjerenstva za ocjenu teme i imenovanjem mentora na sjednici održanoj 29. ožujka 2012., a Senat Sveučilišta u Zagrebu donio je odluku o pokretanju postupka stjecanja doktora znanosti na sjednici održanoj 19. lipnja 2012. godine.

PREHRAMBENI UNOS I STATUS ŽELJEZA, TE INCIDENCIJA ANEMIJE U TRUDNICA

SAŽETAK

Deficit željeza i anemija uslijed nedostatka željeza, kao najčešći prehrambeni poremećaj i veliki javnozdravstveni problem diljem svijeta, predstavljaju rizični čimbenik u trudnoći. Deficit željeza je učestaliji od anemije što ukazuje na stupnjevito očitovanje ovog poremećaja. Homeostaza željeza u organizmu je vrlo delikatno regulirana i uvelike ovisi kako o zalihama željeza u organizmu tako i o prehrambenom unosu željeza. Unos željeza iz hrane je pod utjecajem brojnih čimbenika koji djeluju na njegovu bioraspoloživost pozitivno ili pak negativno. Trudnoća kao važan period u životu svake žene dodatno naglašava potrebu za adekvatnim unosom energije i nutrijenata potrebnih za normalan rast i razvoj fetusa, ističući se kao važan dio fetalnog programiranja. Potreba za željezom u trudnoći drastično raste i nesrazmjerna je s istovremenim porastom u potrebi za energijom. Upravo je to razlog zašto su trudnice jedna od rizičnih skupina, te zbog čega se uzimanje dodataka prehrani u trudnoći preporučuje. Ovo je posebice izraženo u nerazvijenim i zemljama u razvoju za koje su istraživanja pokazala kako očitovanje deficita željeza i anemije u trudnoći ima negativne učinke na ishod iste. To uključuje prijevremeni porod, porod djeteta male porođajne mase i porod carskim rezom, a može se očitovati i kroz kasniji rast i razvoj djece koja imaju povećanu tendenciju k deficitu željeza i anemiji.

Važnost prevencije u trudnica je naglašena i kroz Hrvatsku prehrambenu politiku, no precizni podaci o prevalenciji, incidenciji i kakvoći prehrane trudnica, posebice u smislu unosa željeza hranom nisu dostupni. Stoga su postavljeni primarni is ekundarni ciljevi ovog istraživanja. Primarni cilj bio je utvrditi incidenciju anemije i deficita željeza u populaciji trudnica s područja grada Osijeka, uz utvrđivanje razine promjene u statusu željeza u krvi trudnica tijekom gestacijskog perioda. K tome, cilj je bio utvrditi kakvoću prehrane trudnica, s posebnim naglaskom na unos željeza hranom i promatranje njegove bioraspoloživosti u hrani. Sekundarni cilj istraživanja bio je utvrditi eventualne učinke anemije i deficita željeza prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije i kliničke prakse na ishod poroda i/ili trudnoće.

Odabrano je randomizirano prospektivno longitudinalno obsevacijsko istraživanje, koje je obuhvatilo 222 uspješno okončane trudnoće. Prevalencija deficita željeza (prema hemoglobinu) u 1. tromjesečju iznosi 10,8 %, a u trećem 31,1 %, dok je prevalencija anemije 3,6 % u prvom, a 26,1 % u 3. tromjesečju. Deficit željeza je učestaliji od anemije. Prevalencija anemije i deficita željeza u 1. tromjesečju predstavlja blaži, a krajem gestacije

poprima razmjere velikog javno zdravstvenog problema. Kumulativna incidencija anemije (prema hemoglobinu) iznosi 26 % sa stopom incidencije od 0,301, te 31 % za deficit željeza sa stopom od 0,368. Status željeza opada kroz gestaciju, čak i u slučaju uzimanja dodataka prehrani, a moguće ga je procjeniti uporabom jedne od četiri razvijene predikcione jednadžbe.

Trudnoća nije povezana s boljom kakvoćom prehrane. Prehrambeni unos željeza je nizak i ne zadovoljava preporuke ni u jednoj fazi gestacije. Hrana biljnog podrijetla s više od 80 % doprinosi ukupnom prehrambenom unosu željeza, te je ono niske bioraspoloživosti. Količina apsorbiranog prehrambenog željeza je mala no potvrđen je trend porasta apsorpcije željeza kroz gestaciju (od 1,20 mg u prvom na 1,33 mg u 3. tromjesečju).

Iako podaci o incidenciji anemije tijekom gestacijskog perioda ukazuju na veliki javnozdravstveni problem, nije utvrđena statistički značajna povezanosti anemije i deficita željeza s ishodom trudnoće i/ili poroda. Fiziološka prilagodba žene u trudnoći je u konačnici rezultirala povoljnim ishodom i po majku i po novorođenče.

Istraživanjem su dobiveni reprezentativni podaci o prevalenciji anemije i deficitu željeza, te o kvaliteti prehrane trudnica što može imati i primjenu u obliku ciljanih intervencija u trudnica i izradi vodića s ciljem prevencije deficita željeza i anemije ili nekih drugih poremećaja gestacije (prvenstveno gestoza).

DIETARY INTAKE AND IRON STATUS AND INCIDENCE OF ANAEMIA IN PREGNANCY

SUMMARY

Iron deficiency and iron deficiency anaemia, as the most common nutritional deficiency in the world, present risk factor in pregnancy. Iron deficiency is more common than anaemia, implying progressive presentation of the disorder. Iron homeostasis in organism is very delicately regulated and greatly depends on iron body stores as well as on nutritional iron intake. Iron intake from foods is under the influence of numerous factors which affect its bioavailability positively or negatively. Pregnancy as an important period in every woman's life increases the need for adequate intake of energy and nutrients, presenting itself as an important factor in foetal programming. Physiologic need for iron during pregnancy drastically rises and it’s not in accordance to the simultaneous increase in energy need. Therefore pregnant women present one of the risk groups, and supplement use is highly recommended. Researches have shown that iron deficiency and iron deficiency anaemia have negative impacts on pregnancy outcomes, especially when considering undeveloped and developing countries. Negative impacts include preterm delivery, low birth weight, and caesarean delivery, and can be expressed through later child’s development with higher tendency towards iron deficiency and/or anaemia.

The importance of the iron deficiency and iron deficiency anaemia prevention in pregnant women is highlighted through Croatian Food and Nutrition Policy, but precise data regarding prevalence, incidence and nutrition quality among pregnant women, especially in terms of iron intake from foods are not available. Therefore, the main and secondary goals were set for this study. The main goal was to determine the incidence of anaemia and iron deficiency in pregnant women from area of city Osijek, and to determine the level of change in iron blood status during gestation. Also, the aim was to determine nutrition quality of pregnant women, with an emphasis on iron intake from foods by observing its bioavailability. Secondary goal was to determine probable impacts that iron deficiency and anaemia, defined by either WHO or clinical criteria, have on pregnancy outcomes and delivery.

Randomized prospective longitudinal observational study was chosen, encompassing overall 222 successfully ended pregnancies. Prevalence of iron deficiency (based on haemoglobin) in the 1st trimester was 10.8%, and in the 3rd 31.1%, while the prevalence of anaemia in the 1st trimester was 3.6% and 26.1% in the 3rd. Evidently, iron deficiency is a more common disorder than anaemia. In terms of public health significance, prevalence of

anaemia and iron deficiency in the 1st trimester presents a mild problem, but by the end of gestation it reaches proportions of a severe public health problem. Cumulative incidence of anaemia (based on haemoglobin) is 26% with the incidence rate of 0.301, and 31% for iron deficiency with the rate of 0.368. Iron blood status drops throughout gestation, even when supplements are taken. Therefore, it is possible to estimate the iron blood status of a pregnant woman by one of four developed prediction formulas.

Pregnancy is not related to a better quality of nutrition. Nutritional intake of iron is low and does not satisfy recommendations in any stage of gestation. Plant foods contribute more than 80% in an overall nutritional intake of iron, which has low bioavailability. The amount of absorbed nutritional iron is low, but the rising trend of iron absorption through gestation is confirmed (from 1.20 mg in the 1st to 1.33 mg in the 3rd trimester).

Although results for anaemia incidence during gestation point out on high public health problem, no statistical correlation was found between anaemia and iron deficiency and pregnancy/delivery outcomes. Physiologic adaptation during pregnancy eventually resulted in positive outcomes for both, mother and child.

The research gives representative data regarding prevalence of anaemia and iron deficiency, and nutrition quality in pregnant women. This can be used in interventions targeting pregnant women and as a platform for the development of the guidelines for pregnant women aiming at the prevention of these disorders as well as other gestational disorders (i.e. gestosis).

Informacije o mentoru 1

Dr. sc. Daniela Čačić Kenjerić, izv. prof. rođena je 13. studenog 1976. godine u Virovitici. Opću gimnaziju je završila 1995. godine u Slatini, a potom je upisala Prehrambeno tehnološki fakultet na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayer-a u Osijeku. Fakultet je završila u lipnju 2000. godine obranivši diplomski rad pod naslovom ″Utjecaj dodataka na bazi ugljikohidrata na proizvode od usitnjenog oblikovanog mesa″.

Po stjecanju diplome dodiplomskog studija, u rujnu 2000. upisala je poslijediplomski znanstveni doktorski studij na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, smjer Prehrambena tehnologija gdje je i doktorirala 20. 07. 2004. obranivši rad pod nazivom ″Određivanje botaničkog podrijetla nekih vrsta monoflornog meda na temelju flavonoidnog profila dobivenog RP-HPLC metodom″.

U radni odnos na Prehrambeno tehnološkom fakultetu u Osijeku stupila je 01. 09. 2000. godine u svojstvu znanstvenog novaka na projektu Ministarstva znanosti i tehnologije 113003 ″Nutritivno-toksični aspekti hrane i prehrane″, čiji je glavni istraživač bila dr. sc. Milena L. Mandić, red. prof. U studenom 2005. godine izabrana je u znanstveno-nastavno zvanje docenta, a u svibnju 2009. godine u znanstveno-nastavno zvanje izvanrednog profesora iz znanstvenog područja Biotehničke znanosti, znanstvenog polja Prehrambena tehnologija, znanstvene grane Ostalo.

Godine 2001. bila je na sedmodnevnoj radionici „Organski proizvodi” koji je u sklopu TEMPUS projekta JEP14111 održan u Krakowu, Poljska, godine 2008. na radionici sveučilišta u Wageningenu „Production and use of Food Composition Data in Nutrition” razvijenog u okviru FP6 projekta (EUROFIR), a 2010. godine položila program za trenera (Level 3 Award in Training Skills and Practice, Chartered Institute of Environmental Health, UK).

Kao istraživač sudjelovala je u 4 domaća znanstvena projekta, 1 tehnologijskom, 1 VIP i 1 domaćem stručnom projektu, 1 međunarodnom bilateralnom projektu, te je kao aktivni sudionik bila uključena u 4 TEMPUS projekta.

Kao suautor objavila je 14 znanstvenih radova iz kategorije a1, 4 znanstvena rada iz kategorije a2, te 6 znanstvenih radova iz kategorije a3. Sudjelovala je na 29 međunarodnih kongresa sa ukupno 44 rada, te na 3 domaća znanstvena kongresa. Dobitnica je godišnje nagrade Akademije Tehničkih Znanosti Hrvatske (HATZ) za mlade znanstvenike „Vera Johanides” za 2008 godinu.

Nositeljica je 3 kolegija na diplomskom studiju Znanost o hrani i nutricionizam i 2 kolegija na poslijediplomskom specijalističkom studiju Nutricionizam, te suizvođač nastave na 1 kolegiju na preddiplomskom studiju Prehrambena tehnologija, 1 kolegiju na diplomskom studiju Znanost o hrani i nutricionizam, 1 kolegiju na poslijediplomskom specijalističkom studiju Sigurnost i kvaliteta hrane, te 1 kolegiju na poslijediplomskom specijalističkom studiju Nutricionizam. Od akademske 2008/2009. kao gostujući nastavnik je nositeljica kolegija Znanost o prehrani na Agronomskom i prehrambeno tehnološkom fakultetu Sveučilišta u Mostaru, BiH. Akademske godine 2006/2007 kao gostujući nastavnik bila je nositeljica kolegija Prehrana na Veleučilištu Lavoslav Ružička u Vukovaru. Voditeljica je treninga Zdravlje iz tanjura.

Informacije o mentoru 2

Dr. sc. Irena Colić Barić, red. prof. u trajnom zvanju zaposlena je na Prehrambeno-biotehnološkokm fakultetu (PBF) Sveučilišta u Zagrebu od 1984. godine na kojem je diplomirala, magistrirala i doktorirala. Pročelnik je *Laboratorija za znanost o prehrani*.

Osnivač je i voditelj preddiplomskog i diplomskog studija *Nutricionizam* po bolonjskom sustavu i voditelj doktorskog studija *Nutricionizam*. Tijekom radnog vijeka uvela je veći broj novih kolegija i modula. Nositeljica je modula na različitim studijima u sklopu PBF. Radila je kao vanjski suradnik nastavnik i na sveučilištima izvan RH. Do danas bila je voditelj više od petnaest doktorskih, magistarskih i specijalističkih radova i više od sto dodiplomskih, preddiplomskih i diplomskih radova.

Bila je voditelj i suradnik na više znanstvenih nacionalnih i suradnik na dva međunarodna projekta. Znanstvena istraživanja uglavnom su usmjerena na praćenje odnosa između prehrane i prehrambenog statusa različitih skupina s obzirom na spol, dob i zdravstveni status, ali i odnos potrošača prema hrani. Trenutno je voditelj znanstvenog projekta financiranog od Ministratsva znanosti, obrazovanja i športa RH *Prehrana, homocistein i kvaliteta koštanog tkiva*.

Do danas ima objavljenih više od 30 radova u međunarodnim časopisima. Kooautor je jednog tiskanog i jednog recenziranog sveučilišnog udžbenika. Bila je pozvani predavač na nekoliko međunarodnih zanstvenih i stručnih skupova. Usavršavala se u Sjedinjenim američkim državama, te na Sveučilištima u zemljama Europe. Zadnjih pet godina stručna usavršavanja su fokusirana na deklariranje zdravstvenih tvrdnji, rad u ekspertnim skupinama, kao pridruženi član u sklopu Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) i provođenje preventivnih planova u svezi prehrane na nacinonalnoj razini.

Član je nacionalnih i međunarodnih stručnih i znanstvenih udruga, te povjerenstava na zagrebačkom sveučilištu i u ministarstvima. Voditeljica je znanstvenog Odbora za prehranu, alergene i hranu za posebne prehrambene potrebe pri Hrvatskoj agenciji za hranu. Članica je redaktorskih odbora znanstvenih i stručnih nacionalnih i međunarodnih časopisa.

Intezivno surađuje sa prehrambenom industrijom i udrugama oboljelima od nezaraznih korničnih bolestu, što je rezultiralo većim brojem stručnih projekata.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Danieli Čačić Kenjerić, prije svega na ideji da upravo anemija bude tema mog doktorskog rada. Hvala na savjetima i mentorstvu.

Voditeljici projekta, prof. dr. sc. Mileni Mandić se zahvaljujem na ukazanom povjerenju i pružanju mogućnosti da se usavršavam i dokazujem u ovom području. Veliko hvala komentorici prof. dr. sc. Ireni Colić Barić, na susretljivosti, otvorenosti i korisnim sugestijama. Zahvlajujem se članovima povjerenstva, prof. dr. sc. Vladimiru Mrši i prof. dr. sc. Ines Panjkoti Krbavčić, na korisnim sugestijama.

Hvala divnim doktoricama, Mirjani Glavaš i Jasminki Leko i medicinskim sestrama, Draženi Bašić i Aleksandri Štrekelj, koje su me prihvatile, savjetovale, pomagale i uvijek bile uz mene. Cijelom timu u medicinsko-biokemijskom laboratoriju, a posebno mr. sc. Ljerki Brijaček i mr. sc. Mati Vlainiću, na savjetima i pomoći u području hematologije.

Najveće hvala ide svim divnim ženama koje su svoju sreću i radost isčekivanja novog života odlučile podijeliti sa mnom!

Neizmjerno hvala prof. dr. sc. Svenu Kurbelu na kojega sam se uvijek mogla i mogu osloniti i koji me je cijelo vrijeme gurao naprijed. U nekim od najtežih trenutaka u životu, doista ne znam kako bih bez Vas.
Hvala mojoj dragoj profesorici Mirjani Sabo, Kreši na savjetima oko statističke obrade i mojim curama s posla. Mojim dragim prijateljima i obitelji koji su cijelim putem bili uz mene; smijehom, brigom i potporom.

Dug je, pa i težak ovo put, no još je teži kada putem izgubiš jednu od najvažnijih osoba u životu. Upravo tim, najvažnijim osobama u mom životu posvećujem ovaj rad. Za bezuvjetnu ljubav, odricanja, razumijevanje, potporu...Mojim roditeljima.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. OPĆI DIO 4
2. 1. Željezo 5
2. 1. 1. Željezo u organizmu 5
2. 1. 2. Homeostaza željeza 6
2. 1. 2. 1. Gubitci željeza 9
2. 1. 2. 2. Ekscesivno nakupljanje željeza 10
2. 2. Izvori željeza i njegova bioraspoloživost u prehrani 11
2. 2. 1. Bioraspoloživost željeza 12
2. 2. 1. 1. Fitati i drugi inozitol-fosfati 12
2. 2. 1. 2. Askorbinska kiselina 13
2. 2. 1. 3. Polifenoli 13
2. 2. 1. 4. Kalcij 14
2. 2. 1. 5. Drugi čimbenici 14
2. 3. Metode za procjenu prehrane 16
2. 3. 1. 24-satno prisjećanje 17
2. 3. 2. Upitnik o učestalosti konzumiranja hrane i pića (FFQ) 18
2. 3. 3. Dnevnik prehrane 19
2. *3.* 4. Duplikatna dijeta 19
2. 3. 5. Druge metode 20
2. 4. Apsorpcija željeza 21
2. 5. Deficit željeza i anemija uslijed deficita željeza 25
2. 5. 1. Stupnjevi deficita željeza 26
2. 5. 2. Kliničke manifestacije 30
2. 6. Trudnoća 30
2. 6. 1. Fiziološke prilagodbe žene na trudnoću 31
2. 6. 2. Uloga posteljice u dobavi hranjivih tvari 34
2. 6. 2. 1. Potrebe fetusa i majke za hranjivim tvarima 35
2. 6. 2. 2. Uloga posteljice u regulaciji statusa željeza ploda 36
2. 7. Utjecaj deficita željeza i/ili anemije na tijek i ishod trudnoće 38

3. ISPITANICE I METODE 41
3. 1. Ispitanice 42
3. 2. Metode 43
3. 2. 1. Antropometrijske metode 43
3. 2. 2. Medicinsko-biokemijske metode 44
3. 2. 3. Djetetička metoda 46
3. 2. 4. Metoda procjene bioraspoloživosti željeza iz prehrane 47
3. 2. 5. Statističke metode 48
4. REZULTATI 49
4. 1. Karakteristike ispitanica 51
4. 2. Status željeza te prevalencija deficita željeza i anemije u trudnica obzirom na WHO i kliničke kriterije 53
4. 3. Promjene u statusu željeza kroz trudnoću obzirom na hemoglobin 55
4. 4. Procjena kakvoće prehrane trudnica kroz trudnoću 57
4. 5. Procjena bioraspoloživosti ukupno unesenog željeza hranom i njegov učinak na status željeza u krvi 68
4. 6. Usporedba ishoda trudnoće i/ili poroda sa statusom željeza 70
5. RASPRAVA 74
5. 1. Karakteristike ispitanica 75
5. 2. Status željeza te prevalencija deficita željeza i anemije u trudnica obzirom na WHO i kliničke kriterije 77
5. 3. Promjene u statusu željeza kroz trudnoću obzirom na hemoglobin 82
5. 4. Procjena kakvoće prehrane trudnica kroz trudnoću 84
5. 5. Procjena bioraspoloživosti ukupno unesenog željeza hranom i njegov učinak na status željeza u krvi 91
5. 6. Usporedba ishoda trudnoće i/ili poroda sa statusom željeza 94
6. ZAKLJUČCI 97
7. LITERATURA 100
PRILOZI 120

1. UVOD

Deficit željeza i anemija uslijed nedostatka željeza su najčešći prehrambeni poremećaj i veliki javnozdravstveni problem diljem svijeta (Zimmermann i Hurrell, 2007; Scholl, 2011). Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) anemija zahvaća 18 % trudnica u industrijaliziranim zemljama, dok je prevalencija daleko veća u zemljama u razvoju. Deficit željeza je oko 2,5 puta učestaliji od anemije a već i on ukazuje na iscrpljene zalihe željeza, koje su još uvijek dostatne za održavanje normalne razine hemoglobina (WHO, 2001). Upravo je ova stupnjevitost jedna od osnovnih značajki kojima se deficit željeza bez anemije i anemija očituju, a vidljivi su promatranjem parametara statusa željeza iz krvne slike (Adamson, 2008; Viteri, 2011). Evolucijski, status željeza u organizmu je vrlo delikatno reguliran zbog izuzetne važnosti reguliranja homeostaze željeza za normalno funkcioniranje organizma (McPhee i sur., 2006; Cameron i Neufield, 2011; Langley-Evans, 2008).

Prehrana u trudnoći bi trebala osigurati dovoljno energije i nutrijenata za normalan rast i razvoj ploda, a ujedno i zadovoljiti potrebe žene (Rifas-Shiman i sur., 2009; Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007). Upravo je stoga u trudoći preporučeno uzimanje dodataka prehrani (Allen, 2000; Milman i sur., 2005; Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006; Berger i sur., 2011). Potreba za željezom u trudnoći značajno raste, pa su trudnice jedna od najrizičnijih populacijskih skupina. Željezo iz prehrane ima različitu bioraspoloživost, koja je pod utjecajem inhibitornih (npr. fitati, kalcij, tein, kofein) i promotornih (npr. meso i proizvodi, vitamin C) čimbenika (Hallberg i Hultén, 2000; Thompson, 2007; Milman, 2006a). U slučaju kada prehranom nije zadovoljena potreba za željezom, posebice u žena koje su i prije trudnoće imale nedovoljne zalihe željeza, dolazi do očitovanja deficita željeza ili pak anemije, te je povećan rizik od prijevremenog poroda, poroda djeteta male porođajne mase i poroda carskim rezom, što se može negativno očitovati kroz kasniji rast i razvoj djeteta (Scholl, 2005; Levy i sur., 2005; Shobeiri i sur., 2006; Scanlon i sur., 2000).

Obzirom da precizni podaci o prevalenciji i incidenciji za Hrvatsku, odnosno područja koje je obuhvaćeno istraživanjem, nisu dostupni cilj ovog istraživanja je kroz prospektivno praćenje utvrditi prevalenciju anemije i deficita željeza u različitim fazama gestacije, te utvrditi incidenciju anemije i deficita željeza u ovoj visoko rizičnoj populacijskoj skupini. Kakvoća cjelokupne prehrane, te prehrambeni unosa željeza i njegova bioraspoloživost kroz gestaciju su također obuhvaćeni ciljem istraživanja. Također se namjeravaju utvrditi učinci koje deficit željeza i anemija imaju po ishod trudnoće i poroda, odnosno u kojoj su mjeri povezani s rizičnim čimbenicima poput prijevremenog poroda i poroda djeteta male porođajne mase.

Uzimajući u obzir podatke dostupne u literaturi postavljene su hipoteze istraživanja.

Učestalost deficita željeza i anemije u trudnica s područja grada Osijeka je unutar procijenjenih podataka Svjetske zdravstvene organizacije. Učestalost deficita željeza veća je od učestalosti anemije.

Prehrambeni unos željeza kao i njegova bioraspoloživost iz svakodnevne prehrane su niski, a trudnoća, iako je vezana na bolje prehrambene kao i životne navike, ne utječe na promjenu prehrambenih navika u smislu povećanog unosa željeza čak i ako je deficit željeza i/ili anemija prisutna.

U inače zdravih trudnica, anemija kao i deficit željeza, povezani su s rizicima negativnog ishoda trudnoće: prijevremeni porod i niska porođajna masa djeteta.

Tjelesna masa s kojom trudnica ulazi u trudnoću, kao i neke životne navike (npr. pušenje, uzimanje dodataka prehrani) mogu ublažiti ili pak pojačati učinak anemije i/ili deficita željeza.

Sukladno navedenim hipotezama postavljeni su ciljevi istraživanja koji obuhvaćaju slijedeće: utvrditi prevalenciju i incidenciju deficita željeza i anaemije uslijed deficita željeza u trudnica, utvrditi status željeza u krvi s kojim žene ulaze u trudnoću, te promjene istog tijekom cijelog razdoblja trudnoće. Cilj je prikupiti podatke o ukupnom prehrambenom unosu i prehrambenom statusu trudnica obzirom na preporuke, a imajući u vidu socioekonomske i antropometrijske čimbenike koji utječu na prehrambeni status. Također je cilj procijeniti doprinos prehrambenog unosa željeza statusu željeza u krvi uzimajući u obzir čimbenike koji utječu na bioraspoloživost željeza, te u konačnici međusobno usporediti incidenciju komplikacija u trudnoći i/ili porodu i status novorođenčeta s incidencijom anemije u trudnoći.

2. OPĆI DIO

2. 1. Željezo

2. 1. 1. Željezo u organizmu

Željezo je ključni element u funkcioniranju svih stanica, iako količina željeza koja je potrebna pojedinim tkivima varira tijekom razvoja. U isto vrijeme, tijelo se mora štititi od viška slobodnog željeza, koje može sudjelovati u kemijskim reakcijama koje generiraju slobodne radikale. Osim toga, problem koji nastaje uslijed prisutnosti viška željeza je njegova mala topljivost. Upravo su tako evoluirali mehanizmi koji dopuštaju željezu da bude dostupno za fiziološke funkcije tijela istovremeno izbjegavajući njegovu toksičnost (Adamson, 2008; Lieu i sur., 2001), a oni se dodatno pojačavaju kako trudnoća napreduje (Casanueva i Viteri, 2003).

Zbog njegovog značaja kao katalitičkog centra željezo ovisnih enzima i činjenice da je integralni dio hema, željezo je esencijalno za gotovo sve poznate organizme. Neophodno je za mnogobrojne metaboličke procese, uključujući transport kisika, DNA sintezu (kao kofaktor ribonukleotid reduktaze) i transport elektrona. U eukariotskim organizmima identificirano je više od 1000 različitih željezo-ovisnih proteina. Željezo je mineral najveće raznolikosti što se tiče proteina, uključujući Fe-S klastere (40 % nehemskih proteina) i hem kofaktore (Richardson i sur., 2010; Chepelev i Willmore, 2011; Cairo i sur., 2006). Vitalna je komponenta hema u hemoglobinu, mioglobinu i citokromima. Od nehemskih željezo-vezujućih proteina, 51 % je uključeno u oksidoreduktaza/elektron transfer procese, 7 % u gensku ekspresiju i popravak, 5 % u homeostazu i 1 % u signalnu transdukciju, dok je preostalih 36 % uključeno u druge enzimske reakcije (Chepelev i Willmore, 2011).

Distribucija željeza u tijelu je prikazana u tablici 1. Bez željeza stanice gube kapacitet za transport elektrona i energetski metabolizam. U eritroidnim stanicama smanjena je sinteza hemoglobina, što rezultira anemijom i reduciranim dobavljanjem kisika u tkiva (Adamson, 2008).

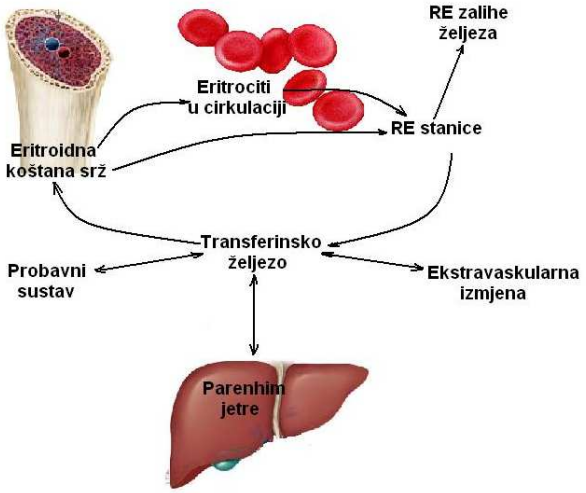
Tablica 1. Distribucija željeza u tijelu odrasle osobe (Adamson, 2008)

	Sadržaj željeza (mg)	
	Muškarac, 80 kg	Žena, 60 kg
Hemoglobin	2500	1700
Mioglobin/enzimi	500	300
Željezo u transferinu	3	3
Uskladišteno željezo	600 – 1000	0 – 300

Ne treba zaboraviti ni ulogu hema (Fe-protoporfirin IX) koji sadrži veliki dio željeza u sisavaca (oko 60 %) i ima vitalne uloge kao komponenta hemoglobina, mioglobina, neuroglobina i citoglobina, te kao prostetička skupina u mnogim esencijalnim enzimima, poput mitohondrijalnih citokroma, katalaze, peroksidaze i NO sintaze. Regulira niz metaboličkih procesa, poput transkripcije, translacije i stanične diferencijacije. Takozvani labilni hem je potencijalno citotoksičan i može generirati reaktivne kisikove spojeve (ROS), te se stoga intracelularna koncentracija labilnog hema održava na niskoj koncentraciji, baš kao i željeza (Latunde-Dada i sur., 2006; Casanueva i Viteri, 2003).

2. 1. 2. Homeostaza željeza

Slika 1 pokazuje mehanizam unutarnje izmjene željeza. Poluvrijeme eliminacije željeza u prisutnosti deficita željeza iznosi svega 10 – 15 min. Kada je eritropoeza supresirana, plazmatska razina željeza se povećava i ovo vrijeme poluživota se porolongira na nekoliko sati. Fe-transferin kompleks cirkulira plazmom dok ne reagira sa specifičnim transferinskim receptorima na površini eritroidnih stanica koštane srži. Transferinski receptori (TfR) imaju najveći afinitet za diferi transferin, dok je njihov afinitet prema apoferitinu (transferin koji ne nosi željezo) vrlo mali. Ovi su receptori pronađeni na mnogim stanicama mnogih tkiva u tijelu i sve stanice tijekom razvoja pokazuju TfR; stanica koja ih ima najviše je eritroblast u razvoju (Adamson, 2008; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006).

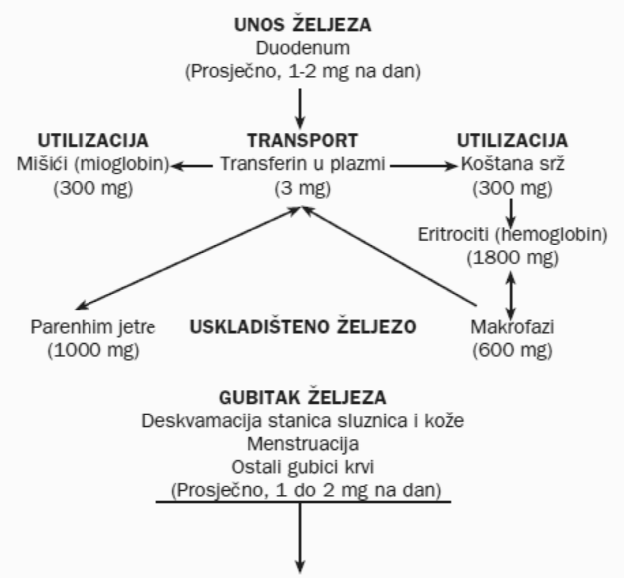


Slika 1. Unutarnja izmjena željeza (Prilagođeno prema Adamson, 2008)

Jednom kada željezom opterećen transferin dođe u interakciju sa svojim receptorom, kompleks se internalizira i transportira do endosomaa, gdje se željezo oslobađa pri niskom pH. Tada je željezo dostupno za sintezu hema dok se transferin-receptor kompleks reciklira do površine stanice, gdje se većina transferina vraća u cirkulaciju i transferinski se receptor ponovno sidri u staničnu membranu. U tom trenutku određena se količina transferinskih receptora može osloboditi u cirkulaciju i mjeriti kao topljivi TfR. Unutar eritroidnih stanica, željezo se ekscesivno veže na skladišne proteine, apoferitin koji formira feritin. Ovaj mehanizam izmjene željeza se odvija i u drugim stanicama ekspresirajući TfR, posebice jetrene parenhimske stanice gdje željezo može biti inkorporirano u hem-sadržavajuće enzime ili uskladišteno. Željezo inkorporirano u hemoglobin uzastopno ulazi u cirkulaciju kao novi eritrocit (Adamson, 2008; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006).

Eritrociti koji sadrže 80 % organski funkcionalnog željeza imaju srednje vrijeme života od 120 dana, nakon čega ih kao senescentne prepoznaje retikuloendotelijalni (RE) sustav i oni prolaze fagocitozu. Hemoglobin se raspada, globin i druge aminokiseline (AK) privremeno odlaze u skladište AK, a željezo se isporučuje natrag na površinu RE stanice, prezentirajući se transferinu u cirkulaciji. Oko 85 % željeza iz degradiranog hemoglobina se ponovno oslobađa u tijelu u obliku željeza vezanog na transferin ili feritin. Svaki dan se 0,66 % ukupnog tjelesnog sadržaja željeza reciklira na ovakav način i ovo predstavlja efikasan način recikliranja željeza (Beard, 2001; Adamson, 2008). Manji doprinos plazmatskoj reciklaži željeza dolazi iz degradacije mioglobina i enzima koji sadrže željezo (Beard, 2001). No u slučaju povećanih zaliha željeza u organizmu, željezo se taloži u makrofagima (baš kao u slučaju inflamacije) (Andrews, 2006).

Svaka dodatna potreba za željezom (koja nije osigurana recikliranjem željeza preko RE) mora biti osigurana prehranom, no kako bi se postigao maksimalni proliferativni odgovor eritroidne koštane srži na anemiju, potreban je i dodatan unos željeza (Zimmermann i Hurrell, 2007; Adamson, 2008). Sa značajno stimuliranom eritropoezom, zahtjevi za željezom su povećani čak 6 – 8 puta. Stupanj produkcije eritrocita je limitiran količinom željeza koje se mobilizira iz skladišta. Tipično, stupanj mobilizacije će podržavati maskimalno 2,5 puta veću produkciju eritrocita od normalne (Adamson, 2008), a prolongirani negativni balans željeza ili akutni brzi gubitak krvi ultimativno vode k iscrpljivanju zaliha željeza.



Slika 2. Distribucija željeza u tijelu i kvantitativne izmjene željeza između pool-ova u tijelu (Nemet, 2000)

Koncentracija željeza u tijelu iznosi 30 – 40 mg/kg tjelesne mase, no varira s dobi i spolom (slika 2). Oko 85 – 90 % neuskladištenog željeza se nalazi u eritrocitnoj masi. Uskladišteno željezo varira od 0 – 15 mg/kg tijelesne mase, ovisno o spolu i statusu željeza te osobe. Distribucija tog uskladištenog željeza nije uniformna jer jetra sadrži 60 % feritina u tijelu. Preostalih 40 % se nalazi u mišićnom tkivu i stanicama retikuloendotelijalnog sustava. Normalno, 95 % uskladištenog željeza je u tkivu jetre odnosno hepatocitima u obliku feritina. Homosiderin čini preostalih 5 % i predominantno je lociran u Kupfferovim stanicama lizosomalnih ostataka (Zimmermann i Hurrell, 2007; Beard, 2001). No, tijekom opterećenja željezom, masa homosiderina u jetri se akumulira i 10 puta više od feritina (Beard, 2001).

Iako se vrlo malo željeza izgubi iz organizma (Boulpaep i Boron, 2006), veliki dio žena gotovo da i nema nikakve zalihe željeza (u SAD 1/3 žena nema zalihe željeza)

(Adamson, 2008; Jaime-Perez i Gomez-Almaguer, 2002; Scholl, 2005; Scholl, 2011). Normalna zaliha nehemoglobinskog željeza u majke koja je na početku trudnoće često iznosi svega 100 mg i gotovo nikada više od 700 mg. Stoga bez dovoljno željeza u prehrani, trudnica obično razvija hipokromnu anemiju (Guyton i Hall, 2006).

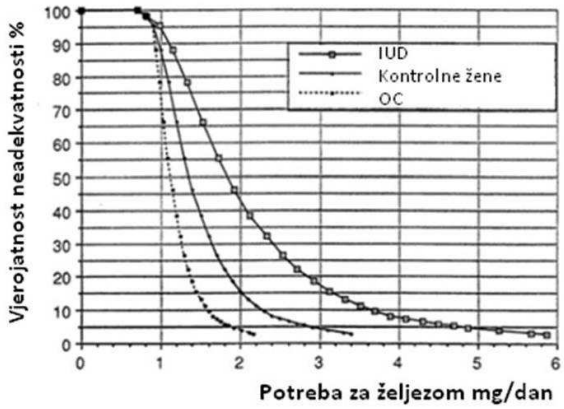
2. 1. 2. 1. Gubitci željeza

Kada se promatra interorganska homeostaza željeza ne treba zaboraviti gubitke krvi, odnosno željeza. Ukupni gubitci željeza u muškaraca su oko 1 mg/dan, dok je svega neznatno više za žene u predmenopauzi. No menstrualni gubici željeza, ukoliko se promatra prosječni gubitak krvi od 33 ml/mjesec, iznose 1,5 mg/dan a mogu biti do čak 2,1 mg/dan; u 10 % slučajeva premašuju 85 ml a u 5 % su čak 118 ml u tijeku jednog menstruacijskog perioda (Cook, 2005).

Oralni kontraceptivi (OC) reduciraju gubitak željeza, a intrauterinska pomagala (IUD) ga povećavaju (slika 3) (Hallberg i Hultén, 2002; Beard, 2001; Beard i Han, 2009; Casabellata i sur., 2007). Veliki broj studija, iako ne sve, pokazuju zaštitnu ulogu OC prema riziku od deficita željeza (Casabellata i sur., 2007; Harvey i sur., 2005).

Trudnoća je povezana s gubitcima od oko 1 g, koji se sastoje od bazalnih gubitaka od 230 mg željeza, povećane mase eritrocita majke od 450 mg željeza, potreba fetusa od 270 – 300 mg, te placente, ostataka i amnijske tekućine koji sadržavaju 50 – 90 mg željeza (Beard i Han, 2009; Guyton i Hall, 2006).

Brojna su klinička i patološka stanja praćena različitim količinama gubitaka krvi, odnosno željeza. Ova stanja uključuju hemoragiju, infestaciju crvom, peptični gastritis, ulcerozni kolitis, kolonsku neoplaziju. Moguće je kod novorođenčadi koja se hrane kravljim mlijekom, te uzimanjem lijekova poput aspirina, nesteroidnih antiinflamatornih lijekova ili kortikosteroida (Ziegler, 2011a; Ballinger, 2006; Lieu i sur., 2001; Thurnham i Northrop-Clewes, 2007). Jednako tako ne treba zaboraviti i prisutnost celijakije (koja često nije dijagnosticirana) (Baccini i sur., 2006), drugih neoplazija koje zahvaćaju gastrointestinalni trakt te naslijedne bolesti (Ballinger, 2006; Lieu i sur., 2001; Thurnham i Northrop-Clewes, 2007). Osim toga, značajni gubitci krvi (željeza) su prisutni i kroz redovite donacije krvi (210 do 240 mg/jedinici) (Beard i Han, 2009).



Slika 3. Potreba za željezom u ovisnosti o kontraceptivnoj tehnici koja se koristi i vjerojatnost neadekvatne apsorpcije željeza (Prilagođeno prema Hallberg i Hultén, 2002)

2. 1. 2. 2. Ekscesivno nakupljanje željeza

Za razliku od deficita željeza, najveći dio poremećaja vezanih s ekscesivnim nakupljanjem željeza u organizmu su genetski. Oni se mogu svrstati u dvije kategorije: oštećenje gena koji kodiraju proteine odgovorne za metabolizam željeza i oštećenja gena koji sudjeluju u normalnoj eritropoezi. Drugi, negenetski uzročnici ekscesivnog akumuliranja željeza u organizmu, uključuju hipertransfuziju, iatrogeno ekscesivno nakupljanje željeza i akutno trovanje željezom (Andrews, 2006).

Hemokromatoza je autosomno-recesivno nasljedni poremećaj metabolizma željeza, koji je obilježen visokom crijevnom apsorpcijom željeza u odnosu na ukupne zalihe željeza. Ovo je najčešća genska bolest bjelačke populacije u sjevernoeuropskim zemljama. Prevalencija homozigotne bolesti iznosi oko 1:250 i najčešće se očituje u starijoj životnoj dobi. Podjednako je zastupljena u oba spola, no žene u predmenopauzi imaju manji rizik od kliničkih manifestacija hemokromatoze zbog značajnih gubitaka za vrijeme menstruacije, porođaja i dojenja (Kalauz i Premužić, 2006; Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Ziva i Fišer-Herman, 1992; Cairo i sur., 2006; Adamson, 2008).

Gen za hemokromatozu (HFE) je mutiran i najčešće se radi o dvije mutacije C282Y:C282Y i C282Y:H63D (C282 je zamjena cisteina tirozinom; H63 je supstitucija aspartata histidinom). Hemokromatozu karakterizira ekscesivno nakupljanje željeza u organizmu koje dostiže toksične koncentracije. Željezo se poglavito nakuplja u hepatocitima, dovodeći do fibroze te ciroze jetre i značajno povećava rizik od hepatoma. I u drugim tkivima dolazi do nakupljanja željeza uzrokujući tako oštećenja pankreasa, promjene u pigmentaciji

kože, zatajenje pituitarnih i gonadalnih žlijezda, kardiomiopatiju i artritis. Takozvani trijas je tipična klinička manifestacija hemokromatoze, a obuhvaća cirozu, šećernu bolest i hiperpigmentaciju ("brončani dijabetes"). Klinički se dijagnosticira povišenim razinama serumskog željeza, feritina i saturacije transferina. Konačna potvrda dijagnoze slijedi nakon biopsije jetre (Kalauz i Premužić, 2006; Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Ziva i Fišer-Herman, 1992; Cairo i sur., 2006; Adamson, 2008).

2. 2. Izvori željeza i njegova bioraspoloživost u prehrani

Namirnice koje su dio svakodnevne prehrane najčešće imaju nizak sadržaj željeza i nisku bioraspoloživost zbog velikog sadržaja inhibitora apsorpcije. Upravo je stoga deficit željeza čest i u razvijenim zemljama u kojima gladi gotovo da i nema.

Željezo u namirnicama dolazi u dva oblika, kao hemsko i nehemsko željezo. Osnovna razlika ove dvije vrste željeza je u apsorpciji. Ukupna apsorpcija željeza je niska; svega se 10 – 20 % ukupno unesenog željeza apsorbira (Boulpaep i Boron, 2006), no ova se količina ukupno apsorbiranog željeza povećava ukoliko je prisutan deficit željeza. Hemsko željezo iz namirnica animalnog podrijetla se bolje apsorbira (20 – 40 %), dok željezo koje prevladava u ljudskoj prehrani, nehemsko iz namirnica biljnog podrijetla ima slabiju apsorpciju (1 – 10 %) zbog velikog broja antinutritivnih (inhibitornih) čimbenika koji djeluju na njegovu bioraspoloživost (Thompson, 2007; Tapiero i sur., 2001; Milman, 2006a; Zimmermann i Hurrell, 2007).

U mesu je prosječno prisutno 10 – 70 % hemskog željeza, od kojeg se 15 – 35 % apsorbira (Zimmermann i Hurrell, 2007). Meso govedine ili janjetine sadrži 50 % željeza u hemskoj fromi, u svinjetini je to oko 25 %, dok piletina ne sadrži hemsko željezo (Hallberg i Hultén, 2002). Međutim, meso ulazi u djelovanje s inhibitorima apsorpcije i povećava apsorpciju nehemskog željeza (Hallberg i Hultén, 2002). Prehrana bazirana na biljnim namirnicama uglavnom sadrži nehemsko željezo te je apsorpcija željeza iz takve prehrane često 5 – 10 % ukupno unesenog željeza, čime su osobe koje su sklone ovakvom načinu prehrane (npr. vegetarijanci) izloženi još većem riziku (Zimmermann i Hurrell, 2007; Adamson, 2008; Huang i sur., 1999).

Obzirom da je unos željeza direktno vezan na energetski unos, rizik od deficita je posebice izražen u slučajevima veće potrebe za željezom od energetskih potreba (Zimmermann i Hurrell, 2007), a najviši je upravo u trudnoći (tablica 2).

Tablica 2. Preporučeni dnevni unos željeza (mg/dan) (IOM, 2002)

Dob	Muškarci	Žene	Trudnoća
7 do 12 mjeseci	11	11	
1 do 3 godine	7	7	
4 do 8 godina	10	10	
9 do 13 godina	8	8	
14 do 18 godina	11	15	27
19 do 50 godina	8	18	27
51+ godina	8	8	

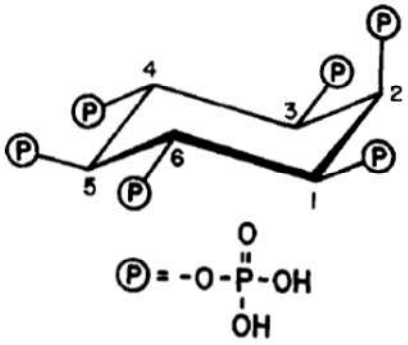
Apsorpcija nehemskog željeza ograničena je na duodenum. Nehemsko željezo može biti ili feri (Fe^{3+}) ili fero (Fe^{2+}). Feri željezo teži stvaranju kompleksa soli s anionima i ne apsorbira se lako, a zahtijeva i pH ispod 3. Za razliku od njega, fero željezo ne stvara komplekse tako lako i topljiv je i do pH 8 (Boulpaep i Boron, 2006).

2. 2. 1. Bioraspoloživost željeza

Bioraspoloživost željeza je pod utjecajem čimbenika koji promoviraju ili pak inhibiraju (tzv. antinutritivni čimbenici) njegovu apsorpciju (Hallberg i Hultén, 2000; Hoppe i sur., 2008; Heath i sur., 2000; Zhou i sur., 2005; Thompson, 2007; FAO/WHO, 2001). Od promotora apsorpcije vjerojatno je najpoznatiji utjecaj askorbinske kiseline, te proteina mesa. S druge je strane cijeli niz antinutritivnih čimbenika koji smanjuju apsorpciju željeza: fitinska i oksalna kiselina, škrob (djeluje na sličan način kao i fitati), polifenoli odnosno tanini iz kave i čaja, fosfati i fosfo-proteini iz bjelanjka jajeta i mlijeka, druge mineralne tvari, antracidi i drugi lijekovi koji smanjuju lučenje žučne kiseline (Andrews, 2006; Hallberg i Hultén, 2000; Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman, 2006a; Thompson, 2007; Tapiero i sur., 2001).

2. 2. 1. 1. Fitati i drugi inozitol-fosfati

Fitinska kiselina (mio-inozitol heksafosforna kiselina, IP_6, slika 4) sadrži fosfatne skupine vezane na inozitol, a upravo one djeluju kao kelatori mineralnih tvari poput poput kalcija, željeza i cinka, smanjujući njihovu bioraspoloživosti (Graf i sur., 1987; Harland i Morris, 1995).



Slika 4. Strukturna formula fitinske kiseline u razrijeđenoj otopini (Graf i sur., 1987)

Fitati su prirodno prisutni u velikom broju biljnih vrsta, čineći 1 – 5 % mase mnogih leguminoza i žitarica. Kako su upravo ove namirnice (žitarice i proizvodi od žitarica) uvelike zastupljene u svakodnevnoj prehrani, fitinska kiselina predstavlja značajan antinutritivni čimbenik u smislu bioraspoloživosti mineralnih tvari. Pekarska je industrija razvila cijeli niz metoda, poput produljene fermentacije tijesta, kojima se sadržaj fitata može smanjiti. Dakle, količina prisutnih fitata i drugih inozitol-fosfata nakon fermentacije pekarskih proizvoda je odgovorna za inhibiciju apsorpcije željeza (Graf i sur., 1987; Harland i Morris, 1995; Hallberg i Hultén, 2000; Brune i sur., 1992; Hurrell i sur., 2003; Kristensen i sur., 2005).

2. 2. 1. 2. Askorbinska kiselina

Askorbinska kiselina prevenira formiranje slabo topljivih feri spojeva preko redukcije željeza, potičući tako njegovu apsorpciju (Hallberg i Hultén, 2000). Iako i sama za sebe potiče apsorpciju željeza ima jači učinak u prisutnosti fitata (Olivares i sur., 2007b) ili polifenola (Hallberg i Hultén, 2000). Utjecaj askorbinske kiseline na apsorpciju željeza ovisi o sveukupnom sastavu obroka (Cook i Reddy, 2001).

2. 2. 1. 3. Polifenoli

Vezujući polifenoli su široko rasprostranjeni i prirodno prisutni u različitim žitaricama, povrću, začinima i mnogim napitcima poput vina, kave i čaja. Polifenoli koji najjače vežu feri željezo formirajući kelate te tako smanjuju apsorpciju željeza su galna kiselina i njezini derivati, a dodatak asorbinske kiseline smanjuje njihovo inhibitorno djelovanje. Inhibitorno djelovanje kave je uglavnom zbog sadržaja klorogenične kiseline no ono je slabije od galne kiseline i iznosi 1:1,6. Studije su pokazale kako oko 100 g mesa

reducira inhibitorno djelovanje taninske kiseline za 50 % (Hallberg i Hultén, 2000; South i Miller, 1998; Manach i sur., 2004).

2. 2. 1. 4. Kalcij

Prisutnost kalcija u jelu u većim količinama dovodi do redukcije apsorpcije nehemskog željeza. Relativno smanjenje apsorpcije je isto bez obzira radi li se o kalciju prisutnom u mlijeku, siru ili nekom od dodataka prehrani (suplemenata). Ukoliko je količina kalcija u nekom jelu ispod 50 mg nema inhibicije, dok je inhibicija maksimalna kada je sadržaj kalcija 300 – 600 mg. Osim što inhibira apsorpciju nehemskog željeza, slično inhibicijsko djelovanje ima i na hemsko željezo. Ukoliko obrok ne uključuje mlijeko ili sir apsorpcija željeza je 30 – 50 % veća. Povećanje apsorpcije se postiže ukoliko se uz kalcij doda askorbinska kiselina (Ziegler, 2011a; Lynch, 2000; Hallberg i sur., 1991; Gleerup i sur., 1995; Hallberg i Hultén, 2000).

2. 2. 1. 5. Drugi čimbenici

Apsorpcija nehemskog željeza u prisutnosti **vitamina A** iz obroka koji uključuje i čaj ili kavu nije različita od apsorpcije željeza iz obroka bez čaja ili kave, odnosno ne dolazi do redukcije u apsorpciji. Dakle, vitamin A nadilazi inhibitorne učinke polifenola iz kave i čaja, kao i fitata. Oni zajedno formiraju kompleks kojim željezo ostaje topljivo čak i kod pH 6 te je na taj način dostupno enterocitima u duodenumu (Layrisse i sur., 1997). Isti ali jači učinak je pronađen za β-karoten, koji ima aktivnost provitamina A, a inhibitorni je učinak potvrđen i za ostale karotenoide (likopen, lutein i zeaksantin) (Garcia-Casal, 2006).

Dodaci prehrani s **cinkom** u malim dozama ne ometaju apsorpciju željeza, međutim ukoliko je cink prisutan u većim dozama inhibira apsorpciju željeza za oko 50 % (Olivares i sur., 2007c). Općenito je apsorpcija željeza iz dodataka prehrani najbolja ukoliko se dodatak prehrani ne uzima s obrokom, jer osim cinka apsorpciju željeza ometaju i drugi minerali (npr. bakar) (Swanson, 2003; Olivares i sur., 2007a).

Kava i čaj sadrže veliku količinu fenolnih komponenata (uz galnu sadrže i taninsku kiselinu) i obično se konzumiraju uz jelo ili odmah nakon jela. Šalica čaja (oko 200 ml) reducira apsorpciju željeza za 75 – 80 %, što ovisi o količini, tipu i načinu pripreme čaja. Šalica kave (oko 150 ml) reducira apsorpciju za oko 60 %. Kada se kava ili čaj serviraju uz jelo koje sadrži oko 100 g mesa, inhibicija apsorpcije željeza se smanji za oko 50 %. No ako

se uzme sadržaj fenolnih komponenata, očekivano je da kava još jače reducira apsorpciju željeza. S druge pak strane, kava stimulira gastričku sekreciju kiseline. Svakako treba uzeti u obzir kako jaka kava (npr. turska kava) može još jače reducirati apsorpciju željeza, a isto se odnosi i na čaj (crni čaj pokazuje najveću inhibiciju) (Hallberg i Hultén, 2000; Hurrell i sur., 1999; Morck i sur., 1983), no jednako tako dodavanje mlijeka u kavu ili čaj ne reducira apsorpciju željeza dodatno (Hurrell i sur., 1999). Ukoliko je kava konzumirana 1 h prije obroka ne dolazi do promjene u apsorcpiji željeza, međutim ukoliko je konzumirana 1 h nakon obroka stupanj inhibicije apsorpcije je jednak (Morck i sur., 1983).

Pokazano je kako **meso, riba i perad** povećavaju apsorpciju nehemskog željeza, vjerojatno preko cistein sadržavajućih peptida (npr. glutation) i to je tzv. *meat factor* (Reddy i sur., 2006).

Proteini **soje** reduciraju apsorpciju željeza iz nekog jela. Obzirom da soja ima visok sadržaj fitata, pretpostavljalo se da je to razlog inhibitornog učinka, no ni nakon uklanjanja fitata nije uklonjen sav inhibitorni učinak soje. Osim sojinih proteina pokazano je kako **jaja** smanjuju apsorpciju željeza: jedno jaje smanjuje apsorpciju željeza za 27 % (Hallberg i Hultén, 2000).

Alkohol povećava apsorpciju feri no ne i fero željeza, a to je pripisivano uglavnom pojačanoj gastričkoj sekreciji. Ovaj učinak nije primijećen ukoliko se uz jelo serviralo crno vino, zbog sadržaja polifenola. Efekt je jači ukoliko obrok sadrži meso jer ono jače potiče lučenje želučane kiseline od npr. kruha (Cook i sur., 1995; Hallberg i Hultén, 2000; Swanson, 2003).

Jednolična prehrana bazirana uglavnom na biljnim namirnicama ima nisku bioraspoloživost željeza. Uz takvu prehranu, u stanjima povećane potrebe organizma za željezom (npr. trudnoća), prehrambeni unos željeza bi trebao biti jako visok (Thompson, 2007; Zimmermann i Hurrell, 2007; Hurrell i Egli, 2007; FAO/WHO, 2001; WHO, 2001).

Niz istraživanja pokazao je kako je prehrambeni unos željeza u trudnica nizak (Zimmermann i Hurrell, 2007; Lee i sur., 2002; Scholl i sur., 1992; Milman, 2006a; Shobeiri i sur., 2006; Petrakos i sur., 2006), čime je dodatno naglašena potreba za edukacijom trudnica oko pravilnog kombiniranja namirnica u svakodnevnoj prehrani kako bi se osigurala maksimalna bioraspoloživost željeza. Potreba za pravilnom i uravnoteženom prehranom koja će zadovoljiti potrebe za željezom, posebice u rizičnih populacijskih skupina (u ovom slučaju trudnica) je prepoznata i obuhvaćena Hrvatskom prehrambenom politikom, u kojoj je ovaj

problem posebno naglašen te je i jedan od glavnih ciljeva smanjenje prevalencije anemije uslijed deficita željeza (MZ i HZJZ, 1999).

U trudnoći se preporučuje uzimanje dodataka prehrani kako bi se zadržao adekvatan status željeza (Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman i sur., 2005; Lee i sur., 2002; Berger i sur., 2011). Posebice uspješnom u smanjenju prevalencije anemije se pokazala kombinacija folne kiseline i željeza (Christian i sur., 2003; Berger i sur., 2011; Scholl, 2011). No iako je uzimanje dodataka prehrani u trudnoći preporučeno i široko zastupljeno, postavlja se pitanje opravdanosti uzimanja dodataka prehrani u zemljama u razvoju u kojima gotovo da i nema gladi, poput recimo Hrvatske (Smiljan-Severinski, 2001), a posebice u žena koje ne pokazuju nikakve znakove deficita željeza i/ili anemije (Editors Prescrire, 2009).

2. 3. Metode za procjenu prehrane

Mjerenje unosa nutrijenata najčešća je indirektna metoda procjene nutritivnog statusa. Provodi se na razini pojedinca, nacije ili određene populacijske skupine a s ciljem uvida u povezanost prehrane i bolesti ili pak mijenjanja prehrambenih navika na bolje (Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008; Willett, 1998). Nutritivni unos je kompleksna i promjenjiva mjera koja zahtijeva posebnu brigu u procjeni nutritivnog statusa (Tucker, 2007).

Mjerenje unosa hrane i nutrijenata provodi se obično s tri svrhe: 1) usporedba prosječnog unosa nutrijenata u različitim populacijskim skupinama, 2) kategoriziranje pojedinaca unutar jedne podskupine i 3) procjena individualnoga prosječnog unosa. Razvijene su različite metode mjerenja unosa hrane i nutrijenata, no idealna metoda ne postoji. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke i odabir metode prvenstveno ovisi o željenim izlaznim podacima (Tucker, 2007; Šatalić i Alebić, 2008; Brown, 2006; Thompson i Subar, 2008).

Sve se dijetetičke metode dijele u dvije glavne kategorije: 1) metode koje se temelje na prisjećanju i 2) metode koje prikupljaju podatke tijekom samog konzumiranja hrane (Šatalić i Alebić, 2008).

2. 3. 1. 24-satno prisjećanje

Metoda 24-satnog prisjećanja spada u skupinu metoda koje se temelje na prisjećanju. Izučena osoba provodi intervju s ispitanikom koji se detaljno prisjeća sve hrane i pića koju je konzumirao u određenom razdoblju. Najčešće se odnosi na period od 24 h, no može se odnositi i na dulje periode. Poželjno je da tijekom intervjua nije prisutna treća osoba, a pitanja bi trebala biti maksimalno neutralna (Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008). Osim direktnog provođenja, intervju se može provesti i telefonski s jednako dobrim rezultatom ukoliko ga provodi dobro izučena osoba (Tucker, 2007; Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Ovo je metoda koja u sebi sadrži sve prednosti dnevnika prehrane: ima otvoren pristup, dobivaju se podaci o brendu proizvoda, recepturama, količinama i omogućava točnu procjenu srednjih unosa prema dobi, spolu, rasi, etnicitetu i geografskoj regiji (Tucker, 2007; Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Međutim, prisjećanje može dovesti do izuzimanja namirnica, namjerno ili nenamjerno. Hrana koju je ispitanik konzumirao, ali nije naveo naziva se *nestalom*, a hrana koju ispitanik nije konzumirao, ali ju je naveo, naziva se *fantomskom*. Često kad je stvaran unos hrane malen, uočava se tendencija precjenjivanja unosa, a kad je količina konzumirane hrane prevelika, često je podcjenjivanje unosa. To se naziva *flat-slope* sindromom (Šatalić i Alebić, 2008; Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008). Iako metoda 24-satnog prisjećanja pokazuje tendenciju podcjenjivanja ili precjenjivanja unosa (Tucker, 2007; Thompson i Subar, 2008), ona je najmanja u odnosu na druge najčešće korištene dijetetičke metode (Scagliusi i sur., 2008). Ova se pogreška može ukloniti ili smanjiti višestrukim prijelazom kroz popis tzv. *multi pass* protokolom (Tucker, 2007; Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Problem je i nemogućnost procjene veličine porcije, pri čemu se koriste trodimenzionalni modeli hrane, kućno posuđe i pribor, slike ili fotografije hrane. Najveća podcjenjivanja su primijećena u žena, osoba povećane tjelesne mase, onih koji teže velikom društvenom prihvaćanju, osoba s poremećajima u prehrani i pušačima (Tucker, 2007; Willett, 1998). Najvažniji nedostatak 24-satnog prisjećanja je prikaz jednodnevnog unosa hrane, što je, bez obzira na točnost podataka, nedovoljno točno za procjenu uobičajenog unosa, te se upravo iz tog razloga koriste višestruki 24-satni upitnici (Šatalić i Alebić, 2008; Tucker, 2007; Willett, 1998), koji zahtijevaju višestruke kontakte s ispitanikom i skupi su, te nisu metoda odabira u velikim epidemiološkim istraživanjima (Tucker, 2007; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Kada je naglasak na unosu mikronutrijenata, metoda 24-

satnog prisjećanja bi trebala biti metoda odabira, posebice ukoliko ne postoji validirani FFQ i kada je ukupan energetski unos od ključnog interesa (Tucker, 2007).

2. 3. 2. Upitnik o učestalosti konzumiranja hrane i pića (FFQ)

U metode temeljene na prisjećanju spada i FFQ, danas najzastupljenija, vrlo efektivna i financijski najpovoljnija metoda (Tucker, 2007; Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Glavna karakteristika FFQ-a je da procjenjuje relativan, a ne apsolutan unos, tj. služi za svrstavanje ispitanika u razrede adekvatnog odnosno neadekvatnog unosa (Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003).

FFQ-om se unos određuje učestalošću konzumiranja ograničenog broja namirnica koje su glavni izvor nutrijenata ili određenog elementa prehrane koji želimo procijeniti. Obično sadrži popis namirnica koji varira od oko 150 ili pak do više od 250 namirnica (Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008; Wrieden i sur., 2003). Važno je uključiti namirnice koje su karakteristične za određeno područje ili kulturu ispitivane populacijske skupine (Thompson i Subar, 2008; Willett, 1998; Tucker, 2007; Šatalić i Alebić, 2008; Wrieden i sur., 2003). Kratki FFQ se može iskoristiti i za edukaciju pacijenta (Šatalić i sur., 2007).

Ispitanik naznačuje koliko puta na dan, tjedan, mjesec ili na godinu konzumira neku namirnicu. Ukoliko nije ponuđen odabir za veličinu porcije rabi se „standardna“ porcija (uobičajeno konzumirana količina koja se odredi na temelju istraživanja provedenog na velikom broju ispitanika ovisno o dobi i spolu) i to je jednostavan ili nekvantitativni FFQ. Semikvantitativni FFQ djelomično opisuje veličinu porcije i traži informaciju koliko često ispitanik konzumira npr. krišku kruha ili 1/2 šalice sladoleda. Kvantitativni FFQ (Q-FFQ) traži opis veličine porcije kao male, srednje ili velike u usporedbi sa standardnim serviranjem (Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Preporuka je koristiti postojeći upitnik koji je validiran, najčešće uporabom 24-satnog prisjećanja i/ili biomarkerima (Šatalić i Alebić, 2008; Tucker, 2007; Fayet i sur., 2011; Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008).

Ova metoda nije zahtjevna za ispitanika, daje bolju procjenu uobičajenog unosa, primjenjiv je na velikom broju ispitanika jer nije pretjerano zahtjevan za ispitanika i može se samostalno ispuniti, a i cijeli se unos dobije kroz jedno ispunjavanje odnosno nije potrebno višestruko kontaktiranje ispitanika (Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008; Tucker, 2007; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). S druge pak strane, lista namirnica može dovesti do biasa zbog specifičnosti namirnica, receptura i veličina porcija (Tucker, 2007;

Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008). Osim toga, FFQ pokazuje i najveća odstupanja u energetskom unosu (Scagliusi i sur., 2008; Murphy i sur., 2006). Iako nije prikladan za individualne procjene unosa može se koristiti u procjeni unosa specifičnih nutrijenata u određenoj populacijskoj skupini; unos kalcija (Šatalić i sur., 2007) i drugih nutrijenata povezanih s gustoćom kostiju u žena u postmenopauzi (Farrell i sur., 2009), te unos folata i vitamina B_{12} u žena (Fayet i sur., 2011; Colić Barić i sur., 2009). Treba napomenuti kako se uporabom FFQ-a svega 30 % ispitanika može pravilno klasificirati prema kvartilama unosa željeza (Heath i sur., 2000; Fayet i sur., 2011).

2. 3. 3. Dnevnik prehrane

Dnevnik prehrane je metoda koja teoretski može dati najtočniju procjenu unosa (Tucker, 2007; Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Najčešće se koristi za period od 7 dana, no vrlo često se koristi i za period od 3 do 4 dana. Kod ove metode ispitanik prilikom svakog konzumiranja zapisuje vrstu i količinu hrane i pića, kao i pripadajuće receture i detalje oko pripreme hrane (Šatalić i Alebić, 2008; Tucker, 2007; Willett, 1998; Thompson i Subar, 2008; Wrieden i sur., 2003). Veličina porcije se ili procjenjuje (posuđe, pribor) ili važe. Dnevnik prehrane daje informacije i o prehrambenim navikama ispitanika, no ovo je ujedno i izvor pogreške jer zbog zamora ispitanika on može promijeniti svoje ustaljene prehrambene navike (npr. tijekom bilježenja hrane se odluči ne odlaziti u restoran). Neophodno je kao i u drugim metodama, pokriti više sezona kao i više dana koji nisu uzastopni i uključuju dane vikenda. Ova metoda nije pogodna za velike populacijske studije jer je skupa, zahtijeva pismenost i veliku angažiranost ispitanika. Primijećeno je da kroz određeni period dolazi do zamora ispitanika i podcjenjivanja unosa (ispitanik namjerno reducira broj namirnica kako bi pojednostavio proceduru) (Thompson i Subar, 2008; Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008; Tucker, 2007; Wrieden i sur., 2003).

2. *3*. 4. Duplikatna dijeta

Duplikatna dijeta, kao i dnevnik prehrane, spada u drugu skupinu metoda koje prikupljaju podatke tijekom samog konzumiranja hrane. Ovo je najdirektnija metoda, razvijena prvenstveno zbog ograničenja postojećih baza s kemijskim sastavom hrane i pića te gubitaka nutrijenata do kojih dolazi prilikom skladištenja i termičke obrade hrane.

Ispitanik u spremnik odvaja identičnu količinu sve hrane i pića koju konzumira u određenom periodu. Skupljena se hrana čuva u hladnjaku, periodički isporučuje laboratoriju i kemijski analizira.

Ovo je najpreciznija metoda no također podložna sistematsim pogreškama zbog smanjivanja porcija od strane ispitanika ili uskraćivanja određenih skupina namirnica tijekom prikupljanja uzoraka (posebice za skuplje skupine namirnice, npr. meso) (Thompson i Subar, 2008; Willett, 1998; Šatalić i Alebić, 2008).

2. 3. 5. Druge metode

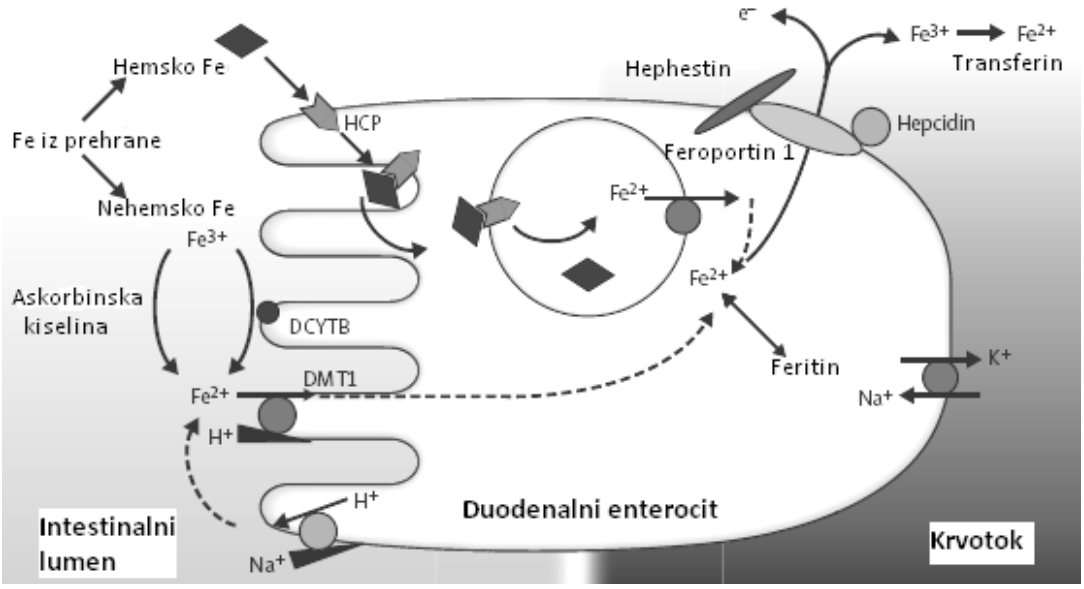
Mjerenje potrošnje hrane ili tzv. inventurna metoda, također spada u metode kod kojih se podaci bilježe u vremenu konzumacije. Rabi se za mjerenje unosa hrane u domaćinstvima i ustanovama gdje su obroci zajednički (zatvor, domovi za starije osobe, vojne baze, škole i sl.). Uzima se u obzir sva hrana koju domaćinstvo ili ustanova ima na početku praćenja, sva hrana koja se kupi ili uzgoji u tom periodu te količina koja preostane na kraju istraživanja (Šatalić i Alebić, 2008; Willett, 1998; Wrieden i sur., 2003).

Nekoliko je istraživača razvilo **fotografske i video metode** s ciljem smanjenja opterećenja ispitanika i dobivanja kvalitetnijih podataka. Npr. ispitaniku se osigura fotoaparat kojim snimi hranu prije i nakon jela. Hrana se dodatno opiše i navede se način pripreme. Veličina porcije se procjenjuje usporedbom s fotografijom hrane poznate veličine porcije. Ova je metoda posebno prikladna za osobe s kognitivnim oštećenjima i problemima s vidom i govorom (Šatalić i Alebić, 2008; Thompson i Subar, 2008).

2. 4. Apsorpcija željeza

Apsorpcija željeza se odvija u proksimalnom duodenumu (slika 5). Za apsorpciju željeza potreban je kiseli pH želuca (do pH 3), a povišenjem pH sadržaja želuca uzrokovanog različitim gastričkim stanjima (poput operacija, atrofije gastričkih stanica, infekcije s *Helicobacter pylori*) dolazi do smanjene apsorpcije željeza i razvoja anemije (Annibale i sur., 2003). Ovisno o tipu željeza iz namirnice, odnosno ovisno o tome je li riječ o hemskom ili nehemskom željezu razlikujemo dva različita puta apsorpcije.

Prvi korak u apsorpciji nehemskog željeza je prevođenje feri željeza (Fe^{3+}) u fero oblik (Fe^{2+}) djelovanjem ferireduktaze (Dcytb, duodenalni citokrom b) na površini apikalne membrane enterocita. Kiseli sadržaj na apikalnoj membrani pruža elektrokemijski gradijent H^+ iona koji potiče transport Fe^{2+} u enterocit pomoću apikalnog divalentnog metal transportera DMT1 (homolog je Nramp1). Osim što transportira željezo u enterocit, DMT1 također efikasno transportira i druge divalentne metale (Mn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}i Zn^{2+}), uključujući i neke izuzetno toksične (npr. Cd^{2+}, Pb^{2+}) (Adamson, 2008; Boulpaep i Boron, 2006; Zimmermann i Hurrell, 2007; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006; Ganong, 2003). Dcytb je u normalnim stanjima eksprimiran u maloj količini no u stanjima poput hipoksije ili deficitu željeza, dakle hiperapsortivnom stresu, njegova se ekspresija značajno povećava (Andrews, 2006; Lieu i sur. 2001).



Slika 5. Shematski prikaz apsorpcije željeza (Prilagođeno prema Zimmermann i Hurrell, 2007)

Nakon što se Fe^{2+} transportira u citoplazmu enterocita, dio se uskladišti u feritin, dok dio Fe^{2+} pomoću feritina dolazi do bazolateralne membrane enterocita, a čini se kako je upravo to kontrolna točka ukupne apsorpcije željeza. Poznat je samo jedan bazolateralni transporter, feroportin (Lieu i sur., 2001; Boulpaep i Boron, 2006; Zimmermann i Hurrell, 2007; Cairo i sur., 2006; Ganong, 2003). Feroportin je kao i DMT1 eksprimiran u brojnim tkivima, no njegove su glavne uloge intestinalna apsorpcija Fe, placentalni transport Fe i eksport makrofagnog Fe. U stanjima povećane intracelularne koncentracije željeza dolazi do smanjene ekspresije feroportina, dok se značajno povećava u deficitu željeza i hipoksiji, slično DMT1 (Lieu i sur., 2001; Andrews, 2006; Cairo i sur., 2006).

Smatra se da su ekspresija DMT1 i feroportina regulirane preko labilnih skladišta željeza (LIP). Jedan je LIP smješten u apikalnoj, a drugi u bazalnoj strani enterocita i oni odvojeno reguliraju ekspresiju ova dva transportera (Oates, 2007). Smatra se da su LIPovi prisutni i u drugim stanicama, što je pokazano istraživanjima na osobama zaraženima parazitom malarije i sadržaju LIPa u eritrocitima koji paraziti trebaju za rast i razvoj (Oppenheimer, 2001).

Feroportin se regulira i posttrasnlacijski preko hepcidina. Hepcidin je glavni hormonalni regulator homeostaze željeza koji se veže na feroportin na bazalnoj membrani enterocita, te poput okidača regulira njegovu aktivnost. U slučaju dovoljnih količina uskladištenog željeza, dolazi do pojačane produkcije hepcidina u jetri koji tada djeluje negativnom povratnom spregom na feroportin supresirajući njegovu aktivnost, odnosno dolazi do smanjenog eksporta željeza iz enterocita, a samim time i do smanjene aposorpcije iz duodenuma (Pietrangelo, 2011; Means, 2004; Zimmermann i Hurrell, 2007; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006).

Postoje i dokazi o hepcidin ovisnoj regulaciji apsorpcije željeza koja vjerojatno uključuje hemojuvelin i neogenin tablica 3 (Oates, 2007). Hemojuvelin ima visoku ekspresiju u mišićima i srcu, te u manjoj mjeri u jetri i vjerojatno signalizira nedostatak željeza u ovim tkivima i organima koji su izuzetno ovisini o dobavi kisika, ujedno je i u interakciji s neogeninom pa je samim time hemojuvelin esencijalan za produkciju hepcidina (Anderson i sur., 2007).

Inflamatorni stimulansi (npr. IL-6) su okidač za povećanu ekspresiju hepcidina, smanjujući oslobađanje željeza, kao i razinu diferi transferina. Povećana ekspresija hepcidina dovodi do stanja hipoferemije koje pomaže imunološkom sustavu tako što zadržava željezo dalje od patogenih mikroorganizama (Anderson i sur., 2007; Andrews, 2006).

Tablica 3. Željezo geni/proteini koji su uključeni u homeostazu željeza (Ward i sur., 2011)

Fe gen/protein	Uloga
Laktoferin	Slabo keliranje željeza
Transferin	Transporter željeza
Transferin receptor 1	Celularni unos željeza
Feritin	Skladištenje željeza
Nramp1	Transfer željeza od fagolizosoma
Nramp2/DMT1	Unos željeza i transfer u fagolizosomima
Feroportin	Celularni eksporter željeza
Hepcidin	Regulacija homeostaze željeza
Hemojuvelin	Regulacija hepcidinske ekspresije
IL-1, IL-6	Uključeni u deprivaciju željeza tijekom infekcije i inflamacije, preko indukcije hepcidina i supresije feroportina
Hem oksigenaza 1	Neophodna za utilizaciju željeza u sisavaca

Bazolateralni transport željeza je posredovan hephestinom, membranski vezanom ferooksidazom koja je pronađena jedino u placenti i probavnom sustavu. Njegova funkcija se može zamijeniti ceruloplazminom, homolognom multibakar ferooksidazom koja cirkulira u plazmi. Hephestin oksidira željezo do Fe^{3+} stanja i omogućuje njegovo vezanje na plazmatski transferin preko kojeg se cirkulacijom prenosi dalje do organa i tkiva. Željezo se deponira u svim tkivima u tijelu, no prednost imaju jetra i retikuloendotelijalni sustav (Adamson, 2008; Andrews, 2006; Zimmermann i Hurrell, 2007; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006). Unutar tih stanica, željezo se veže na apoferitin i nastaje feritin, glavni skladišni oblik željeza. Manje količine uskladištenog željeza su prisutne u netopljivom obliku nazvanom homosiderin (Guyton i Hall, 2006).

Za razliku od apsorpcije nehemskog željeza, hemsko se željezo iz mioglobina i hemoglobina, također preko apikalne membrane enterocita duodenuma prenosi u enterocite. Zbog svoje lipofilne prirode hem može difundirati kroz staničnu membranu, no u nekim slučajevima se transport hema odvija preko HCP1 transportera. Ulaskom u stanicu, Fe-porfirinski prsten se katabolizira inducibilnom hem oksigenazom, HO-1, kako bi se dobilo fero željezo, CO i biliverdin koji se reducira do bilirubina. Degradacija hema s HO-1 je količinom ograničavajući korak u apsorpciji hema iz duodenuma jer je aktivnost HO-1 pojačana u slučaju deficita željeza. HO-1 degradira hem do inorganskog Fe^{2+} u citosolu enterocita, s kojim se dalje postupa kao i s nehemskim željezom, odnosno ono se prebacuje

kroz bazolateralnu membranu preko feroportina. Stoga, iako je unos hema u enterocite specifično regulirano preko HCP1, izlazak željeza je rezultat ingestije hema koja je kontrolirana feroportinom, te je stoga vjerojatno direktno pod utjecajem razine cirkulirajućeg hepcidina. Osim toga, ekspresija feroportina se povećava s pojačanom ekspresijom HO-1 nakon enterofagocitoze (Latunde-Dada i sur., 2006; Cairo i sur., 2006).

Hem-nosač protein 1 (HCP1) je kao i većina gena koji su uključeni u intestinalni transport željeza visoko eksprimiran u proksimalnom duodenumu, no pronađen je i u jetri i u bubrezima. Njegova je ekspresija regulirana hipoksijom, hipotransferinemijom, kao i razinom željeza u duodenumu. HCP1 je normalno smješten između apikalne membrane i citosola. U stanju deficita željeza HCP1 se uglavnom nalazi na apikalnoj membrani, dok je u slučaju opterećenja željezom smješten u citosolu. Osim toga, pokazano je kako on transportira i Zn-porfirin, strukturni homolog hema, što ukazuje na potrebu porfirinskog prstena za apsorpciju (Shayeghi i sur., 2005; Cairo i sur., 2006).

U održanju homeostaze željeza u organizmu značajan čimbenik je dušikov monoksid (NO), s visokim afinitetom za željezo koji djeluje na aktivnost mnogih Fe-sadržavajućih proteina. NO direktno djeluje na regulaciju metabolizma željeza preko IRP1, a uključuje iscrpljivanje intracelularnog željeza (NO se ponaša kao kelator i veže željezo na sebe izvlačeći ga iz stanice; primijećeno u interakcijama aktiviranih makrofaga s tumorskim stanicama) i interakciju s Fe-S klasterima, te je pokazano kako NO povećava veličinu LIPova u nekim tipovima stanica, dok ih u nekima smanjuje (Richardson i Chuen Lok, 2008).

Apsorpcija željeza je usko regulirana veličinom postojećih rezervi željeza. U normalnih osoba, apsorpcija željeza je limitirana ali je značajno povećana u stanjima deficita željeza, najčešće uslijed krvarenja iz gastrointestinalnog trakta ili velikim menstrualnim krvarenjima (Boulpaep i Boron, 2006).

Nakon apsorpcije željeza slijedi plazmatsko cirkuliranje željeza pomoću transportera transferina do stanica i tkiva u organizmu. Kroz tijelo cirkuliraju apotransferin, monoferni transferin i diferni transferin. U normalnim uvjetima samo je jedna trećina transferinskih vezujućih mjesta zasićena s Fe^{3+} (svaka molekula transferina može vezati dva Fe^{3+}), što je važno u kliničkoj procjeni saturacija transferina (deficit željeza uzrokuje smanjenu saturaciju). Diferi transferin je ligand za transferin receptor (TfR) na staničnoj površini. Apotransferin i monoferi transferin se vežu puno manjim afinitetom. Osim eritroidnih stanica, veliku ekspresiju receptora imaju i tumorske stanice i aktivirani limfociti (Andrews, 2006; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006).

Vezanje diferi transferina na TfR dovodi do receptorom posredovane endocitoze kompleksa. Nastala vezikula se potom zakiseli djelovanjem protonske crpke, što dovodi do oslobađanja željeza od transferina i jačanja transferin-TfR interakcije. DMT1 zatim prenosi željezo preko endosomalne membrane u citoplazmu. Jedan dio željeza pronalazi svoj put do mitohondrija za inkorporaciju u hem i Fe-S klastere, dio se skladišti u feritinu, a dio inkorporira u enzimima koji zahtjevaju željezo kao kofaktor. U međuvremenu se transferin i TfR recikliraju. Istraživanja su pokazala kako je ciklus transferina esencijalan za normalni unos željeza preko eritroidnih prekursora. Ovaj ciklus ima funkciju koncentriranja željeza u obliku u kojemu može ući u stanicu efikasno. Netransferin-vezan unos željeza je prisutan u drugim tipovima stanica, najznačajniji su hepatociti, što je od velike prednosti za organizam jer tako jetra predstavlja „odvod“ za sav višak željeza u organizmu, te je stoga jetra prvo mjesto patologije ekscesivnog akumuliranja željeza (Andrews, 2006; Lieu i sur., 2001; Cairo i sur., 2006).

2. 5. Deficit željeza i anemija uslijed deficita željeza

Anemija uslijed deficita željeza (u daljnjem tekstu anemija) je najčešći oblik anemije i najčešći prehrambeni poremećaj diljem svijeta. Predstavlja veliki javnozdravstveni problem i iako se u zemljama u razvoju javlja zbog prehrambenog deficita željeza, u razvijenim je zemljama također moguć no vjerojatnije je u pitanju krvarenje iz gastrointestinalnog sustava ili genitourinarnog trakta (McPhee i sur., 2006; WHO, 2001). U svakom slučaju u razvijenim zemljama treba razmotriti je li prehrambeni unos željeza dostatan za zadovoljenje potreba organizma posebice ukoliko se radi o nekoj od rizičnih populacijskih skupina; trudnicama, dojenčadi (posebice prerano rođena i/ili male porođajne mase), adolescentima ili ženama reproduktivne dobi.

Incidencija anemije je posebice visoka tijekom trudnoće i laktacije uslijed povećanih potreba za željezom (Scholl, 2011; Lee i sur., 2002; Tapiero i sur., 2001), a razmjer ovog javnozdravstvenog problema je vidljiv u prilozima 1 i 2. Najveća je prevalencija upravo u zemljama Azije i Afrike, a što se tiče podataka za Hrvatsku dostupni su podaci o prevalenciji anemije u djece školske populacije (WHO, 2006a) (prilog 3).

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) između 35 % i 75 % (u prosjeku 56 %) trudnica u zemljama u razvoju, te 18 % žena iz industrijaliziranih zemalja je

anemično (WHO, 2001). Deficit željeza bez anemije je češći poremećaj i ukazuje na iscrpljene zalihe željeza u organizmu, koje su još dovoljne kako bi se održavala normalna razina hemoglobina (Scholl, 2011; Allen, 2000; Ballinger, 2006). Prema WHO, učestalost deficita željeza u zemljama u razvoju je oko 2,5 puta veća od učestalosti anemije (WHO, 2001). Procijenjena prevalencija anemije u žena reproduktivne dobi je 43 % u zemljama u razvoju i 12 % u razvijenim regijama (WHO, 2001) što ukazuje na to da su mnoge žene anemične već u vrijeme začeća (Allen, 2000; Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman i sur., 2005; Lee i sur., 2002; Viteri i Berger, 2005).

Adolescenti su posebice izloženi u vrijeme intenzivnog rasta i to oba spola. Kod djevojaka se on događa prije menarhe no nastavlja se do 16. – 17. godine. U dječaka intenzivan rast počinje 2 godine kasnije nego u djevojaka, te postoji dodatna potreba za željezom povezana s povećanjem hemoglobina u pubertetu. Dojenčad u vrijeme rođenja imaju zalihe željeza dostatne za 4 – 6 mjeseci, što je u skladu s činjenicom da dojenčad rođena u punom terminu nemaju potrebu za željezom. Potrebe dojenčadi su izuzetno visoke (najviše tijekom životnog razdoblja) i kontinuirano isključivo dojenje vodi k razvoju anemije unutar 1. godine života (Hallberg i Hultén, 2002; Zimmermann i Hurrell, 2007; Scholl, 2011; Ziegler i sur., 2011b).

2. 5. 1. Stupnjevi deficita željeza

Anemija uslijed deficita željeza je stanje u kojem je anemija i očiti dokaz nedostatka željeza. Progresija deficita željeza može se podijeliti u tri faze (tablica 4), no vrlo se često ova stanja u progresiji ne razlikuju i uzimaju kao sinonim (Adamson, 2008; Nemet, 2000). Prva je faza negativan balans željeza u kojem su potrebe (ili gubici) željeza premašili sposobnost tijela da apsorbira željezo iz prehrane. Ovo je stanje rezultat mnogih fizioloških mehanizama, uključujući gubitak krvi, trudnoću, brzi rast adolescenata ili neadekvatan unos željeza prehranom. Gubitak krvi u količini od 10 – 20 ml eritrocita na dan je veći od količine željeza koje probava može apsorbirati iz normalne prehrane. Tijekom ovog perioda, zalihe željeza (kao serumsko željezo) su smanjene. Sve dok su zalihe željeza prisutne i mogu se mobilizirati, serumsko željezo (SI), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) i protoporfirin eritrocita ostaju unutar normalnih granica. U tom stadiju, morfologija crvenih stanica i indicije su normalne (Adamson, 2008; Zilva i sur., 1992; Pasricha i sur., 2010).

Kada se zalihe željeza iscrpe, SI počinje padati. Postupno, TIBC se povećava kao i razina protoporfirina eritrocita. Prema definiciji, zalihe željeza u koštanoj srži su odsutne kada

je serumski feritin < 15 µg/L. Sve dok SI ostaje unutar normalnog raspona, sinteza hemoglobina ostaje netaknuta bez obzira na zalihe željeza koje nestaju. Jednom kada saturacija transferina padne na 15 – 20 %, sinteza hemoglobina je smanjena. To je period Fe-deficitarne eritropoeze. Postupno, hemoglobin i hematokrit počinju opadati, reflektirajući anemiju. Saturacija transferina u ovom trenutku je 10 – 15 % (Adamson, 2008; Zilva i sur., 1992; Čepelak i sur., 2004; Viteri, 2011; Pasricha i sur., 2010).

Svaka proteinska podjedinica hemoglobina sadrži jednu hem molekulu (hemoglobin egzistira kao tetramer i svakoj hem podjedinici su potrebne četiri molekule željeza). U deficitu željeza je prekinut finalni korak u sintezi hema. U tom koraku Fe^{2+} se umeće u protoporfirin IX pomoću enzima ferokelataze. Sinteza globina je inhibirana deficitom hema preko hem-regulirajućeg translacijskog inhibitora (HRI). Stoga je prisutno manje hema i više globinskih lanaca, što direktno uzrokuje anemiju (smanjenu koncentraciju Hgb) (McPhee i sur., 2006).

Kada je prisutna umjerena anemija (Hgb 100 – 130 g/L), koštana srž ostaje hipoproliferativna. S težim oblikom anemije (Hgb 70 – 80 g/L), hipokromija i mikrocitoza postaju jače zastupljene i eritroidna koštana srž postaje značajno neefektivna. Posljedično, s prolongiranom teškom anemijom razvija se eritroidna hiperplazija koštane srži (Adamson, 2008; Zilva i sur., 1992; Pasricha i sur., 2010).

Tablica 4. Laboratorijske osobitosti deficita željeza u organizmu (Čepelak i sur., 2004)

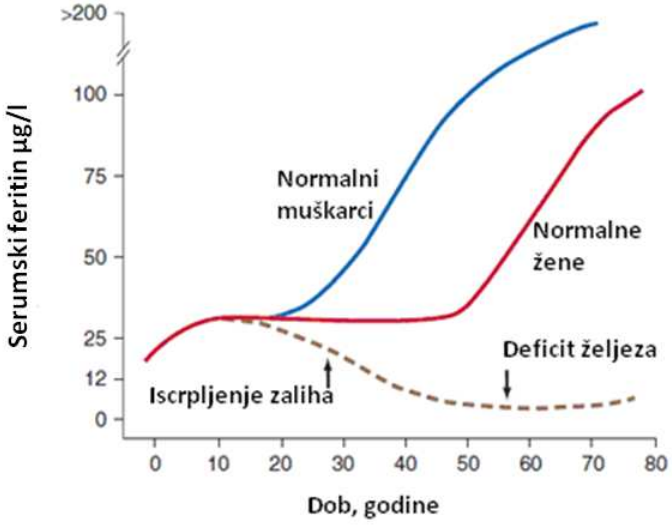
	Normalna	Deficit Fe bez anemije	Deficit Fe uz blagu anemiju	Deficit Fe uz izrazitu anemiju
Fe u stanicama koštane srži	2+/3+	nema	nema	nema
Fe u serumu	N	N	↓	↓↓
transferin (TIBC)	N	blago ↑	↑	↑↑
Saturacija transferina	N	N	↓	↓↓
Hemoglobin	N	N	↓	↓↓
Morfologija E	N	N	hipokromija	hipokromija/ mikrocitoza
Feritin	N	↓	↓↓	↓↓↓
Protoporfirin u E	N	N	↑	↑↑
Druge tkivne promjene	nema	nema	nema	epitel/nokti

N (u granicama referentnih raspona); ↑ (povećanje); ↓ (smanjenje)

Serumsko željezo predstavlja količinu cirkulirajućeg željeza vezanog na transferin. Zbog kompleksnih interakcija svih proteina uključenih u homeostazu željeza samo mjerenje SI vrlo rijetko može reflektirati stanje zaliha u tijelu (McPhee i sur., 2006; Zilva i sur., 1992; Cameron i Neufield, 2011; Viteri, 2011).

TIBC je indirektna mjera cirkulirajućeg transferina. Saturacija transferina normalno iznosi 25 – 50 %. Stanja deficita željeza su povezana sa saturacijom ispod 18 % (Adamson, 2008) odnosno 16 % (Zimmermann i Hurrell, 2007) ili ispod 15 % (Cook, 2005; Cameron i Neufield, 2011; Viteri, 2011).

U stabilnom stanju, serumski feritin korelira s ukupnim zalihama željeza u tijelu, stoga je serumski feritin najodgovarajući laboratorijski test za određivanje zaliha željeza u organizmu. Normalne vrijednosti feritina variraju ovisno o dobi i spolu (slika 6). U žena je ta koncentracija oko 30 µg/L dok je u muškaraca oko 100 µg/L, a kada serumski feritin padne <15 µg/L to je dijagnostički znak odsutnosti zaliha željeza (Adamson, 2008; Zimmermann i Hurrell, 2007; Cameron i Neufield, 2011; Viteri, 2011; Pasricha i sur., 2010). Međutim, iako je serumski feritin zlatni standard treba uzeti u obzir kako je on i indikator upale, te u slučaju nflamacije serumski feritin može ostati u granicama normale (Cook, 2005; Zimmermann i Hurrell, 2007; Zilva i sur., 1992; Cameron i Neufield, 2011; Viteri, 2011; Pasricha i sur., 2010).



Slika 6. Razina serumskog feritina kao funkcija spola i dobi (Prilagođeno prema Adamson, 2008)

Kao jedan od zadnjih laboratorijskih markera statusa željeza pojavilo se i određivanje topljivih transferinskih receptora (sTfR). Koncentracija sTfR reflektiraju broj tkivnih stanica s TfR receptorima, reflektirajući tkivne potrebe za željezom. Eritrociti u razvoju u koštanoj srži imaju najveću potrebu za željezom te sTfR koncentracije variraju ovisno o stupnju eritropoeze i količine zaliha željeza u organizmu. Normalne vrijednosti su 4 – 9 µg/L. U slučaju anemije uslijed deficita željeza povećana je koncentracija sTfR, te se upravo određivanje sTfRa preporuča u dijagnostičke svrhe (uz feritin) kako bi se razlikovala anemija uslijed deficita željeza od anemije kronične inflamacije (Looker i sur., 1999; Cook i sur., 2003; (Adamson, 2008; Zimmermann i Hurrell, 2007; Walsh i sur., 2011; Wheeler, 2008; Cameron i Neufield, 2011; Viteri, 2011).

U svrhu skriniga preporučuje se određivanje hemoglobina, saturacije transferina te MCV (Cook, 2005; Wheeler, 2008).

WHO definira anemiju kao razinu hemoglobina (Hgb) ispod 120 g/L za žene reproduktivne dobi, te ispod 110 g/L za trudnice ili kao hematokrit (Htc) ispod 0,330 L/L za trudnice (WHO, 2001; WHO, 2004). O ovom se kriteriju puno raspravljao i argumentiralo jer je poznato kako se hemoglobin sam za sebe ne može uzeti kao jedini indikator anemije. Upravo su stoga za kliničku interpretaciju neophodne vrijednosti za kapacitet vezanja željeza, odnosno saturaciju transferina (Nemet, 2000; Zilva i sur., 1992). U anemiji nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) i ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) su povećani dok obično saturacija transferina, koja normalno iznosi 20 – 50 % pada ispod 15 %. Stoga, za probir i kliničku odluku WHO osim Hgb i Htc preporučuje određivanje ili serumskog feritina ili saturacije transferina (WHO, 2001; Cook, 2005; WHO, 2004; Walsh i sur., 2011; Zilva i sur., 1992; Cameron i Neufield, 2011; Viteri, 2011; Pasricha i sur., 2010). Kod razmatranja serumskog feritina treba razmotriti postojanje eventualnog upalnog procesa (WHO, 2001).

Anemija i deficit željeza se često razviju tijekom kasnijih faza trudnoće, čak i u žena koje su u trudnoću ušle s relativno adekvatnim zalihama željeza (Allen, 2000). Zbog fizioloških prilagodbi žene na trudnoću, koje se intenziviraju u drugom tromjesečju, smatra se kako je najbolje vrijeme za detekciju bilo kojeg rizika povezanog s anemijom majke baš rana trudnoća (Scholl i Hedinger, 1994; Scholl, 2005; Scanlon i sur., 2000) jer je inicijalni status željeza izuzetno važan u trudnoći, naravno, uz adekvatnu prehranu (Andrews, 2006).

2. 5. 2. Kliničke manifestacije

Sve anemije vode ka klasičnim simptomima smanjenog kapaciteta prijenosa kisika (tj. umor, slabost, kratkoća daha, posebice dispneja). Zbog direktnih potreba nekih tkiva za kisikom (mišići) neminovno dolazi do umora (Beard, 2001; McPhee i sur., 2006). Kompenzatorni mehanizmi organizma vode k dodatnim simptomima anemije. Bljedoća kože (kapilare površinskih dijelova kože se restriktivno povlače u dublje slojeve) je također jedna od tipičnih manifestacija. Moguće su reakcije u obliku tahikardije, što povećava minutni volumen što je jedan od mehanizama kako se kroz višekratnu oksigenaciju u plućima može kompenzirati manjak hemoglobina. Dolazi do promjena u probavnom sustavu jer je željezo potrebno za proliferaciju stanica, te je moguća pojava glositisa (odumiranje jezičnih papila) i gastričke atropije s akloridijom (odsutnost HCla želuca) (McPhee i sur., 2006; Nemet, 2000). Poseban rizik za dojenčad su ireverzibilno smanjenje motoričkih funkcija i mentalnog razvoja (Lozoff i Georgieff, 2006; Hallberg i Hultén, 2002; Georgieff, 2011; Black i sur., 2011), što kasnije u djetinjstvu vodi k smanjenim kognitivnim i/ili bihevioralnim funkcijama, iako konačni dokazi za ove posljedice još uvijek nisu kategorički iznešeni (McCann i Ames, 2007), kao ni može li uzimanje dodataka prehrani i/ili terapija željezom poboljšati ishode razvoja mentalnog sustava (Lozoff i Georgieff, 2006; Zhou i sur., 2006). U djece, ali i u odraslih se javlja *pica*, tzv. čudni porivi za ne-hranom poput zemlje ili pepela (McPhee i sur., 2006; Nemet, 2000; Kettaneh i sur., 2005; Geissler i sur., 1998; Lopez i sur., 2007). Uz sve navedeno, takozvani sindrom nemirnih nogu je također povezan s anemijom.

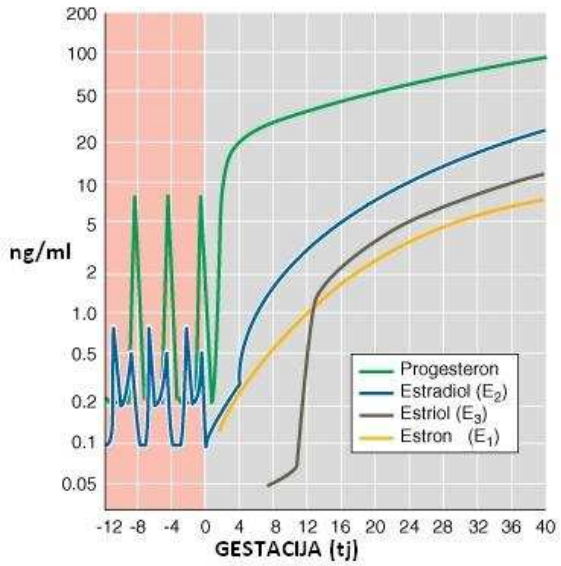
Deficit željeza se obično otkrije slučajno, posebice ukoliko se radi o blažem obliku deficita bez očitovanja anemije.

2. 6. Trudnoća

Srednje trajanje trudnoće je oko 266 dana (38 tjedana) od vremena ovulacije ili 280 dana (40 tjedana) od prvog dana zadnje menstruacije. Tijekom tog perioda žena doživljava cijeli niz dubokih prilagodba vlastitog kardiovaskularnog sustava, promjeni volumena tekućina, respiraciji, metabolizmu energije i prehrani. Ove redom navedene promjene reflektiraju efekte različitih hormona, kao i povećanje veličine uterusa u kojemu sada raste i razvija se fetus (Boulpaep i Boron, 2006).

2. 6. 1. Fiziološke prilagodbe žene na trudnoću

Kako bi se održala trudnoća dolazi do promjena u lučenju spolnih hormona (progesteron, estrogeni; slika 7) i mijenjanju njihovih odnosa. Ujedno se luče i drugi hormoni koji djeluju na metabolizam majke i prilagođavaju ga potrebama rastućeg fetusa. Tako na primjer korionski somatomamotropin smanjuje inzulinsku osjetljivost majke kako bi veći dio glukoze bio dostupan fetusu, a ujedno i pospješuje oslobađanje slobodnih masnih kiselina (Guyton i Hall, 2006). Upravo je ova smanjena inzulinska osjetljivost u trudnoći razlog pojave gestacijskog dijabetesa (McPhee i sur., 2006; Heidemann, 2005).



Slika 7. Izmjene u razinama spolnih hormona s gestacijom (Prilagođeno prema McPhee i sur., 2006)

Minutni volumen i volumen krvi se povećavaju u trudnoći. Volumen krvi se počinje povećavati tijekom prvog trimestra, širi se brzo tijekom drugog trimestra i raste na puno veći nivo tijekom trećeg trimestra, i konačno dostiže plato tijekom zadnjih nekoliko tjedana trudnoće. Može se povećati za oko 45 % blizu termina u jednoplodnim trudnoćama. Konačno povećanje volumena krvi rezultira povećanjem volumena i plazme i eritrocita. No, povećanje plazmatskog volumena počinje ranije i u konačnici je veće (oko 50 %) od povećanja u ukupnom volumenu eritrocita (oko 33 %) (Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Guyton i Hall, 2006; Heidemann, 2005; Wheeler, 2008). Predloženi mehanizam koji uzrokuje povećanje plazmatskog volumena je da promjena u koncentraciji progesterona i estrogena uzrokuje vazodilataciju koja smanjuje perifernu vaskularnu otpornost i stoga renalnu perfuziju (uključen je renin-angiotenzin-aldosteron sustav). Odmah nakon porađanja posteljice, uz

smanjenje razine progesterona i estrogena, majka započinje snažnu dijurezu (Boulpaep i Boron, 2006).

Povećanje volumena krvi je neophodno kako bi se mogle zadovoljiti rastuće potrebe uterusa s njegovim uvelike hipertrofičnim vaskularnim sustavom. Ono također štiti majku i fetus od štetnih efekata smanjenog venoznog povrata promjenama iz ležećih u uspravne položaje, te od efekata uslijed gubitka krvi povezanih s porodom (Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Heidemann, 2005). Dakle, majka u vrijeme poroda ima 1 – 2 l dodatne krvi u svojoj cirkulaciji, a normalno pri porodu izgubi oko ¼ ove količine (Guyton i Hall, 2006).

Stupanj formacije urina u trudnica je obično malo povećan zbog povećanog unosa tekućina i povećanog tereta ekskretornih produkata. No, dolazi i do nekoliko specifičnih promjena urinarne funkcije. Prvo, resorptivni kapacitet renalnih tubula za natrij, klor i vodu je povećan gotovo za 50 % kao posljedica povećane produkcije steroidnih hormona od strane placente i adrenalnog korteksa. Drugo, stupanj glomerulne filtracije se poveća za 50 % tijekom trudnoće, što vodi k pojačanom izlučivanju elektrolita i vode urinom. Kada se sve ovo uzme u obzir, normalna trudnica uzima u prosjeku oko 2,7 kg dodatne vode i soli (Guyton i Hall, 2006; Heidemann, 2005).

Minutni volumen se značajno povećava u prvom trimestru (za 35 do 40 %) no samo slabo u drugom i trećem trimestru (oko 45 % na termin poroda). Ovo povećanje uglavnom reflektira povećanje u udarnom volumenu, ali i brzini otkucaja srca. No minutni volumen nakon 27. tjedna opada i iznosi nešto više od normalnog unatoč visokog intrauterinog protoka krvi (Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Heidemann, 2005). Zbog povećanog bazalnog metabolizma trudnice i njezine veće veličine tijela, ukupna količina kisika koju žena koristi nedugo prije poroda je oko 20 % iznad normalnog, što dovodi do pojačane minutne ventilacije. Vjeruje se da i visoke koncentracije progesterona u trudnoći dodatno povećavaju minutnu ventilaciju jer progesteron povećava osjetljivost respiratornog centra na CO_2. Rezultat je 50 %-tno povećanje minutne ventilacije. Zbog rasta uterusa koji pritišće abdominalni sadržaj, koji pak pritišće dijafragnmu, dolazi do povećanja respiratornog stupnja kako bi se održala dodatna ventilacija (Guyton i Hall, 2006; Heidemann, 2005).

Renalni protok krvi se poveća 40 %. Protok krvi uterusa raste svega 1 do 15 % od povećanja minutnog volumena. Dotok krvi do srca (kako bi podržavao povećani minutni volumen), kože (kako bi se povećala toplinska radijacija) i dojki (kao potpora razvoju mliječnih žlijezda) se također povećavaju. No ne dolazi do povećanja u protoku krvi mozga, probavnog sustava ili mišićima. Povećanje u minutnom volumenu uz fizičku aktivnost je veći

u trudnica nego u žena koje nisu trudne (Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Heidemann, 2005).

Bez obzira na veliko povećanje volumena plazme, srednji arterijski tlak se obično smanjuje tijekom sredine trudnoće i tada se povećava tijekom trećeg trimestra, iako obično ostaje normalan ili ispod normalnog. Razlog ovom inicijalnom padu je smanjenje periferne vaskularne otpornosti, vjerojatno kao odraz djelomičnog vazodilatacijskog efekta progesterona i estradiola (Boulpaep i Boron, 2006; Heidemann, 2005).

Uslijed pojačanog lučenja hormona (slika 7) dolazi do povećanja bazalnog metabolizma u drugoj polovici trudnoće od oko 15 % a najočitiji simptom je osjećaj vrućine u trudnica (Guyton i Hall, 2006).

Uz sve navedene fiziološke prilagodbe, dolazi do povećanja tjelesne mase čemu se treba obratiti posebna pozornost jer pretilost u predtrudničkom razdoblju danas predstavlja jedan od najčešćih i najvećih opstetričkih rizičnih situacija (Galtier-Dereure i sur., 2000; Vahratiana i sur., 2005; Park i sur., 2011). Treba istaknuti kako fetus predstavlja manje od 1/3 ukupne mase koju žena dobije u trudnoći (Boulpaep i Boron, 2006). Iako je nekada preporuka za maksimalno povećanje mase u trudnoći bila do 15 kg, preporuke su danas prilagođene početnoj tjelesnoj masi žene s kojom ulazi u trudnoću, odnosno njezinim predtrudničkim indeksom tjelesne mase (BMI) (IOM, 2009). Pretilost ali i povećana tjelesna masa su povezani s cijelim nizom povećanih rizika u trudnoći (Baeten i sur., 2001; Raatikainen i sur., 2006; Galtier-Dereure i sur., 2000; Duvekot, 2005; Vahratiana i sur., 2005; McClung i Karl, 2009).

Genetska predispozicija za razvoj diabetes melitusa može se ispoljiti u trudnoći zbog inzulin-rezistentnih karakteristika trudnoće. Gestacijski se dijabetes razvija u trudnoći i zahvaća 2 – 5 % svih trudnoća u SAD, no iako je u većem dijelu prolazan, neke žene mogu u kasnijim fazama života manifestirati dijabetes tipa II. Slaba kontrola razine glukoze u trudnoći djeluje na tijek trudnoće, može doći do razvoja retinopatije i nefropatije u majke, akutnih komplikacija koje uključuju ketoacidozu, hipoglikemiju i infekcije. Osim toga povećan je rizik od preeklampsije i eklampsije, povećan je broj carskih rezova. Utjecaj na fetus je još i veći. Gestacijski je dijabetes povezan sa sindromom iznenadne smrti dojenčeta (sudden infant death, SID), spontanim pobačajima i kongenitalnim anomalijama. Povećan je rizik od fetalne makrosomije jer je visoka razina glukoze u majke okidač fetalnoj inzulinskoj sekreciji što rezultira velikim fetusom (porođajna masa djeteta $\geq$ 4000 g). To povećava traumatske porođaje kao i učestalost poroda carskim rezom (McPhee i sur., 2006; Roman i sur., 2011).

Trudnoća je povezana s hemoragijom i trombozom. To proizlazi iz specifičnih funkcija posteljice i njezinih adaptacija. Odvajanje placente od zida uterusa pri porođaju predstavlja životno opasnu hemoragiju. Kao adaptacija na ovaj rizik, trudnoća je hiperkoagulabilno stanje, te je povećana opasnost od tromboze (McPhee i sur., 2006; Heidemann, 2005); rizik je 4 – 5 puta veći u trudnica nego u žena iste dobi bez trudnoće (Gaćina i sur., 2006). Tromboza je gotovo 50 puta učestalija u prvih mjesec dana postpartum za razliku od netrudnica (McPhee i sur., 2006).

2. 6. 2. Uloga posteljice u dobavi hranjivih tvari

Gotovo sve potrebne hranjive tvari za fetalni rast i razvoj se kreću od cirkulacije majke do fetalne cirkulacije preko posteljice (placente), ili preko pasivne difuzije ili aktivnog transporta. Dakle, glavna uloga posteljice je omogućiti difuziju hranjivih tvari i kisika iz majčine krvi u krv fetusa, te difuziju ekskrecijskih produkata fetusa. Osim za CO_2, otpadni produkti se velikim dijelom izlučuju preko amnijske tekućine. U ranim mjesecima posteljica je debela (nepotpuno razvijena) i slabo propusna, s malom membranskom površinom. Kasnije difuzijska vodljivost raste, povećava se površina, stanje se slojevi posteljice (Guyton i Hall, 2006; Boulpaep i Boron, 2006).

Difuzija kisika se događa zbog gradijenta parcijalnog tlaka kisika u krvi trudnice i fetusa. Kisik otopljen u krvi velikih sinusa posteljice jednostavnom difuzijom prolazi u fetalni krvotok. Razlog tome je gradijent tlaka, veća sposobnost prijenosa kisika (20 – 50 %) fetalnog hemoglobina, kao i oko 50 % veća koncentracija hemoglobina u krvi fetusa. Osim toga, zbog lake difuzije CO_2 iz fetalne krvi (mali gradijent tlaka i dobra topljivost CO_2 u posteljičnoj membrani koja povećava njegovu difuziju 20 puta) dolazi do pojave dvostrukog Bohrovog učinka. Hemoglobin može prenijeti više kisika pri niskim vrijednostima parcijalnog tlaka CO_2, a nagli gubitak CO_2 iz fetalne krvi čini ju lužnatom, dok je majčina kisela a time se povećava kapacitet vezanja kisika fetalne krvi (Guyton i Hall, 2006).

Osim kisika i CO_2, kao posljedica difuzijskih gradijenata razgradni produkti izlaze van (neproteinski dušični spojevi – urea, mokraćna kiselina i kreatinin). U kasnoj fazi trudnoće dolazi do olakšane difuzije glukoze, jer je razina glukoze 20 – 30 % manja nego u majke. U mastima topljivi steroidni hormoni i masne kiseline se prenose jednostavnom difuzijom. Ketonska tijela te ioni kalija, natrija i klora prolaze lakom difuzijom. Aminokiseline se prenose sekundarnim aktivnim transportom. Placenta transportira i nekoliko esencijalnih nutrijenata (poput vitamina i minerala) (Boulpaep i Boron, 2006; Guyton i Hall, 2006).

Mnoge su tvari u fetalnoj cirkulaciji prisutne u većoj koncentraciji nego u majčinoj krvi, te stoga moraju biti aktivno transportirane protiv koncentracije ili elektrokemijskih gradijenata. Neophodna energija (tj. ATP – adenozin trifosfat) se dobiva iz glikolize ili ciklusa limunske kiseline, za koje su enzimi prisutni u ljudskoj placenti *at term*. Također su prisutni i enzimi za put pentoza fosfata, alternativni put oksdiacije glukoze, koji dobavlja nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) koji je neophodan za nekoliko sintetskih puteva koji moraju reducirati ekvivalente u ljudskoj placenti *at term* (Boulpaep i Boron, 2006).

Placenta uzima velike molekule preko receptor-medijirane endocitoze. Unos tvari poput LDL, transferina, hormona (npr. inzulin) i antitijela (npr. IgG) se povećava kroz gestaciju sve do neposredno do rođenja (Boulpaep i Boron, 2006).

2. 6. 2. 1. Potrebe fetusa i majke za hranjivim tvarima

Tijekom prve polovice trudnoće, fetusov vlastiti genetički program je primarna odrednica rasta, dok su u daljnjim fazama trudnoće uzroci rasta i razvoja puno varijabilniji. Četiri primarno epigenetska čimbenika su na djelovanju tijekom druge polovice trudnoće: placentalni, hormonalni, okolišni (npr. prehrana majke, bolesti, lijekovi, nadmorska visina) i metabolički (npr. dijabetes) (tablica 5) (Boulpaep i Boron, 2006). Upravo je okoliš sa čak 30 %-tnim utjecajem najvažnija odrednica, što dalje naglašava potrebu za pravilnom i uravnoteženom prehranom u razdoblju trudnoće.

Tablica 5. Determinante porođajne mase djeteta (Boulpaep i Boron, 2006)

Čimbenik	**Doprinos konačnoj porođajnoj masi djeteta (%)**
Okoliš majke	30
Genotip majke	20
Genotip oca	20
Fetalni genotip (bez spola)	15
Spol fetusa	2
Multifaktorijalni (gestacijska dob na porodu, višestruke gestacije, itd.)	13

Za metabolizam fetus uglavnom koristi glukozu i može pohraniti velike količine masti (iz glukoze). Potrebni su vitamini B skupine, posebno B_{12} i folna za stvaranje eritrocita, razvoj živčanog sustava i rasta općenito; vitamin C za pravilno stvaranje međustaničnih tkiva, posebice koštanog matriksa i vlakana vezivnog tkiva; vitamin D za normalan rast kostiju; vitamin E za normalni tijek rane faze razvoja embrija, te vitamin K kojeg jetra fetusa koristi za stvaranje faktora VII, protrombina i nekoliko drugih čimbenika zgrušavanja krvi (Guyton i Hall, 2006). Upravo o rastućim potrebama fetusa kroz gestaciju raste i potreba trudnice za unosom istih. Dnevni unosi za vitamine i minerale se ne mijenjaju kroz gestaciju, no potreba za energijom se mijenja kako trudnoća odmiče kroz tromjesečja (IOM, 2002).

Gotovo svaka prehrana koja uključuje jodiranu sol i adekvatan kalorijski unos koji podupire trudnoću također sadrži i dovoljno minerala, osim željeza. Unos željeza je usko povezan s kalorijskim unosom (oko 6 mg željeza dolazi na 1000 kcal), no uslijed povećanih potreba za željezom u trudnoći (potrebno je dodatno oko 800 mg cirkulirajućeg željeza kako bi se zadovoljile sve potrebe) tipična prehrana vrlo rijetko sadrži dovoljno željeza. Ujedno, vrlo malo žena ima dovoljne zalihe željeza na početku trudnoće kako bi mogle zadovoljiti potrebu za željezom kroz cijelu trudnoću. Stoga se preporučuje uzimanje dodataka prehrani sa željezom (Boulpaep i Boron, 2006; Adamson, 2008; Berger i sur., 2011; Wheeler, 2008).

Potrebe za folatima trudnice se povećavaju djelomično reflektirajući potrebu za produkciju krvnih stanica. Povećan zahtjev može rezultirati smanjenim koncentracijama folata u plazmi ili, u ekstremnim slučajevima, dolazi do megaloblastične anemije. Deficit folata uzrokuje poremećaj neuralne cijevi u razvijajućeg fetusa. Vrlo efikasna profilaksa se postiže uzimanjem dodataka prehrani, odnosno preparata s folnom kiselinom u količini od 600 do 800 µg/dan (Boulpaep i Boron, 2006; Wheeler, 2008).

2. 6. 2. 2. Uloga posteljice u regulaciji statusa željeza ploda

Do sredine gestacije većina je esencijalnih događaja u rastu i razvoju fetusa završena (organogeneza), te se rast i maturacija značajno intenziviraju do poroda. Fetus akumulira željezo kroz gestaciju, naglo ju ubrzava od 24. tjedna dostižući najveću razinu (1 mg po 1 g tjelesne mase) blizu termina, te pri porodu novorođenče ima oko 1 g željeza (Viteri, 2011; McArdle i sur., 2011). Posljedično, prijevremeni porod i niska porođajna masa stavlja novorođenče u povećani rizik od deficita željeza (Viteri, 2011; McArdle i sur., 2011). Svo željezo dolazi od majke i prenosi se preko posteljice. Stoga je balansiranje između fetusove

mobilizacije majčinih zaliha, te majčino balansiranje vlastitih i fetusovih potreba esencijalno (McArdle i sur., 2011).

Majčina jetra akumulira željezo tijekom prve polovice trudnoće i tada donira tu zalihu željeza fetusu kao bi održala fetalnu razinu željeza što je moguće višom (McArdle i sur., 2011). Fetalna koncentracija željeza i ukupno tjelesno željezo zadržavaju konstantan odnos kroz trudnoću. Između 8. i 30. tjedna jetra je glavni eritropoetski organ. Fetalna koštana srž započinje eritropoezu rano, no povećava se od 24. tjedna do poroda, dostižući tako produkciju iz jetre oko 30. tjedna, kada je omjer eritropoeze 50:50 (Viteri, 2011).

Prioritet ima fetus, zatim majčina razina hematokrita, te najmanji zalihe željeza majke. Jasno je kako ovo ukazuje na važnost prehrane žena između trudnoća. Nakon prve trudnoće, važno je vratiti zalihe željeza na predtrudničku razinu, čime bi se mogli smanjiti rizici od mogućih problema koji su povezani s deficitom željeza, a koji bi u protivnom u uzastopnim trudnoćama mogli postati ozbiljan problem (McArdle i sur., 2011).

Transfer i akumulacija željeza preko posteljice je regulirana razinom TfR, preko fetalne zalihe željeza u jetri i razinom hepcidina. Fetus s deficitom željeza ima puno nižu razinu hepcidina (od kontrolnih) i očit je vrlo snažan odnos s fetalnom razinom željeza. Hepcidinska espresija je jednako jako povezana s razinom TfR u placenti, iako se ni uloga placentalne razine željeza u regulatornom procesu ne može isključiti. Željezo u fetalnoj jetri regulira ekspresiju hepcidina. Kako raste razina željeza, raste i razina hepcidina. Fetalni se feritin povećava brže nakon 30. tjedna. Hepcidin se tada oslobađa u fetalnu cirkulaciju i dolazi u interakciju s posteljicom preko, za sada, slabo razjašnjenih mehanizama. Komunikacija između bazolateralne membrane (gdje je lociran hepcidin) i mikrovili strane (gdje se nalaze TfR) rezultira izmjenom razine receptora i moduliranom akumulacijom željeza (McArdle i sur., 2011; Viteri, 2011).

Kada je u limitu, razina željeza u majčinoj jetri je usko regulirana kako bi se osigurao maksimalni transfer željeza u fetus. Kod određene točke, međutim, majčina jetra preuzima kontrolu i štiti samu sebe od daljnje redukcije u statusu željeza. Kada je razina željeza u fetalnoj jetri ispod kritične točke majčin hepcidin je vrlo nizak, čime se maksimizira apsorpcija željeza iz GITa. Dostizanjem kontrolne razine smanjuje se potreba za željezom iz GITa majke, te se povećava razina hepcidina (McArdle i sur., 2011).

Utjecaj posteljične izmjene željeza je proučavana i obzirom na porod, odnosno vrijeme presjecanja pupčane vrpce, za koje se pokazalo kako utječe na ukupno tjelesno željezo novorođenčeta kod poroda, jer se cirkulacija između novorođenčeta i placente nastavlja i neko vrijeme nakon poroda (Chaparro, 2011; Viteri, 2011). Protok krvi s umbikalnom arterijom

prestaje 20 – 25 sekundi nakon poroda, dok kod umbikalne vene traje i do 3 minute nakon poroda. Odgođeno rezanje pupčane vrpce omogućava „posteljičnu transfuziju“. Ona je najintenzivnija u prvim momentima nakon poroda – oko 25 % transfera se dogodi u prvih 15 – 30 sekundi, a između 50 – 78 % će se završiti nakon 1 minute od poroda, gradualno usporavajući do kompletnog zaustavljanja za oko 3 minute. Procijenjena količina krvi koja se posteljičnom transfuzijom prebaci do novorođenčeta u odgođenom rezanju pupčane vrpce iznosi 18 ml po kg tjelesne mase, međutim novije su studije pokazale kako je ta količina oko 35 ml ili čak 79 ml. Na prosječnu masu novorođenčeta od 3,2 kg transfer krvi bi iznosio 25 ml/kg (Chaparro, 2011).

2. 7. Utjecaj deficita željeza i/ili anemije na tijek i ishod trudnoće

Cijeli niz istraživanja potvrdio je negativan učinak anemije u trudnica na ishod trudnoće. Djeca rođena od anemičnih majki su podložnija deficitu željeza i imaju tendenciju postati anemična (Scholl, 2011; Allen, 2000; Zimmermann i Hurrell, 2007; Kilbride i sur., 1999; Chaparro, 2011). Nadalje, morbiditet i mortalitet anemičnih trudnica su povećani uslijed ekscesivnog krvarenja na porodu, te negativnog učinka na imunološki odgovor (Allen, 2000; Zimmermann i Hurrell, 2007; Lee i sur., 2002; Scholl i sur., 1992; Scanlon i sur., 2000).

Istraživanja pokazuju kako je upravo željezo fundamentalno za normalan razvoj imunološkog sustava; neophodno je za staničnu proliferaciju i maturaciju, posebice limfocita, a i kritična je komponenta peroksid (neutrofili) i NO-generirajućih enzima (Beard, 2001; Ekiz i sur., 2005; Özcan i sur., 2011; Cunningham-Rundles i sur., 2009), te djeluje na nespecifičnu imunost smanjujući baktericidnu aktivnost makrofaga (Ward i sur., 2011; Beard, 2001; Ekiz i sur., 2005; Oppenheimer, 2001; Bhaskaram, 2001).

Anemija tijekom prvog i drugog trimestra (izražena kao hemoglobin) povećava rizik za prijevremeni porod i rađanje djeteta male porođajne mase (Scholl, 2011; Allen, 2000; Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman i sur., 2005; Scholl i sur., 1992; Shobeiri i sur., 2006; Scanlon i sur., 2000; Casanueva i Viteri, 2003; Viteri, 2011), a rizik je tim veći što je hemoglobin niži. Za žene s umjerenom do teškom anemijom rizik je gotovo udvostručen, dok je za žene s blagim oblikom anemije rizik od prijevremenog poroda povećan 10 – 40 %. Tijekom trećeg trimestra povezanost se reverzibilno mijenja, odnosno anemične žene imaju

12 – 25 %-tnu redukciju rizika za prijevremeni porod (Scanlon i sur., 2000; Scholl, 2005), no i koncentracija hemoglobina u trećem trimestru značajno korelira s porođajnom masom djeteta čak i u slučaju uzimanja dodataka prehrani (Allen, 2000). Anemija majke je bila neovisni rizični čimbenik i za prijevremeni porod i nisku porođajnu masu (Allen, 2000; Scholl, 2011). Veći je udio prijevremenih poroda i djece niske porođajne mase među trudnicama s anemijom u usporedbi s onima koje nisu bile anemične (Allen, 2000; Levy i sur., 2005; Scholl, 2011; Viteri i Berger, 2005). Vjerojatnost rađanja djeteta niske porođajne mase je udvostručena, a za prijevremeni porod više nego udvostručena u slučaju izraženog deficita u trudnica (Scholl, 2011; Scholl i sur., 1992). Neadekvatan dobitak na masi kroz trudnoću je bio veći u trudnica s anemijom (Scholl i sur., 1992), kao i učestalost poroda carskim rezom (Levy i sur., 2005). Osim utjecaja na ishod poroda, anemija majke utječe i na morfologiju posteljice (Smiljan-Severinski, 2001; Hindmarsh i sur., 2000).

Iako je uzimanje dodataka prehrani sa željezom u trudnoći preporučeno, doze željeza koje bi trudnice trebale uzimati se razlikuju, kao i doziranje istih obzirom na incidenciju deficita za određeno područje (Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman i sur., 2005; Tapiero i sur., 2001). Ujedno je pokazano i kako uzimanje dodataka prehrani u trudnoći povećava koncentraciju hemoglobina tijekom trudnoće, a postpartum smanjuje broj žena s deficitom željeza odnosno anemijom (Allen, 2000; Milman i sur., 2005), te na taj način pospješuje oporavak žene nakon poroda. Prevalencija anemije (bazirana na razini hemoglobina) među trudnicama koje su dobivale dodatke prehrani sa željezom kroz javno zdravstvene programe u prvom trimestru iznosi otprilike 8 %, 12 % u drugom, te 29 % u trećem trimestru (Scanlon i sur., 2000). Iako je uzimanje dodataka prehrani među trudnicama vrlo raširena (Allen, 2000; Zimmermann i Hurrell, 2007) i unos željeza daleko prekoračuje preporučne vrijednosti za unos (unos željeza prehranom i kroz uzimanje dodataka prehrani), vrijednosti hemoglobina kroz trudnoću opadaju (Zimmermann i Hurrell, 2007; Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006).

Prehrambeni unos željeza u trudnica je nizak, što je potvrđeno nizom istraživanja u različitim područjima (Lee i sur., 2002; Shobeiri i sur., 2006; Petrakos i sur., 2006; Rifas-Shiman i sur., 2009), što zbog prehrambenih navika (prevladava unos biljnih namirnica), što zbog same bioraspoloživosti željeza iz hrane (Thompson, 2007; Hallberg i Hultén, 2000).

No prehrambene, kao i životne navike u trudnoći se mijenjaju na bolje jer je upravo trudnoća period u životu svake žene kada je sklona mijenjanju istih (Rifas-Shiman i sur., 2009; Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007). Od posebnog su značaja starosna dob žene te njezin socio-ekonomski status. Iako viša starosna dob (iznad 35 godina) za sobom nosi cijeli

niz rizika po trudnoću, ona je povezana s boljim prehrambenim navikama u trudnoći (Rifas-Shiman i sur., 2009; Delbaere i sur., 2007). Također je i viši socio-ekonomski status povezan s boljim prehrambenim navikama u trudnoći (Rifas-Shiman i sur., 2009; Beam Dowd, 2007; Murakamia i sur., 2009; Park i sur., 2011).

Pušenje je povezano s povećanim rizikom od spontog pobačaja i smanjene porođajne mase djeteta (Samet i sur., 1995; Lassen i Oei, 1998; Power i sur., 2010; Chatenoud i sur., 1998). Komponente iz duhanskog dima prolaze placentu i ulaze u fetalnu cirkulaciju, uzrokujući fetalnu hipoksiju preko redukcije količine kisika koja je dostupna fetalnim tkivima (Samet i sur., 1995; Lassen i Oei, 1998; Ilijić i sur., 2006). Trudnice koje puše imaju i nižu razinu hemoglobina ali i feritina (Rasmussen i sur., 2005). Povećani rizik od spontanog pobačaja u trudnice koja puši je posebice visok tijekom prvog trimestra (Chatenoud i sur., 1998) i od perinatalne smrtnosti, te je također povezan s negativnim učincima na kasniji razvoj djeteta (Samet i sur., 1995; Ilijić i sur., 2006; Rahu i sur., 2010). Osim toga, povezano je i s povećanom tjelesnom masom i debljinom u djetinjstvu, dok dokazi za utjecaj na krvni tlak još uvijek nisu konzistentni (Power i sur., 2010; Čavlek i sur., 2010).

Obzirom da je pretilost (ali već i povećana tjelesna masa) u predtrudničkom periodu jedan od visokorizičnih opstetričkih situacija, nije zanemariv ni BMI s kojim žena ulazi u trudnoću jer je povezana s cijelim nizom rizika, od fetalne makrosomije i medicinskih komplikacija, uključujući trudnoćom induciranu hipertenziju, gestacijski dijabetes i porod carskim rezom (Duvekot, 2005; Hutcheon i sur., 2011; Yogev i Visser, 2009; Baeten i sur., 2001; Raatikainen i sur., 2006; Galtier-Dereure i sur., 2000; Vahratiana i sur., 2005; Roman i sur., 2011; Park i sur., 2011; Sheiner i sur., 2004; McClung i Karl, 2009).

Kada se sagledaju sve posljedice koje anemija, pa i deficit željeza u trudnoći imaju po fetus, odnosno novorođenče, nije bezrazložno što se željezo smatra jednim od najvažnijih minerala u fetalnom programiranju, ako ne i najvažnijim (McArdle i sur., 2011; McArdle i sur., 2006; Langley-Evans, 2008; Black i sur., 2011). Istraživanja su pokazala kako je za fetalno programiranje izuzetno važan status željeza trudnice, odnosno prisutnost deficita željeza u prvoj polovici trudnoće (McArdle i sur., 2006), što ponovno naglašava važnost inicijalnog statusa željeza majke jer je pokazano kako upravo zalihe željeza majke koreliraju s rastom fetusa (McArdle i sur., 2011; Gambling i sur., 2003; Langley-Evans, 2008), a ujedno je i nizak hemoglobin majke povezan s višim krvnim tlakom u predadolescentnih dječaka (Godfrey i sur., 1994), ali i s već ranije poznatim utjecajem na mentalni razvoj djeteta (Black i sur., 2011; Scholl, 2005; Georgieff, 2011).

3. ISPITANICE I METODE

3. 1. Ispitanice

Kako bi se osigurala randomiziranost, trudnica je morala biti u ranoj trudnoći odnosno u 1. tromjesečju i inače zdrava (uzimane su u obzir eventualne bolesti žene prije trudnoće). Prvo je tromjesečje odabrano kao granična točka uključivanja u istraživanja obzirom da statistički podaci za područje koje je odabrano pokazuju kako unazad nekoliko godina oko 88 % žena na prvi ginekološki pregled dolazi upravo do 12. tjedna gestacije (ZZJZ, 2011; ZZJZ, 2010; ZZJZ, 2009). Nije bilo drugih ulaznih kriterija.

Istraživanje je provedeno u dvije opće ginekološke ordinacije Doma zdravlja Osijek koje obuhvaćaju žene s područja grada Osijeka, prigradskih naselja i sela koja gravitiraju Kliničkoj bolnici Osijek. Za odabir općih ginekoloških ordinacija bilo je važno da obavljaju djelatnost u sklopu općeg zdravstvenog osiguranja, te da je standardna praksa ginekologa upućivanje trudnice na dvije analize krvi tijekom trudnoće (što inače nije obvezujuće).

Sve trudnice koje su odgovarale ovim kriterijima su kontaktirane u ginekološkoj ordinaciji neposredno nakon prvog liječničkog pregleda.

Uzimajući u obzir statističke podatke o porodima iz prethodnih godina na području Osječko-baranjske županije (DZS, 2008a; DZS, 2009a; DZS, 2010a; HZJZ, 2008; HZJZ, 2009; HZJZ, 2010), i procjene WHOa o prevalenciji anemije (WHO, 2001) utvrđen je minimalni broj od 200 uspješno okončanih trudnoća potreban za uvid u specifične zdravstvene pokazatelje u trudnica, incidenciju i prevalenciju deficita željeza i anemije.

Regrutacija ispitanica je trajala godinu dana (2009. do 2010. godine) i regrutirano je ukupno 251 trudnica. Praćenje je završilo u prosincu 2011. godine nakon čega je uslijedila selekcija podataka. Tri su trudnice izuzete zbog prisilnog pobačaja, jedna zbog smrti novorođenčeta, dvije zbog prijevremenog poroda (u 32. tjednu), te 14 zbog nemogućnosti kontaktiranja nakon poroda. Izuzeto je i 6 trudnica zbog nepotpunih podataka (nedostajali su medicinsko-biokemijski nalazi krvi). Ukupno je izuzeto 26 trudnica. Dodatno su izuzete tri uspješno okončane blizanačke trudnoće (prevalencija blizanačkih trudnoća u ispitivanoj populaciji trudnica iznosi 1,33 %), čime je konačan broj ispitanica sveden na 222 trudnice. Postotak ispitanika koji su izuzeti iz istraživanja iznosi 11,6 %.

Potencijalnim ispitanicama su detaljno objašnjeni ciljevi istraživanja, vremenski tijek i metodologija praćenja tijekom istraživanja, s posebnim naglaskom na tajnost osobnih podataka. Sve su ispitanice dobrovoljno pristale sudjelovati u istraživanju što su potvrdile potpisivanjem Suglasnosti za sudjelovanje (prilog 4).

Nakon regrutacije svaka je trudnica ispunila Opću anketu (prilog 5) koja uključuje pitanja vezana uz socio-ekonomski status i žvotne navike.

Kasnije su ispitanice kontaktirane kroz redovite kontrolne ginekološke preglede. Tijekom kontrolnih pregleda praćena je promjena u tjelesnoj masi, te su bilježene eventualne tegobe koje bi trudnica kroz napredovanje gestacije primjećivala (mučnine, edemi i sl.). Status željeza u krvi praćen je kroz analize krvi koje se provode u 1. tromjesečju, prilikom potvrde graviditeta, te u 3. tromjesečju, a promjene u prehrambenim navikama tijekom trudnoće 24-satnim upitnikom.

Podaci o ishodu poroda (termin poroda, modus poroda, porođajna masa i duljina novorođenčeta) prikupljeni su unutar 4 tjedna nakon poroda, prilikom kontrolnog ginekološkog pregleda, odnosno telefonski, ovisno o dolasku rodilje na ovaj neobvezujući kontrolni pregled.

3. 2. Metode

Kako bi se ispitale postavljene hipoteze i postigli ciljevi istraživanja odabrana je randomizirana longitudinalna prospektivna obsevacijska studija (kohortna studija).

Istraživanje je provedeno kao dio znanstvenog projekta *Prehrana i životne navike u očuvanju zdravlja*. Odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3. 2. 1. Antropometrijske metode

Svim regrutiranim trudnicama određena je tjelesna masa (Seca, UK) s preciznošću ± 0,1 kg, te tjelesna visina bez obuće s položajem glave u Frankfurt ravnini i preciznošću ± 0,1 cm koji je standardni dio navedene vage. Prema podacima o tjelesnoj masi i visini izračunat je indeks tjelesne mase (BMI, eng. Body Mass Index), prema kojemu su, uzimajući u obzir preporuke (IOM, 2009), trudnice svrstane u jednu od kategorija: pothranjena, normalno uhranjena, povećane tjelesne mase ili pretila. Osim toga, obzirom na dob, trudnice su prema preporukama (IOM, 2009) svrstavane u kategoriju mlađe, srednje ili starije dobi.

Kroz napredovanje gestacije praćena je promjena u tjelesnoj masi trudnice. Ukupan prirast na tjelesnoj masi koji predstavlja razliku između početne mase i mase trudnice neposredno prije poroda je uspoređen s preporukama (tablica 6) (IOM, 2009).

Tablica 6. Preporučeni prirast na tjelesnoj masi tijekom trudnoće ovisno o predtrudničkom indeksu tjelesne mase (BMI)

Predtrudnički BMI Kategorija	kg/m^2	**Preporučeni prirast na tjelesnoj masi u trudnoći** (kg)
Pothranjenost	≤ 18,5	12,7 – 18,1
Normalna uhranjenost	18,5 – 24,9	11,3 – 15,9
Povećana tjelesna masa	25,0 – 29,9	6,8 – 11,3
Pretilost	≥ 30,0	5,0 – 9,1

3. 2. 2. Medicinsko-biokemijske metode

Uzorci venske krvi ispitanica su prikupljeni natašte, pohranjivani i analizirani istoga dana prema Standardima dobre stručne prakse (HKMB, 2005) u ovlaštenom medicinsko-biokemijskom laboratoriju Doma zdravlja Osijek.

Provedene analize spadaju u opće medicinsko-biokemijske pretrage (Pravilnik, 2003; HKMB, 2004) i smatraju se dovoljnim pokazateljem statusa željeza u trudnica (Smiljan-Severinski, 2001; Lee i sur., 2002; Milman i sur., 2000; Cooper i sur., 2006; Čepelak i sur., 2004; Wheeler, 2008), posebice ukoliko se, kao u ovom slučaju radi o probiru određene populacijske skupine.

Promatrani su parametri kompletne krvne slike (KKS) i biokemijski parametri. Promatrani parametri KKS su: eritrociti (E), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH), prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (MCHC). Ovi su parametri određeni VCS tehnologijom na brojaču Beckman Coulter LH 750 System (Beckman Coulter Inc., USA).

VCS tehnologija temelji se na istodobno tri nezavisne tehnologije. Volumen stanica određuje se na osnovi Coulterova principa (mjerenje impedancije ili električnog otpora). Neprozirnost (stanični sadržaj) određuje se na osnovi vodljivosti stanice pomoću visokofrekventne elektromagnetske sonde, čime se eliminiraju oni volumeni – impulsi koji značajno odstupaju. Karakteristika površine stanice, morfologija i granulacija određuje se laserskim svjetlom. Na osnovi ove trodimenzionalne analize dobiju se kompletne karakteristike svake pojedine stanice (Laniček Krleža i sur., 1999).

Analizom uzoraka krvi na brojaču prvo se broje sve stanice i dobiveni se rezultat odnosi na broj eritrocita u uzorku krvi. Iza toga se radi liza eritrocita i broje se leukociti i

trombociti koji se razlikuju prema veličini. Promjena impedancije se detektira pikovima čija veličina predstavlja MCV. Recipročna vrijednost MCVa predstavlja hematokrit ili ukupni volumen eritrocita u 1l krvi. MCH (MCH = Hgb/E) i MCHC (MCHC = MCH/MCV) su brojčane vrijednosti koje se dobiju računski.

Koncentracija hemoglobina se određuje cijan-met hemoglobin metodom (ICSH metoda) (HKMB, 2004). Princip ove metode je spektrofotometrijsko određivanje koncentracije hemoglobina u obliku stabilnog crveno-smeđeg spoja hemoglobincijanida.

Promatrani biokemijski parametri su: željezo (SI), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) i nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC). Ovi su parametri određeni uređajima Olympus AU 400 i Olympus AU 680 (Olympus, Germany) prema protokolu proizvođača.

Željezo se određuje fotometrijskom metodom uz TPTZ [2,4,6-tri-(2-piridil)-5-triazin] kao kromogen. U kiselom mediju, željezo vezano na transferin disocira na slobodne feri ione i apotransferin. Hidroklorna kiselina i natrij askorbat reduciraju feri ione u fero ione koji onda reagiraju s TPTZom i formiraju plavi kompleks koji se određuje pri 600/800 nm. Povećanje apsorbancije je direktno proporcionalno količini prisutnog željeza (Olympus, 2006a).

UIBC se određuje fotometrijskom metodom s nitrozo-PSAP. Princip ove metode se bazira na činjenici kako je u normalnom stanju svega 1/3 Fe-vezujućih mjesta u transferinu zasićena feri željezom, čime serumski transferin ima značajni rezervni kapacitet za vezanje željeza koji je ustvari UIBC. Metoda se bazira na razlici apsorpcije između slijepe probe intenzivnog zelenog kompleksa Nitrozo-PSAP i fero željeza i apsorpcije ovog kompleksa s uzorkom krvi. Fero željezo kompleksa će se u uzorku krvi vezati na slobodna mjesta transferina te će boja biti manje intenzivna. Razlika ovih apsorpcija je ekvivalentna količini željeza vezanoj na transferin odnosno UIBC (Olympus, 2006b). TIBC je brojčana vrijednost dobivena računski (TIBC = SI + UIBC).

Iz navedenih se biokemijskih parametara dodatno izračuna saturacija transferina prema formuli: STf = (SI/TIBC) x 100.

Referentne vrijednosti promatranih parametara krvne slike navedene su u tablici 7, uzimajući u obzir promjene u istima uslijed fiziologije trudnoće (Čepelak i sur., 2004; HKMB, 2004). Referentne vrijednosti za koncentraciju hemoglobina i hematokrit u trudnoći preuzeta je od SZO (WHO, 2001), dok su za saturaciju transferina preuzete od Adamson (Adamson, 2008), Cook (Cook, 2005), te Zimmermann i Hurrell (Zimmermann i Hurrell, 2007).

Obavljena je transverzalna procjena nalaza iz 1. tromjesečja i longitudinalna procjena nakon nalaza iz 3. tromjesečja (Čvoriščec i Stavljenić-Rukavina, 1993).

Tablica 7. Referentne vrijednosti promatranih parametara

Parametar	Mjerna jedinica	Referentni intervali	
		Žene	Trudnice
Eritrociti	x 10^{12}/L	3,86 – 5,08	
Hemoglobin	g/L	119 – 157	≤ 110
Hematokrit	L/L	0,356 – 0,470	≤ 0,330
MCV	fL	83 – 97	
MCH	pg	27,4 – 33,9	
MCHC	g/L	320 – 345	
Željezo	µmol/L	8,0 – 30,0	
UIBC	µmol/L	26 – 59	
TIBC	µmol/L	49 – 75	
Saturacija transferina	%	≥ 20,0	≤ 15,0

Osim navedenih analiza uzoraka krvi, iz trudničke su knjižice preuzeti podaci o gestaciji, zadnjoj menstruaciji i očekivanom terminu poroda.

3. 2. 3. Djetetička metoda

Procjena kakvoće prehrane provedena je metodom 24-satnog upitnika (prilog 6) koji je svaka ispitanica ispunila tri puta kroz trajanje gestacije *multi pass* protokolom. Metoda je odabrana zbog praktičnosti, a osim toga je pokazala najmanju pogrešku u smislu podcjenjivanja ili precjenjivanja prehrambenog unosa (Scagliusi i sur., 2008), posebice ako se ispunjava *multi pass* protokolom (Šatalić i Alebić, 2008) i ukoliko je naglasak istraživanja na procjeni unosa mikronutrijenata, kao u ovom slučaju, odabira (Tucker, 2007). Ova metoda izbor je i velikog broja drugih istraživanja koja su promatrala prehrambeni unos željeza u različitih populacijskih skupina (Cooper i sur., 2006).

Procjena prehrambenog unosa makro i mikronutrijenata provedena je unosom i obradom podataka prikupljenih metodom 24-satnog upitnika u računalni program NutriPro koji kao bazu za izračun koristi nacionalne Tablice o sastavu namirnica i pića (Kaić-Rak i Antonić, 1990).

Dobiveni su rezultati uspoređeni s preporučenim dnevnim unosom za trudnice (IOM, 2002), preko DRI (Dietary Reference Intake) i RDA (Recommended Daily Allowance) vrijednosti. Usporedba prehrambenog unosa nutrijenata i preporuka je izražena postotkom

trudnica koje prehranom nisu zadovoljile svoje potrebe za makro i/ili mikronutrijentima (Murphy i sur., 2006; Fisberg i sur., 2006; Morimoto i sur., 2006).

Izračunat je i doprinos namirnica biljnog i životinjskog podrijetla ukupnom prehrambenom unosu željeza. Također je izračunat i dnevni unos kave i/ili čaja.

3. 2. 4. Metoda procjene bioraspoloživosti željeza iz prehrane

Procjena bioraspoloživosti prehrambenog željeza provedena je algoritmom prema Hallberg i Hultén (2000) napravljenog pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2007, Microsoft Corp., USA).

Algoritam obuhvaća sve poznate čimbenike koji utječu na bioraspoloživost ukupno prisutnog željeza iz prehrane. Uključen je promotivni učinak askorbinske kiseline (vitamina C), te mesa i ribe, kao i inhibitorni učinak fitata, polifenola (odnosno tanina), kalcija, sojinih proteina i jaja.

Kako bi se mogla napraviti procjena bioraspoloživosti ukupno unesenog prehrambenog željeza potrebno je prvo izračunati količinu mesa, kave i/ili čaja, jaja te soje i proizvoda koji sadrže sojine proteine. Količina konzumirane kave i/ili čaja preračunava se na količinu taninske kiseline: 1 šalica kave (150 ml) = 15 mg taninske kiseline, 1 šalica čaja (200 ml) = 30 mg taninske kiseline. Količina konzumiranog mesa (koje uključuje sve vrste mesa, perad i ribu) se preračunava na sirovo meso: 1 g mesa u obroku = 1,3 g sirovog mesa. Količina fitata se preračunava na fosfatne skupine (3,35 mg fitata = 1 mg fitat-P). Količine kalcija i vitamina C su preuzete iz izračuna dobivenog programom NutriPro. Uvrštavanjem svih ranije navedenih vrijednosti u algoritam dobiven je postotak apsorpcije koji se primijeni na ukupan unos željeza, te je konačni rezultat količina apsorbiraog željeza u mg.

Cijeli protokol algoritma detaljno je objašnjen u originalnoj referenci (Hallberg i Hultén, 2000).

3. 2. 5. Statističke metode

Svi prikupljeni kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a u slučaju raspodjela koje nisu slijedile normalnu razdiobu medijanom i interkvartilnim rasponom.

Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test, a po potrebi Fisherov egzaktni test. Razlike između dvije zavisne skupine normalno raspodijeljenih numeričkih podataka su testirane T-testom diferencija za zavisna mjerenja, a u slučaju kad varijable nisu slijedile normalnu razdiobu, korišten je neparametrijski analogni Wilcoxonov test. Razlike između tri zavisne skupine testirane su neparametrijskim Friedmanovim testom iz razloga što podaci nisu slijedili normalnu razdiobu.

Razlike izmedu dvije nezavisne skupine testirane su neparametrijskim Mann-Whitney U testom, a razlike izmedu više nezavisnih skupina neparametrijskim Kruskal-Wallis testom, iz razloga što distribucije podataka po kategorijama nisu slijedile normalnu razdiobu.

Za izračun korelacija numeričkih podataka koji slijede normalnu razdiobu korišten je Pearsonov test korelacije, te u slučaju kada varijable nisu slijedile normalnu raspodjelu korišten je Spearmanov test korelacije.

Za ispitivanje normalnosti razdiobe numeričkih podataka korišten je neparametrijski Kolmogorov-Smirnov test uz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina te izradu histograma.

Statistička analiza učinjena je programskim sustavom Statistica (inačica 7.0, StatSoft Inc., USA), uz odabranu razinu značajnosti od $p = 0,05$.

Grafička obrada podataka je napravljena pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2007, Microsoft Corp., USA).

4. REZULTATI

Karakteristike ispitanica (trudnica) prikazane su na slikama 8 – 10 i u tablicama 8 – 9. Prikazana je podjela trudnica prema socioekonomskim karakteristikama i životnim navikama obzirom na dobivene podatke iz Opće ankete.

Tablice 10 – 12 prikazuju prevalenciju deficita željeza i anemije u 1. i 3. tromjesečju obzirom na kriterije WHO i kliničke kriterije, te incidenciju anemije u trudnoći.

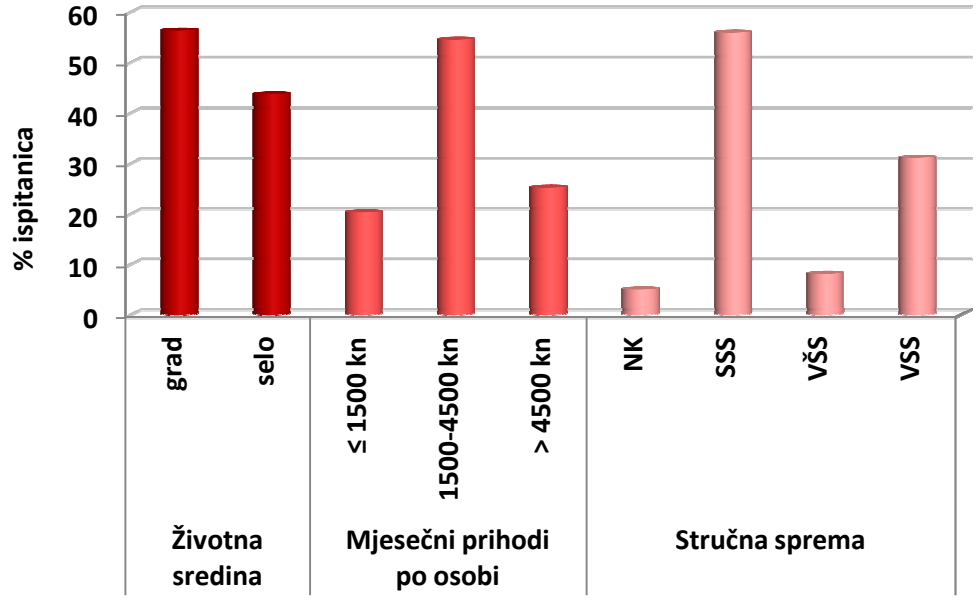
Slike 11 – 14 prikazuju promjene u hemoglobinu kroz trudnoću uz naglasak na primjeni u ginekološkoj i opstetricijskoj praksi.

Tablice 13 – 17 prikazuju podatke o kakvoći prehrane trudnica kroz trudnoću, uzimajući u obzir i uzimanje dodataka prehrani. Usporedba prosječnih dnevnih unosa energije, te makro i mikronutrijenata iz prehrane kao i iz dodataka prehrani s preporukama prikazana je na slikama 15 – 17. Značajne korelacije prosječnih prehrambenih unosa nutrijenata u ovisnosti o socioekonomskim karakteristikama i životnim navikama prikazane su u tablicama 18 – 25.

Unos željeza iz namirnica biljnog i animalnog podrijetla, količina apsorbiranog željeza u ovisnosti o njegovj bioraspoloživosti te povezanost sa statusom željeza u krvi prikazuju slika 18 i tablice 26 – 27.

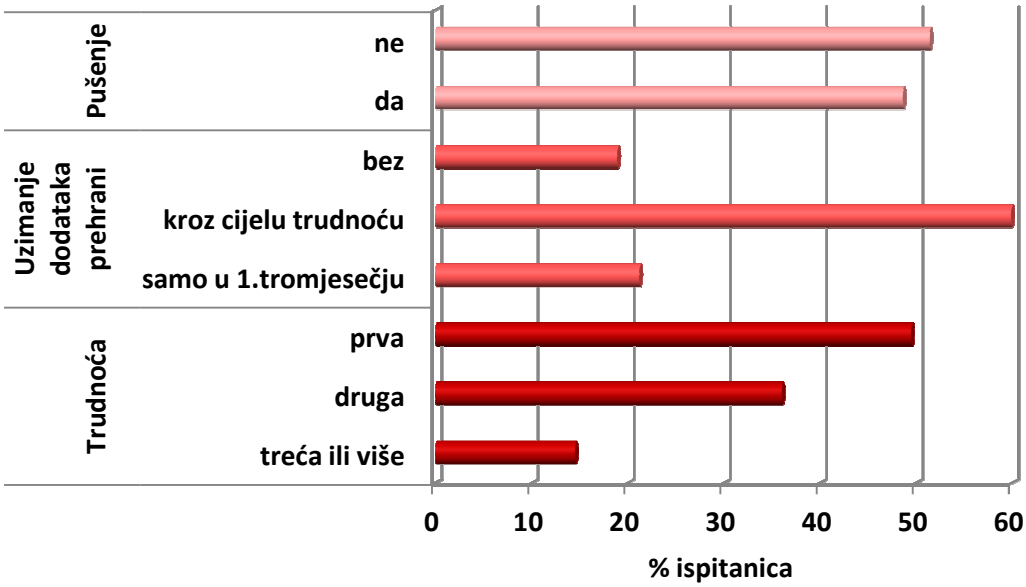
Usporedba ishoda trudnoće i/ili poroda sa statusom željeza u krvi prema kriteriju hemoglobina i saturacije transferina prikazana je u tablicama 28 – 31.

4. 1. Karakteristike ispitanica

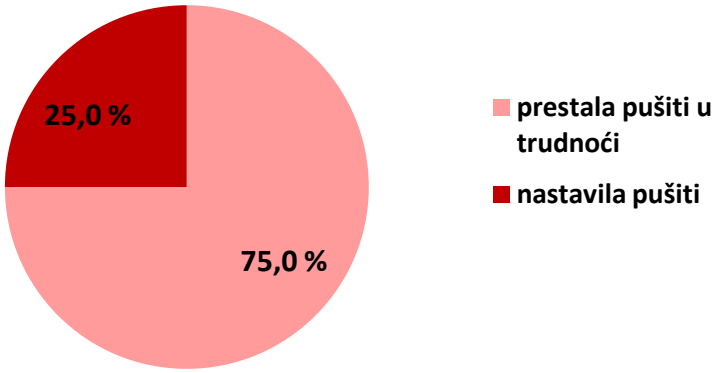


NK = nekvalificirani, SSS = srednja stručna sprema, VŠS = viša stručna sprema, VSS = visoka stručna sprema

Slika 8. Socioekonomske karakteristike ispitanica (N = 222)



Slika 9. Životne navike ispitanica (N = 222) (pušenje, uzimanje vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani, te broj trudnoća)



Slika 10. Razdioba ispitanica prema pušenju cigareta u vrijeme prije trudnoće (n = 108)

Tablica 8. Distribucija ispitanica (N = 222) prema predtrudničkom indeksu tjelesne mase (BMI)

BMI (kg/m^2)	**n**	**%**	**Srednja vrijednost**	**SD**	**Medijan**	**Min**	**Max.**
Pothranjena (≤ 18,5)	2	0,9	18,10	0,37	18,10	17,84	18,37
Normalna uhranjenost (18,5 – 24,9)	160	72,1	21,49	1,68	21,32	18,47	24,91
Povećana tjelesna masa (25,0 – 29,9)	37	16,7	26,38	1,34	25,76	24,98	29,30
Pretilost (≥ 30,0)	23	10,3	32,90	2,25	32,20	30,12	37,10

SD = standardna devijacija, min = minimalna vrijednost, max = maksimalna vrijednost

Tablica 9. Distribucija ispitanica (N = 222) prema dobi

Dobne kategorije (god)	**n**	**%**	**Srednja vrijednost**	**SD**	**Medijan**	**Min**	**Max**
Mlađa dob (< 18)	2	0,9	17,5	0,71	17,5	17,0	18,0
Srednja dob (18 – 35)	197	88,7	28,2	3,96	29,0	19,0	34,0
Starija dob (≥ 35)	23	10,4	37,3	2,88	36,0	35,0	43,0

SD = standardna devijacija, min = minimalna vrijednost, max = maksimalna vrijednost

4. 2. Status željeza te prevalencija deficita željeza i anemije u trudnica obzirom na WHO i kliničke kriterije

Tablica 10. Status željeza u krvi ispitanica (N = 222) obzirom na odabrane parametre u 1. i 3. tromjesečju trudnoće

Parametar	**Tromjesečje 1.** Srednja vrijednost ± SD	**Tromjesečje 3.** Srednja vrijednost ± SD	***p***
Eritrociti ($x10^{12}$/L)	4,31 ± 0,32	3,86 ± 0,34	*<0,001**
Hemoglobin (g/L)	128 ± 10	116 ± 11	*<0,001**
Hematokrit (L/L)	0,384 ± 0,027	0,350 ± 0,030	*<0,001**
MCV (fL)	88,4 ± 4,5	90,4 ± 5,4	*<0,001**
Željezo (µmol/L)**§**	16,3 (11,4 – 20,9)	6,8 (9,8 – 13,8)	*<0,001***
TIBC (µmol/L)	63,2 ± 10,2	78,0 ± 14,3	*<0,001**
Saturacija transferina (%)**§**	26,6 (17,4 – 34,9)	12,3 (8,2 – 18,7)	*<0,001***

*T-test diferencija; **Wilcoxonov test sume rangova

MCV = prosječni volumen eritrocita; TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza; STf = saturacija transferina

§ vrijednosti za željezo i saturaciju transferina su zbog nenormalne razdiobe rezultata prikazani medijanom (25 % - 75 %)

SD = standardna devijacija

Tablica 11. Prevalencija anemije i deficita željeza u 1. i 3. tromjesečju trudnoće (N = 222) obzirom na kriterije WHO

Parametar	**Anemija** (Hgb ≤ 110 g/L ili Htc ≤ 0,330 L/L) n (%)		**Deficit željeza** (Hgb 118 – 111 g/L ili Htc 0,355 – 0,331 L/L) n (%)		**Normalno** (Hgb = 119 – 157 g/L ili Htc = 0,356 – 0,470 L/L) n (%)	
	1.tm	3.tm	1.tm	3.tm	1.tm	3.tm
Hemoglobin (g/L)	8 (3,6)	58 (26,1)	24 (10,8)	69 (31,1)	190 (85,6)	95 (42,8)
Hematokrit (L/L)	7 (3,2)	54 (24,3)	27 (12,2)	76 (34,2)	188 (84,6)	92 (41,5)

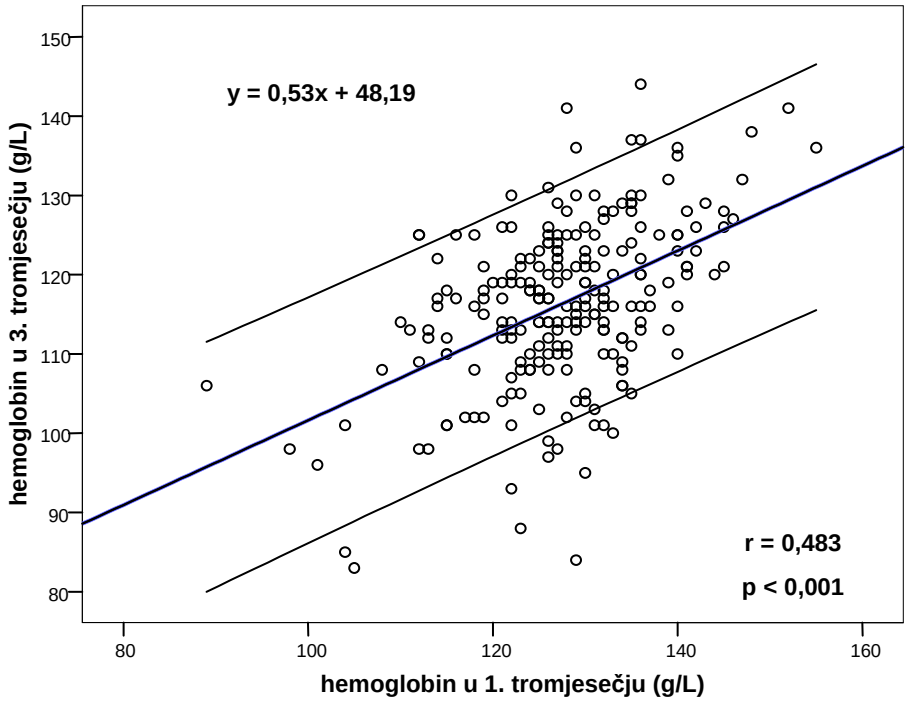
1.tm = 1. tromjesečje; 3.tm = 3. tromjesečje

Tablica 12. Status željeza trudnica u 1. i 3. tromjesečju trudnoće (N = 222) obzirom na odabrane parametre krvne slike koji se uz hemoglobin i hematokrit promatraju u kliničkoj praksi

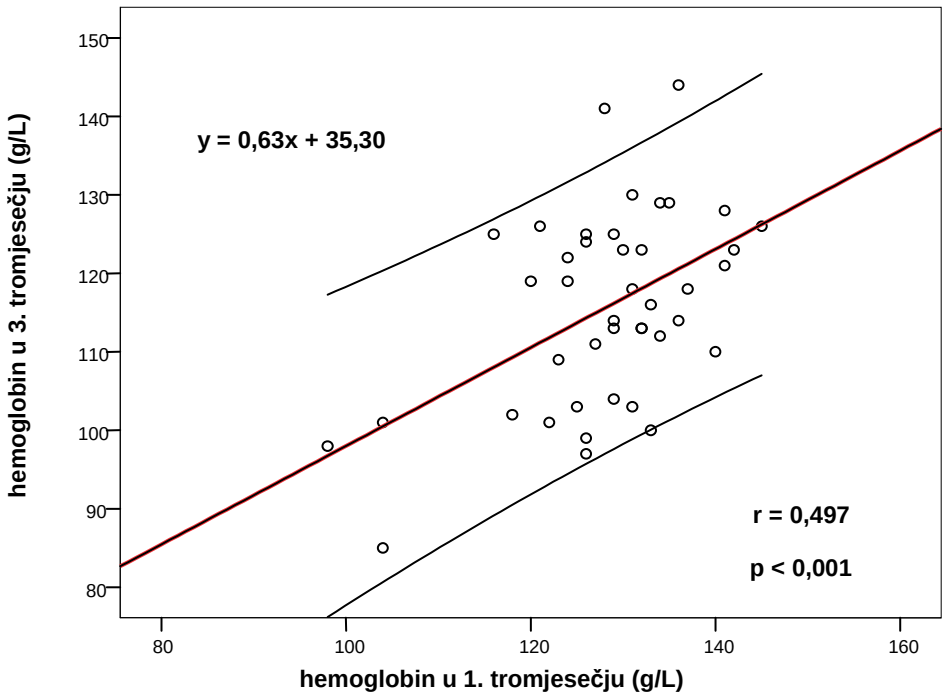
Parametar	**Referentni interval**	**Tromjesečje**	
		1.	**3.**
		n (%)	n (%)
Eritrociti ($x10^{12}$/L)	≤ 3,85	10 (4,5)	108 (48,6)
	3,86 – 5,08	212 (95,4)	114 (51,4)
MCV (fL)	≤ 82	17 (7,7)	20 (9,0)
	83 – 97	202 (90,9)	190 (85,6)
	≥ 98	3 (1,4)	12 (5,4)
Željezo (μmol/L)	≤ 7,9	25 (11,3)	82 (36,9)
	8,0 – 30,0	193 (86,9)	137 (61,7)
	≥ 30,1	4 (1,8)	3 (1,4)
TIBC (μmol/L)	≤ 48	10 (4,5)	2 (0,9)
	49 – 75	183 (82,4)	94 (42,3)
	≥ 76	29 (13,1)	126 (56,8)
STf (%)	≤ 10,0	13 (5,9)	76 (34,2)
	10,1 – 15,0	24 (10,8)	69 (31,1)
	15,1 – 19,9	35 (15,8)	31 (14,0)
	≥ 20,0	150 (67,5)	46 (20,7)

MCV = prosječni volumen eritrocita; TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza; STf = saturacija transferina

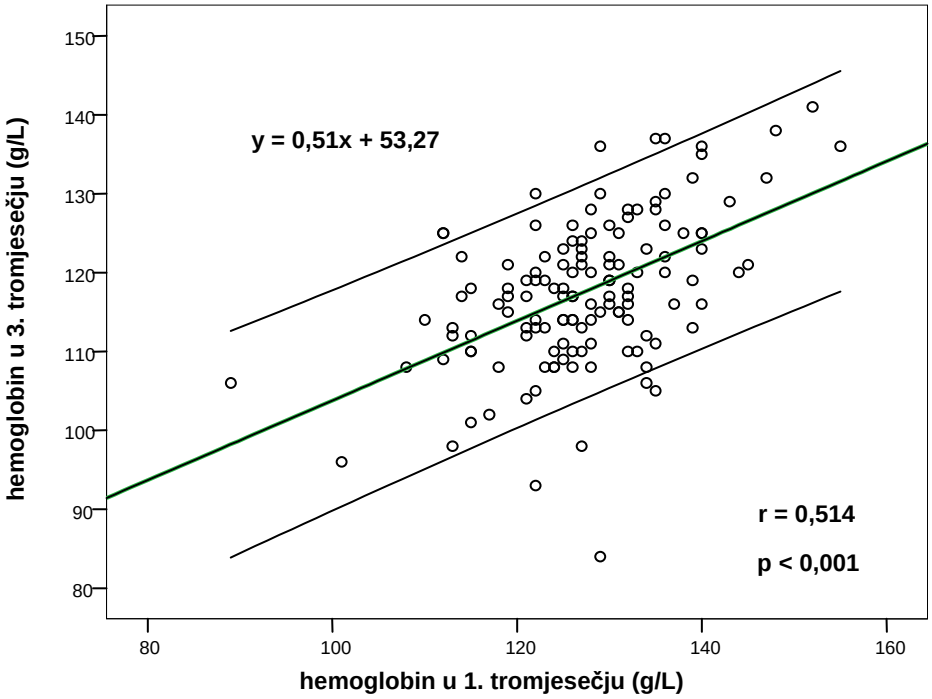
4. 3. Promjene u statusu željeza kroz trudnoću obzirom na hemoglobin



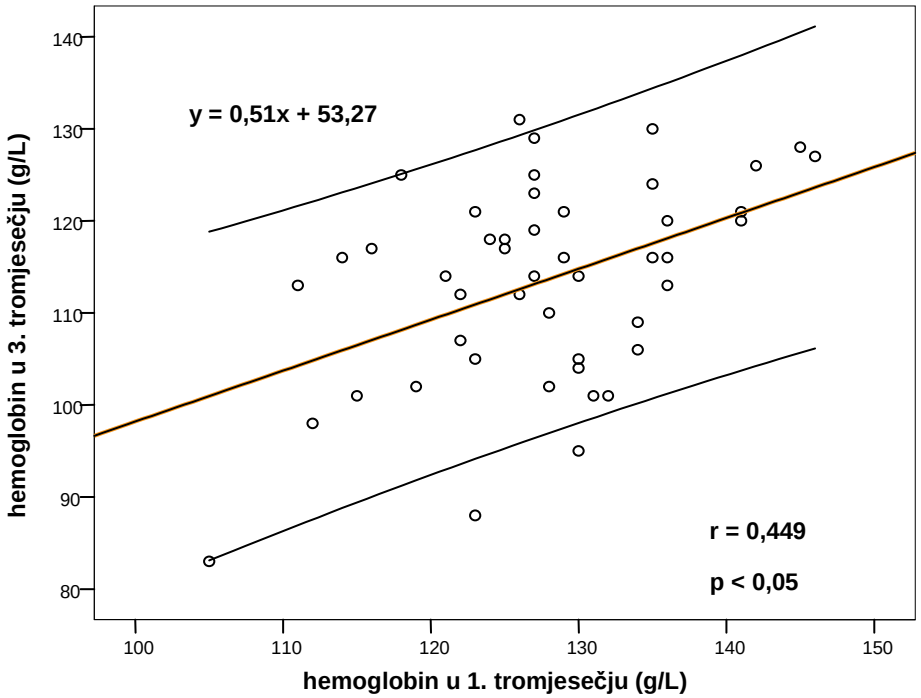
Slika 11. Odnos hemoglobina u 1. i u 3. tromjesečju za sve ispitanice (N = 222)



Slika 12. Odnos hemoglobina u 1. i u 3. tromjesečju za trudnice koje nisu uzimale vitaminsko/mineralne dodatke prehrani (n = 42)



Slika 13. Odnos hemoglobina u 1. i u 3. tromjesečju za trudnice koje su uzimale vitaminsko/mineralne dodatke prehrani (n = 133)



Slika 14. Odnos hemoglobina u 1. i u 3. tromjesečju za trudnice koje su prestale uzimati vitaminsko/mineralne dodatke prehrani nakon 1. tromjesečja (n = 47)

4. 4. Procjena kakvoće prehrane trudnica kroz trudnoću

Tablica 13. Prosječan dnevni unos energije i makronutrijenata u trudnica (N = 222) i udio trudnica koje kroz trudnoću (1., 2. i 3. tromjesečje) nisu zadovoljile preporučeni dnevni unos (RDA)

	Tromjesečje 1.		**Tromjesečje 2.**		**Tromjesečje 3.**		
	Prosječan dnevni unos Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	***p****
Energija (kcal)	1860 (1518 – 2236)	174 (78,4)	2010 (1667 – 2455)	172 (77,5)	2348 (1918 – 2870)	166 (74,8)	*<0,001*
Energija (kJ)	7780 (6274 – 9354)	174 (78,4)	8411 (6986 – 10274)	172 (77,5)	9826 (8026 – 11996)	166 (74,8)	*<0,001*
Bjelančevine (g)	58,7 (44,6 – 74,5)	157 (70,7)	59,3 (50,5 – 75,9)	179 (80,6)	71,7 (57,9 – 90,5)	168 (75,7)	*<0,001*
Masti (g)	73,2 (53,0 – 96,9)	47 (21,2)	80,6 (61,2 – 106,2)	36 (16,2)	101,5 (70,4 – 135,1)	33 (14,9)	*<0,001*
Ugljikohidrati (g)	237,0 (196,1 – 299,8)	35 (15,8)	257,5 (206,0 – 310,5)	23 (10,4)	290,6 (229,2 – 347,1)	7 (3,2)	*<0,001*
Vlakna (g)	20,5 (15,0 – 26,3)	181 (81,5)	20,6 (15,5 – 26,3)	174 (78,4)	22,9 (16,7 – 28,5)	157 (70,7)	*<0,001*

Friedmanov test

Tablica 14. Prosječan dnevni unos mineralnih tvari samo iz prehrane u trudnica (N = 222) i udio trudnica koje kroz trudnoću (1., 2. i 3. tromjesečje) nisu zadovoljile preporučeni dnevni unos (DRI)

Mineralne tvari	**Tromjesečje 1.**		**Tromjesečje 2.**		**Tromjesečje 3.**		***p***
	Prosječan dnevni unos Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	
Natrij (mg)	3387 (2362 – 5076)	17 (7,7)	3825 (2624 – 5094)	12 (3,4)	4046 (2830 – 5567)	6 (2,7)	*0,020**
Kalij (mg)	2777 (2126 – 3523)	205 (92,3)	2870 (2273 – 3474)	206 (92,8)	3052 (2453 – 3762)	195 (87,8)	*0,001**
Kalcij (mg)	698 (498 – 952)	177 (79,7)	684 (523 – 938)	183 (82,4)	761 (610 – 1051)	163 (73,4)	*<0,001**
Magnezij (mg)	155 (114 – 215)	217 (97,7)	170 (124 – 228)	212 (95,5)	181 (134 – 242)	204 (91,9)	*0,007**
Fosfor (mg)	1038 (836 – 1380)	29 (13,1)	1067 (868 – 1342)	20 (9,0)	1238 (1016 – 1576)	9 (4,1)	*<0,001**
Željezo (mg)	9,5 (7,5 – 12,4)	213 (95,9)	10,1 (7,8 – 13,3)	212 (95,5)	11,2 (8,7 – 14,6)	210 (94,6)	*<0,001**
Cink (mg)	3,01 (1,88 – 4,86)	210 (94,6)	3,25 (2,32 – 5,14)	209 (94,1)	3,41 (2,29 – 5,06)	208 (93,7)	0,066
Bakar (mg)	0,70 (0,46 – 0,92)	175 (78,8)	0,73 (0,50 – 1,03)	164 (73,9)	0,73 (0,51 – 1,05)	165 (74,3)	*0,043**
Mangan (mg)	859 (184 – 1463)	187 (84,2)	736 (152 – 1337)	206 (92,8)	884 (297 – 1519)	190 (85,6)	0,131
Selenij (µg)	82 (56 – 117)	63 (28,4)	91 (62 – 118)	51 (23,0)	106 (73 – 143)	30 (13,5)	*<0,001**

Friedmanov test

Tablica 15. Prosječan dnevni unos mineralnih tvari s doprinosom dodataka prehrani u trudnica (N = 222) i udio trudnica koje kroz trudnoću (1., 2. i 3. tromjesečje) nisu zadovoljile preporučeni dnevni unos (DRI)

Mineralne tvari	**Tromjesečje 1.**		**Tromjesečje 2.**		**Tromjesečje 3.**		***p***
	Prosječan dnevni unos Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	
Kalcij (mg)	985 (669 – 1357)	113 (50,9)	789 (609 – 1062)	158 (71,2)	870 (696 – 1134)	144 (64,9)	*<0,001**
Magnezij (mg)	167 (117 – 242)	210 (94,6)	200 (136 – 274)	194 (87,4)	205 (141 – 301)	179 (80,6)	*<0,001**
Fosfor (mg)	1038 (844 – 1389)	30 (13,5)	1080 (868 – 1345)	20 (9,0)	1250 (1021 – 1585)	10 (4,5)	*<0,001**
Željezo (mg)	16,6 (9,5 – 35,6)	143 (64,4)	20,0 (10,7 – 34,8)	132 (59,5)	21,3 (12,0 – 38,0)	121 (54,5)	*<0,001**
Cink (mg)	5,63 (2,67 – 14,31)	143 (64,4)	10,57 (3,21 – 20,92)	114 (51,4)	10,16 (3,13 – 20,85)	116 (52,3)	*<0,001**
Bakar (mg)	0,81 (0,51 – 1,23)	146 (65,8)	0,89 (0,54 – 1,62)	120 (54,1)	0,91 (0,56 – 1,59)	122 (55,0)	*0,001**
Mangan (mg)	965 (258 – 1750)	178 (80,2)	927 (234 – 1521)	190 (85,6)	957 (386 – 1861)	174 (78,4)	0,192
Selenij (µg)	88 (63 – 122)	51 (23,0)	99 (70 – 133)	39 (17,6)	114 (79 – 154)	23 (10,4)	*<0,001**

Friedmanov test

Tablica 16. Prosječan dnevni unos vitamina samo iz prehrane u trudnica (N = 222) i udio trudnica koje kroz trudnoću (1., 2. i 3. tromjesečje) nisu zadovoljile preporučeni dnevni unos (DRI)

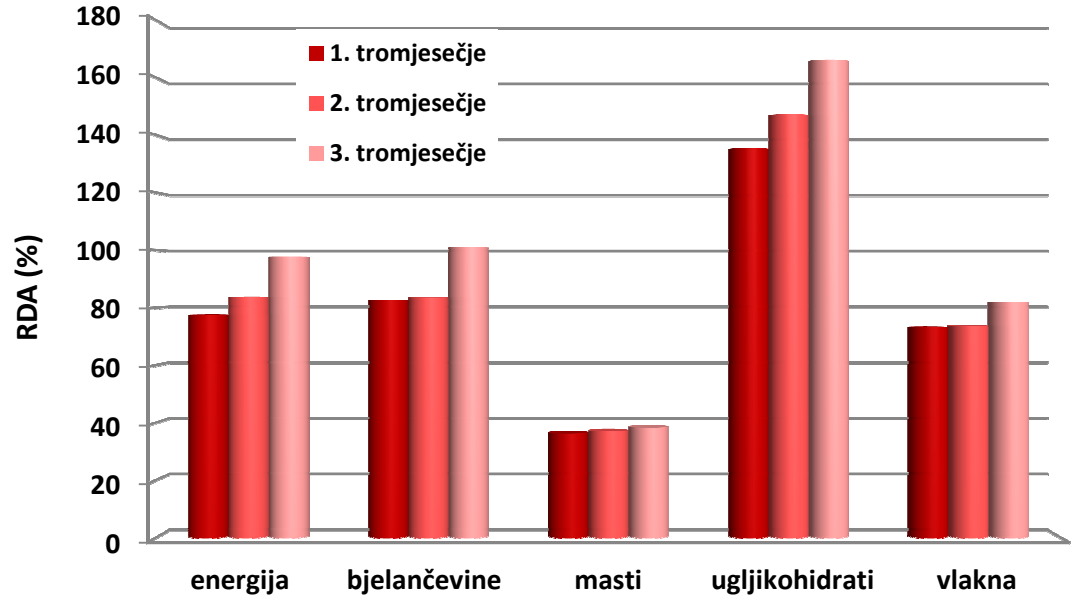
Vitamini	Tromjesečje 1.		Tromjesečje 2.		Tromjesečje 3.		*p*
	Prosječan dnevni unos Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	
Vitamin A (µg)	710 (295 – 1370)	119 (53,6)	665 (223 – 1297)	129 (58,1)	479 (190 – 1252)	137 (61,7)	0,292
Vitamin D (µg)	1,207 (0,133 – 4,496)	170 (76,6)	1,998 (0,300 – 5,251)	161 (72,5)	1,616 (0,229 – 5,313)	161 (72,5)	*0,001**
Vitamin E (mg)	1,60 (0,91 – 2,37)	222 (100,0)	1,50 (1,03 – 2,27)	221 (99,5)	1,70 (1,12 – 2,56)	222 (100,0)	0,419
Vitamin K (µg)	99 (6 – 180)	103 (46,4)	94 (12 – 156)	109 (49,1)	90 (9 – 187)	111 (50,0)	0,701
Vitamin C (mg)	131 (64 – 217)	79 (35,6)	135 (70 – 229)	72 (32,4)	127 (63 – 223)	75 (33,8)	0,658
Vitamin B_1 (mg)	0,82 (0,59 – 2,28)	150 (67,6)	0,98 (0,64 – 2,41)	143 (64,4)	1,02 (0,74 – 1,93)	150 (67,6)	*<0,001**
Vitamin B_2 (mg)	1,22 (0,79 – 2,53)	130 (58,6)	1,33 (0,81 – 2,64)	121 (54,5)	1,29 (0,85 – 2,33)	121 (54,5)	0,158
Niacin (mg)	10,7 (7,3 – 23,6)	146 (65,8)	12,4 (8,0 – 25,9)	148 (66,7)	12,1 (7,9 – 23,8)	145 (65,3)	*0,033**
Vitamin B_6 (mg)	1,23 (0,80 – 2,61)	142 (64,0)	1,40 (0,89 – 2,69)	144 (64,9)	1,46 (0,92 – 2,62)	141 (63,5)	*0,007**
Biotin (µg)	15,30 (8,29 – 26,14)	186 (83,8)	17,31 (10,53 – 25,22)	187 (84,2)	19,73 (12,46 – 27,59)	173 (77,9)	*<0,001**
Folati (µg)	118 (81 – 162)	221 (99,5)	115 (83 – 162)	221 (99,5)	119 (89 – 166)	221 (99,5)	0,329
Vitamin B_{12} (µg)	1,7 (0,6 – 4,0)	138 (62,2)	2,1 (0,8 – 4,0)	130 (58,6)	1,8 (0,6 – 4,3)	133 (77,9)	0,569

Friedmanov test

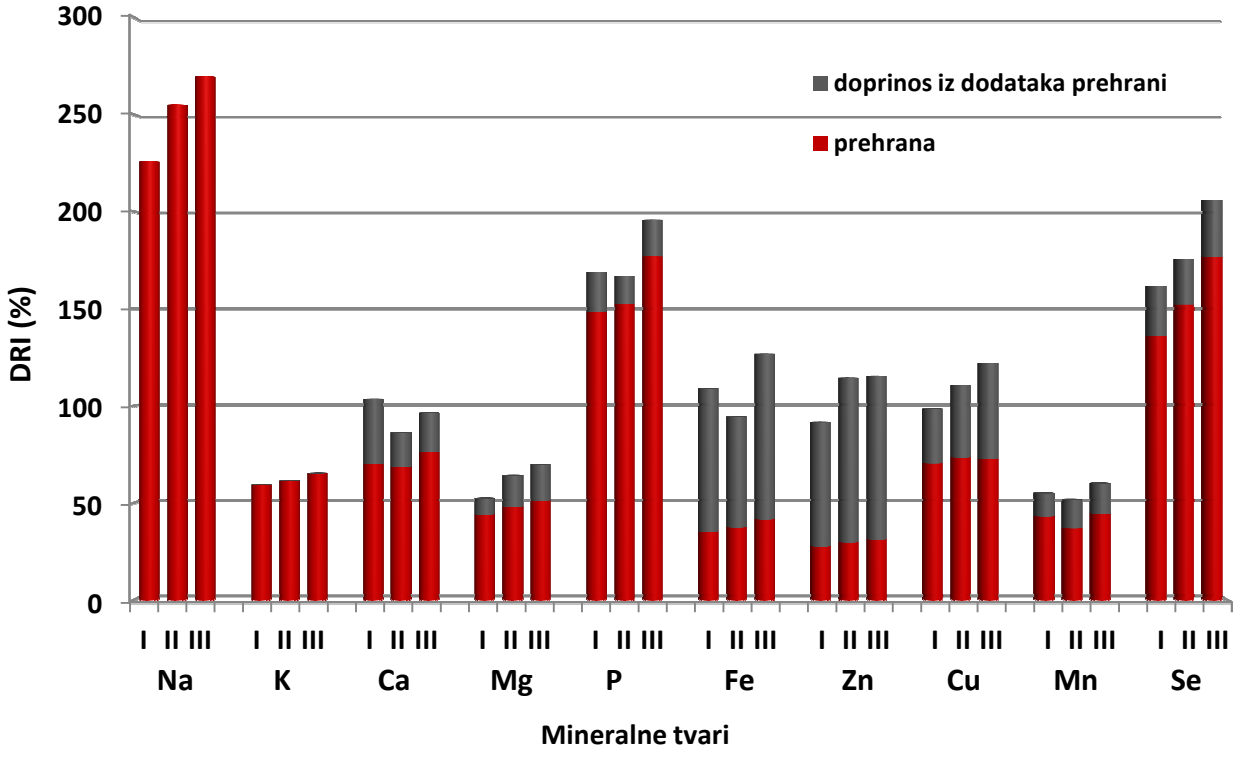
Tablica 17. Prosječan dnevni unos vitamina s doprinosom dodataka prehrani svih trudnica (N = 222), te udio trudnica koje kroz trudnoću (1., 2. i 3. tromjesečje) nisu zadovoljile preporučeni dnevni unos (DRI)

Vitamini	Tromjesečje 1.		Tromjesečje 2.		Tromjesečje 3.		*p*
	Prosječan dnevni unos Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**< RDA** n (%)	
Vitamin A (µg)	899 (2346 – 1520)	103 (46,4)	883 (310 – 1557)	106 (47,7)	729 (312 – 1401)	117 (52,7)	0,559
Vitamin D (µg)	7,826 (2,001 – 11,313)	72 (32,4)	6,657 (1,887 – 11,985)	88 (39,6)	6,556 (1,074 – 12,126)	89 (40,1)	0,316
Vitamin E (mg)	2,68 (1,20 – 18,64)	147 (66,2)	11,63 (1,50 – 20,82)	119 (53,6)	11,62 (1,60 – 20,75)	120 (54,1)	*0,013**
Vitamin K (µg)	99 (6 – 180)	103 (46,4)	94 (12 – 156)	108 (48,6)	90 (9 – 187)	111 (50,0)	0,701
Vitamin C (mg)	173 (86 – 275)	51 (23,0)	196 (122 – 287)	32 (14,4)	190 (112 – 295)	36 (16,2)	*0,016**
Vitamin B_1 (mg)	2,08 (0,78 – 2,83)	83 (37,4)	2,37 (1,15 – 3,27)	63 (28,4)	2,38 (1,10 – 3,11)	66 (29,7)	*<0,001**
Vitamin B_2 (mg)	2,20 (1,00 – 3,09)	78 (35,1)	2,45 (1,18 – 3,62)	63 (28,4)	2,37 (1,29 – 3,45)	63 (28,4)	*0,008**
Niacin (mg)	23,2 (9,2 – 31,3)	90 (40,5)	26,7 (11,2 – 36,1)	77 (34,7)	25,8 (11,4 – 38,3)	82 (36,9)	*<0,001**
Vitamin B_6 (mg)	2,61 (1,17 – 4,00)	82 (36,9)	3,34 (1,68 – 4,14)	63 (28,4)	3,33 (1,47 – 4,54)	66 (29,7)	*<0,001**
Biotin (µg)	20,12 (9,34 – 34,81)	156 (70,3)	23,48 (12,75 – 41,41)	136 (61,3)	25,82 (15,43 – 47,61)	128 (57,7)	*<0,001**
Folati (µg)	551 (334 – 906)	121 (54,5)	420 (122 – 880)	122 (55,0)	446 (118 – 883)	122 (55,0)	*0,020**
Vitamin B_{12} (µg)	3,6 (1,3 – 8,0)	84 (37,8)	4,5 (2,4 – 8,2)	57 (25,7)	4,5 (2,4 – 8,6)	59 (26,6)	*0,004**

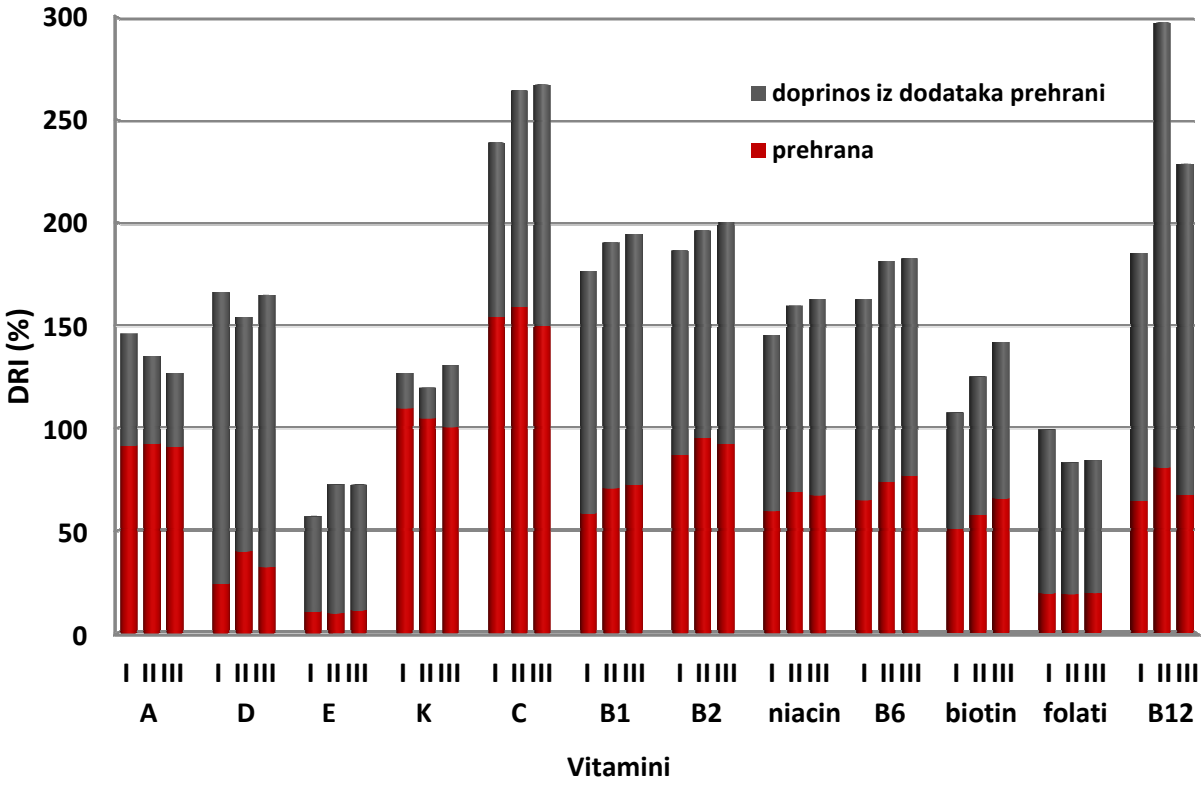
Friedmanov test



Slika 15. Prosječan dnevni unos energije i makronutrijenata trudnica (N = 222) obzirom na preporučene dnevne unose (RDA)



Slika 16. Prosječan dnevni unos mineralnih tvari iz prehrane i iz dodataka prehrani svih trudnica (N = 222) kroz tromjesečja (I, II i III) obzirom na preporučene dnevne unose (DRI)



Slika 17. Prosječan dnevni unos vitamina iz prehrane i iz dodataka prehrani svih trudnica (N = 222) kroz tromjesečja (I, II i III) obzirom na preporučene dnevne unose (DRI)

Tablica 18. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) u trudnica tijekom trudnoće obzirom na naviku uzimanja vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani

Dodaci prehrani	Tromjesečje 1.	Tromjesečje 2	Tromjesečje 3.	*p*
	Prosječan dnevni unos Medijan (25 % - 75 %)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	**Prosječan dnevni unos** Medijan (25 % - 75 %)	
Bez n = 42	9,7 (7,5 – 12,5)	10,3 (7,8 – 12,1)	12,6 (9,3 – 15,4)	*0,003**
Cijelu trudnoću n = 133	28,0 (13,9 – 38,0)	33,6 (20,5 – 39,7)	35,6 (23,2 – 44,4)	*< 0,001**
Prestale nakon 1. tromjesečja n = 47	10,6 (9,1 – 19,4)	9,9 (8,1 – 14,1)	11,0 (8,7 – 12,6)	0,360

Friedmanov test

Tablica 19. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na životnu sredinu

Tromjesečje	Životna sredina		*p*
	Grad n = 125 Medijan (25 % - 75 %)	**Selo** n = 97 Medijan (25 % - 75 %)	
1.	15,9 (9,4 – 33,5)	20,9 (9,5 – 36,8)	0,163
2.	17,4 (10,7 – 33,6)	23,2 (10,7 – 37,1)	0,220
3.	23,3 (12,8 – 38,8)	19,4 (11,8 – 36,6)	0,335

Mann-Whitney U test

Tablica 20. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na predtrudnički indeks tjelesne mase (BMI)

Tromjesečje	**BMI** (kg/m^2)			***p****
	18,5 – 24,9 n = 160 Medijan (25 % - 75 %)	**25,0 – 29,9** n = 37 Medijan (25 % - 75 %)	**≥ 30,0** n = 23 Medijan (25 % - 75 %)	
1.	16,3 (9,5 – 33,7)	16,5 (10,3 – 38,1)	19,3 (8,3 – 38,4)	0,706
2.	18,9 (10,3 – 34,3)	27,3 (14,5 – 37,1)	21,9 (10,7 – 38,5)	0,218
3.	21,9 (12,1 – 38,6)	20,4 (12,6 – 38,6)	23,7 (11,8 – 35,4)	0,965

Kruskal-Wallis test

Tablica 21. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na pušenje cigareta

Tromjesečje	**Pušenje cigareta**			***p***
	Nikada n = 114 Medijan (25 % - 75 %)	**Prestala u trudnoći** n = 81 Medijan (25 % - 75 %)	**Nastavila pušiti** n = 27 Medijan (25 % - 75 %)	
1.	17,0 (10,0 – 35,7)	16,1 (9,2 – 34,9)	21,7 (9,5 – 33,6)	0,732
2.	22,5 (10,7 – 36,2)	19,1 (11,2 – 34,3)	16,3 (7,9 – 25,7)	0,174
3.	18,7 (11,2 – 37,0)	26,1 (13,9 – 39,0)	19,0 (11,8 – 37,8)	0,494

Kruskal-Wallis test

Tablica 22. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na dob trudnica

Tromjesečje	**Starosna dob** (godine)		***p***
	19 – 34 n = 199 Medijan (25 % - 75 %)	**≥ 35** n = 23 Medijan (25 % - 75 %)	
1.	16,4 (9,4 – 35,1)	19,9 (10,3 – 41,3)	0,264
2.	19,7 (10,3 – 34,7)	21,6 (13,9 – 36,7)	0,293
3.	23,2 (12,2 – 37,6)	17,1 (11,2 – 41,5)	0,707

Mann-Whitney U test

Tablica 23. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na mjesečne prihode po osobi

Tromjesečje	**Prihodi** (HRK/mjesec)			***p***
	< 1500 n = 45 Medijan (25 % - 75 %)	**1500 – 4500** n = 121 Medijan (25 % - 75 %)	**> 4500** n = 56 Medijan (25 % - 75 %)	
1.	18,8 (9,2 – 36,4)	15,0 (9,5 – 33,9)	17,4 (9,9 – 34,1)	0,720
2.	21,6 (12,6 – 36,0)	18,7 (10,7 – 34,7)	18,7 (10,1 – 31,3)	0,449
3.	24,9 (14,9 – 41,1)	21,7 (11,8 – 37,0)	18,0 (11,9 – 36,6)	0,508

Kruskal-Wallis test

Tablica 24. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na stručnu spremu trudnica

Tromjesečje	Stručna sprema				*p*
	NK	**SSS**	**VŠS**	**VSS**	
	n = 11	n = 124	n = 18	n = 69	
	Medijan	Medijan	Medijan	Medijan	
	(25 % - 75 %)	(25 % - 75 %)	(25 % - 75 %)	(25 % - 75 %)	
1.	17,9	18,1	16,8	14,2	0,676
	(8,3 – 36,8)	(9,5 – 35,9)	(8,7 – 38,1)	(9,8 – 28,0)	
2.	21,6	18,1	25,2	20,4	0,892
	(7,6 – 36,7)	(10,9 –35,4)	(10,7 – 37,7)	(10,4 – 33,3)	
3.	18,2	21,9	17,8	26,2	0,603
	(8,2 – 38,8)	(12,0 – 38,2)	(13,4 – 31,9)	(12,8 – 39,8)	

NK = nekvalificirani, SSS = srednja stručna sprema, VŠS = viša stručna sprema, VSS = visoka stručna sprema

Kruskal-Wallis test

Tablica 25. Prosječni dnevni unosi željeza (mg) iz prehrane i vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani tijekom trudnoće obzirom na broj trudnoća

Tromjesečje	Trudnoća			*p*
	1.	**2.**	**≥ 3.**	
	n = 110	n = 80	n = 32	
	medijan	medijan	medijan	
	(25 % - 75 %)	(25 % - 75 %)	(25 % - 75 %)	
1.	16,6	16,4	20,2	0,374
	(9,0 –34,5)	(10,2 – 36,1)	(10,2 – 37,7)	
2.	20,1	19,7	21,7	0,855
	(9,9 – 34,7)	(11,2 – 34,3)	(10,8 – 36,9)	
3.	19,2	29,5	17,9	0,236
	(12,1 – 36,5)	(12,8 – 41,2)	(11,4 – 36,4)	

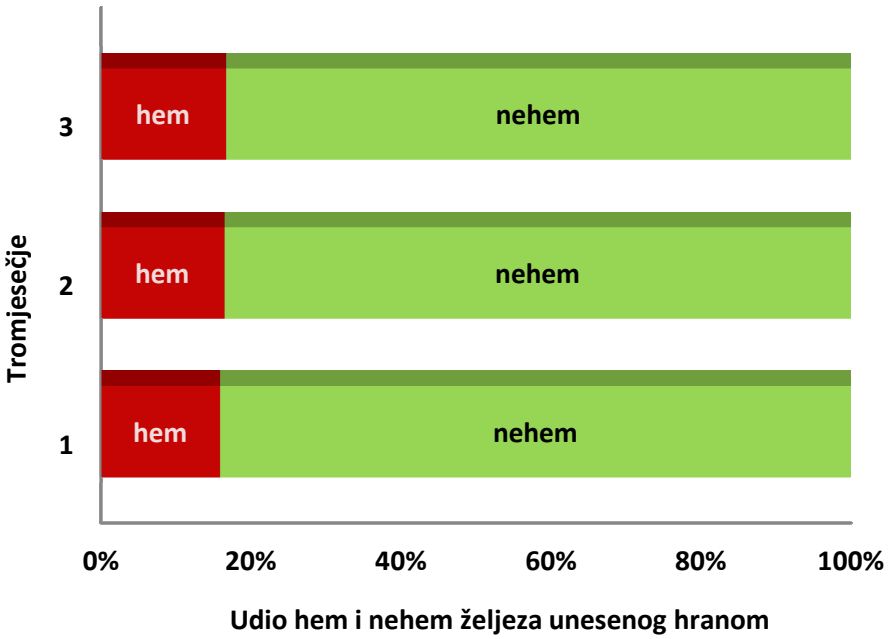
Kruskal-Wallis test

4. 5. Procjena bioraspoloživosti ukupno unesenog željeza hranom i njegov učinak na status željeza u krvi

Tablica 26. Prosječni dnevni unos željeza (Fe) hranom životinjskog i biljnog podrijetla, te procijenjena bioraspoloživosti željeza tijekom trudnoće (N = 222)

	Tromjesečje 1. Medijan (25 % - 75 %)	**Tromjesečje 2.** Medijan (25 % - 75 %)	**Tromjesečje 3.** Medijan (25 % - 75 %)	***p***
Fe životinjskog podrijetla (mg)	1,50 (0,63 – 2,70)	1,71 (0,68 – 2,73)	1,86 (0,96 – 3,30)	*0,042**
Fe biljnog podrijetla (mg)	7,61 (6,01-10,33)	7,98 (5,99-10,78)	8,92 (6,83-11,61)	*<0,001**
Fe apsorbirano (mg)	1,20 (0,87-1,71)	1,29 (0,91-1,81)	1,33 (0,99-1,82)	*0,035**
Unos mesa (g)	94,4 (56,8 – 161,3)	85,4 (55,0 – 136,5)	91,0 (57,2 – 149,4)	0,532
Ekvivalenti taninske kiseline iz kave i čaja (mg)	11,0 (0,0 – 22,0)	15,0 (0,0 – 22,0)	11,0 (0,0 – 20,5)	*0,024**
Fitati (g)	169,3 (69,6 – 392,8)	177,3 (85,0 – 380,4)	194,6 (101,5 – 429,1)	0,100

Friedmanov test



Slika 18. Udio hem i nehem željeza unesenog hranom u trudnica (N = 222)

Tablica 27. Koeficijenti korelacije (r) ukupnog unosa željeza hranom i apsorbiranog željeza obzirom na njegovu bioraspoloživost s parametrima statusa željeza u krvi u 1. i 3. tromjesečju u trudnica (N = 222)

	Tromjesečje 1.		**Tromjesečje 3.**	
	Hemoglobin (g/L)	Saturacija transferina (%)	Hemoglobin (g/L)	Saturacija transferina (%)
Energija (kJ)	0,030	0,063	-0,002	-0,020
Unos Fe hranom (mg)	0,113	*0,131*	-0,104	*-0,133*
Fe apsorbirano (mg)	-0,005	0,110	0,031	-0,046
Unos mesa (g)	0,029	*-0,172*	-0,067	-0,127
Kava (ml)	-0,094	-0,003	-0,102	-0,021
Čaj (ml)	0,092	0,034	-0,009	-0,071
Ekvivalenti taninske kiseline (mg)	0,010	-0,010	-0,097	-0,080
Fitati (g)	*0,189*	0,063	-0,118	-0,072
Vitamin C (mg)	0,033	0,045	-0,027	0,026
Kalcij (mg)	-0,020	0,042	0,053	0,048

*p < 0,05

4. 6. Usporedba ishoda trudnoće i/ili poroda sa statusom željeza

Tablica 28. Povezanost ishoda trudnoće i/ili poroda obzirom na status željeza prema graničnim vrijednostima za koncentraciju hemoglobina (Hgb) u 1. tromjesečju u trudnica (N = 222)

Ishod trudnoće/poroda		**Hgb < 119 g/L** n (%)	**Hgb ≥ 119 g/L** n (%)	***p***
Porodi	Prirodni	22 (68,7)	123 (64,7)	0,067
	Carski	10 (31,3)	44 (23,2)	
	Inducirani	0 (0,0)	23 (12,1)	
Tjelesna masa novorođenčeta (g)	< 2500	2 (6,3)	1 (0,5)	0,073
	2500 – 3500	14 (43,7)	91 (47,9)	
	3500 – 4000	10 (31,3)	75 (39,5)	
	≥ 4000	6 (18,7)	23 (12,1)	
Gestacija (u tjednima)	≤ 37	3 (9,4)	13 (6,8)	0,872
	$37^{(+1\ dan)}$ – 40	20 (62,5)	111 (58,4)	
	$40^{(+1\ dan)}$ – $40^{(+6\ dana)}$	6 (18,7)	46 (24,2)	
	≥ 41	3 (9,4)	20 (10,5)	
Prirast na masi (kg)	< preporučenog	4 (12,5)	29 (15,3)	0,593
	= peporučenog	17 (53,1)	82 (43,2)	
	> preporučenog	11 (34,4)	79 (41,6)	
Gestoze	Da	8 (25,0)	64 (33,7)	0,416
	Ne	24 (75,0)	126 (66,3)	

Fisherov Egzaktni test, osim za Prirast na masi i Gestoze gdje je primijenjen Hi-kvadrat test

Tablica 29. Povezanost ishoda trudnoće i/ili poroda obzirom na status željeza prema graničnim vrijednostima za koncentraciju hemoglobina (Hgb) u 3. tromjesečju u trudnica (N = 222)

Ishod trudnoće/poroda		**Hgb < 119 g/L** n (%)	**Hgb ≥ 119 g/L** n (%)	***p***
Porodi	Prirodni	81 (63,8)	64 (67,4)	0,781
	Carski	33 (26,0)	21 (22,1)	
	Inducirani	13 (10,2)	10 (10,5)	
Tjelesna masa novorođenčeta (g)	< 2500	2 (1,6)	1 (1,1)	0,856
	2500 – 3500	57 (44,9)	48 (50,5)	
	3500 – 4000	50 (39,4)	35 (36,8)	
	≥ 4000	18 (14,2)	11 (11,6)	
Gestacija (u tjednima)	≤ 37	9 (7,1)	7 (7,4)	0,602
	$37^{(+1\ dan)}$ – 40	71 (55,9)	60 (63,2)	
	$40^{(+1\ dan)}$ – $40^{(+6\ dana)}$	34 (26,8)	18 (18,9)	
	≥ 41	13 (10,2)	10 (10,5)	
Prirast na masi (kg)	< preporučenog	20 (15,7)	13 (13,7)	0,932
	= peporučenog	56 (44,1)	43 (45,3)	
	> preporučenog	51 (40,2)	39 (41,1)	
Gestoze	Da	40 (31,5)	32 (33,7)	0,773
	Ne	87 (68,5)	63 (66,3)	

Hi-kvadrat test, osim za Tjelesna masa novorođenčeta gdje je primijenjen Fisherov Egzaktni test

Tablica 30. Povezanost ishoda trudnoće i/ili poroda obzirom na status željeza prema graničnim vrijednostima za saturaciju transferina u 1. tromjesečju u trudnica (N = 222)

Ishod trudnoće/poroda		**Saturacija transferina**			***p***
		≤ 15,0 %	**15,1 – 19,9 %**	**≥ 20,0 %**	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Porodi	Prirodni	24 (64,9)	26 (74,3)	95 (63,3)	0,653
	Carski	9 (24,3)	5 (14,3)	40 (26,7)	
	Inducirani	4 (10,8)	4 (11,4)	15 (10,0)	
Tjelesna masa novorođenčeta (g)	< 2500	1 (2,7)	0 (0,0)	2 (1,4)	0,245
	2500 – 3500	12 (32,4)	20 (57,1)	73 (48,7)	
	3500 – 4000	16 (43,3)	13 (37,1)	56 (37,3)	
	≥ 4000	8 (21,6)	2 (5,8)	19 (12,6)	
Gestacija (u tjednima)	≤ 37	4 (10,8)	0 (0,0)	12 (8,0)	0,547
	$37^{(+1\ dan)}$ – 40	20 (54,1)	22 (62,8)	89 (59,3)	
	$40^{(+1\ dan)}$ – $40^{(+6\ dana)}$	8 (21,6)	10 (28,6)	34 (22,7)	
	≥ 41	5 (13,5)	3 (8,6)	15 (10,0)	
Prirast na masi (kg)	< preporučenog	4 (10,8)	5 (14,3)	24 (16,0)	0,368
	= peporučenog	15 (40,6)	12 (34,3)	72 (48,0)	
	> preporučenog	18 (48,6)	18 (51,4)	54 (36,0)	
Gestoze	Da	13 (35,1)	15 (42,9)	44 (29,3)	0,284
	Ne	24 (64,9)	20 (57,1)	106 (70,7)	

Fisherov Egzaktni test, osim za Prirast na masi i Gestoze gdje je primijenjen Hi-kvadrat test

Tablica 31. Povezanost ishoda trudnoće i/ili poroda obzirom na status željeza prema graničnim vrijednostima za saturaciju transferina u 3. tromjesečju u trudnica (N = 222)

Ishod trudnoće/poroda		**Saturacija transferina**			***p***
		≤ 15,0 %	**15,1 – 19,9 %**	**≥ 20,0 %**	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Porodi	Prirodni	86 (59,3)	24 (77,4)	35 (76,1)	0,145
	Carski	40 (27,6)	5 (16,1)	9 (19,6)	
	Inducirani	19 (13,1)	2 (6,5)	2 (4,3)	
Tjelesna masa novorođenčeta (g)	< 2500	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	0,345
	2500 – 3500	62 (42,8)	19 (61,3)	24 (52,2)	
	3500 – 4000	59 (40,7)	8 (25,8)	18 (39,1)	
	≥ 4000	22 (15,1)	4 (12,9)	3 (6,5)	
Gestacija (u tjednima)	≤ 37	12 (8,3)	1 (3,2)	3 (6,5)	0,213
	$37^{(+1\ dan)}$ – 40	79 (54,5)	19 (61,3)	33 (71,8)	
	$40^{(+1\ dan)}$ – $40^{(+6\ dana)}$	39 (26,9)	5 (16,1)	8 (17,4)	
	≥ 41	15 (10,3)	6 (19,4)	2 (4,3)	
Prirast na masi (kg)	< preporučenog	20 (13,8)	5 (16,1)	8 (17,4)	0,318
	= peporučenog	59 (40,7)	15 (48,4)	25 (54,3)	
	> preporučenog	66 (45,5)	11 (35,5)	13 (28,3)	
Gestoze	Da	49 (33,8)	11 (35,5)	12 (26,1)	0,577
	Ne	96 (66,2)	20 (64,5)	34 (73,9)	

Fisherov Egzaktni test, osim za Prirast na masi i Gestoze gdje je primijenjen Hi-kvadrat test

5. RASPRAVA

5. 1. Karakteristike ispitanica

Ispitanice su ravnomjerno raspodijeljene prema životnoj sredini (slika 8) uz nešto viši udio ispitanica koje žive na području grada Osijeka (56,3 %). Najveći dio trudnica ima srednju stručnu spremu (55,9 %) a vidljiv je i visoki udio trudnica s visokom stručnom spremom (10,4 %) (slika 8). Ovo se odražava i na mjesečne prihode po osobi (slika 8), koji su glavninom unutar srednjeg raspona (54,5 %). Visoki (od 4500 kn/osobi) i niski mjesečni prihodi (do 1500 kn/osobi) su gotovo ravnomjerno raspodijeljeni što reflektira trenutno ekonomsko stanje na ispitivanom području, ali i stupanj obrazovanja. Istraživanja pokazuju kako su bolje socio-ekonomske karakteristike (viši stupanj obrazovanja i prihodi) povezane s boljim prehrambenim navikama u trudnoći (Rifas-Shiman i sur., 2009; Beam Dowd, 2007; Murakamia i sur., 2009; Park i sur., 2011). Viši prihodi ostavljaju veći novčani iznos dostupan za kupovinu namirnica, dok je viši stupanj obrazovanja vezan uz odabir kvalitetnijih namirnica (Rifas-Shiman i sur., 2009; Beam Dowd, 2007; Murakamia i sur., 2009; Park i sur., 2011). Istovremeno je trudnoća sama po sebi period u životu svake žene kada je spremnija mijenjati svoje navike na bolje, a sve u smislu što boljeg ishoda trudnoće, odnosno zdravlja njezinog novorođenčeta.

Raspodjela ispitanica prema broju ranijih poroda je u skladu sa statističkim podacima za promatrano područje (ZZJZ, 2011). Gotovo polovica ispitanica su prvorotkinje (49,5 %), slijede drugorotkinje s 36,0 %, a 14,5 % ispitanica je s tri ili više ranijih poroda (slika 9).

Čak se 48,6 % žena izjasnilo kao pušačice (slika 9), što je čak 2 puta više od podataka WHO od ukupno 26,6% žena pušačica (WHO, 2000), odnosno oko 25 % u trudnica ili dojilja (Ilijić i sur., 2006; Haničar, 2006). Samardžić i sur. (2009) su pokazali kako prevalencija pušenja u žena u Hrvatskoj, ovisno o regiji, iznosi između 10 i 21 %, dok specifično za regiju u kojoj je istraživanje provedeno prevalencija pušenja u žena iznosi 16,95 %. Ukoliko se uzmu u obzir navedeni podaci, promatrana populacija je imala gotovo 3 puta višu prevalenciju, što je pak u skladu s podacima iz ELSPAC studije gdje je zabilježeno kako je gotovo polovica ukupnog broja trudnica neko vrijeme pušilo (44,12 %) (Frković i Katalinić, 2006). Međutim, iako je udio pušačica visok, čak je 75,0 % trudnica odlučilo prestati pušiti u trudnoći (slika 10), dok su neka istraživanja pokazala kako između 26 % (Secker-Walker i Vacek, 2003) i 38 % (32,8% (Chatenoud i sur., 1998; Abrahamsson i Ejlertsson, 2000) žena odluči prestati pušiti u trudnoći (Secker-Walker i Vacek, 2003). Prestanak pušenja u trudnoći (prije ili u ranoj trudnoći) je uvelike preporučljiv (Frković i Katalinić, 2006; Ilijić i sur., 2006)

i odličan je primjer poboljšanja životnih navika u trudnoći. Ipak 25,0 % trudnica odlučuje nastaviti pušiti, što predstavlja veliki rizični čimbenik za normalni tijek trudnoće (Ilijić i sur., 2006; Kallen, 2001; Haskins i sur., 2008; Secker-Walker i Vacek, 2003; Chatenoud i sur., 1998) djelujući i na razinu hemoglobina koja je značajno niža u trudnica pušačica (Rasmussen i sur., 2005), normalan rast i razvoj fetusa (Ilijić i sur., 2006; Lassen i Oei, 1998; Samet i sur., 1995; Elmén i sur., 1996; Čavlek i sur., 2010), te i na kasniji razvoj djeteta postnatalno (Ilijić i sur., 2006; MacArthur i sur., 2001; Samet i sur., 1995; Power i sur., 2010; Rahu i sur., 2010; Čavlek i sur., 2010).

Uzimanje vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani u trudnoći (u daljnjem tekstu dodaci prehrani) je veoma zastupljeno i općenito gledajući preporučeno (Adamson, 2008; Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman i sur., 2005; Lee i sur., 2002; Boulpaep i Boron, 2006), a ujedno se može vezati uz poboljšanje životnih navika u trudnoći. Dodaci prehrani su u ispitivanoj populaciji trudnica bili visoko zastupljeni s čak 81,1 % trudnica koje su kroz trudnoću uzimale dodatke prehrani (slika 9). Najveći dio trudnica (59,9 %) je kroz cijelu trudnoću uzimao dodatke prehrani (slika 9); u prvom tromjesečju neki od preparata folne kiseline nakon čega su prelazile na neki trudnički dodatak prehrani (formulacije s kombinacijama vitamina i/ili mineralnih tvari prilagođene trudnicama) dostupnih na tržištu (prilog 7). No dio je trudnica (21,2 %) uzimao dodatke prehrani samo u prvom tromjesečju i to neki preparat folne kiseline. Iz podataka je vidljivo kako je profilaksa folnom kiselinom u ginekološkoj i opstetricijskoj praksi veoma rasprostranjena i jako dobro prihvaćena od strane žena/trudnica, a osim toga i veliki dio trudnica nastavlja uzimati neki drugi dodaci prehrani kroz gestaciju.

Predtrudnički BMI (tablica 8) pokazuje kako je najveći dio žena trudnoću započelo kao normalno uhranjene (72,1 %) s prosječnim BMI od 21,49 kg/m^2. Slijede žene koje trudnoću započinju s povećanom tjelesnom masom (16,7 %; prosječni BMI 26,38 kg/m^2) ili pretile (10,3 %; prosječni BMI 32,90 kg/m^2). Dobiveni podaci o udjelu normalno uhranjenih žena i žena s povećanom tjelesnom masom, obzirom na njihov predtrudnički BMI, su u skladu s podacima Šegregura (2008), dok je udio pretilih žena nešto niži (6,6 %) a pothranjenih viši (8,0 %) u navedenom istraživanju. Stoga, dobiveni podaci potvrđuju kako se i na ispitivanom području grada Osijeka povećana tjelesna masa i/ili pretilost mogu smatrati učestalim problemom u opstetriciji.

Prema podacima Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske (DZS) (DZS, 2011b; DZS, 2010b; DZS, 2009b) prosječna starosna dob trudnica pokazuje trend porasta od 2000. godine, te je prosječna starosna dob trudnice 29,1 godina, a za prvorotkinje u 2009.

godini bila je 27,4 godine. Podaci o starosnoj dobi trudnica koje su sudjelovale u ovom istraživanju (tablica 9) odgovaraju statističkim podacima DZS, te je vidljivo kako je naveći broj trudnica (88,7 %) u srednoj dobnoj kategoriji s prosjekom od 28,2 godine. Primjetan je udio od 10,4 % trudnica starije životne dobi (≥ 35 godina), što je također u skladu s podacima ZZJZ Osječko-baranjske županije (ZZJZ, 2011). Istraživanja su pokazala kako su trudnice starije životne dobi pod povećanim rizikom, djelomično zbog već postojećih stanja poput kronične hipertenzije ili hipotiroidizma, te zbog povećanog rizika od gestoza (prvenstveno trudnoćom inducirane hipertenzije i gestacijskog dijabetesa), pobačaja, abnormalnosti kariotipa (Downov sindrom), makrosomije ali i poroda djeteta male porođajne mase, te poroda carskim rezom (Dildy i sur., 1996; Nybo Andresen i sur., 2000; Hsieh i sur., 2010; Tišlarić-Medenjak i sur., 2008; MacLeod i Kiely, 1988). Prema podacima ZZJZ Osječko-baranjske županije (ZZJZ, 2011) maloljetničke trudnoće u ukupnom broju trudnoća sudjeluju s 4,27 %, no u ovom su istraživanju bile evidentirane u tek 0,9 % slučajeva. Svakako treba napomenuti kako podaci ZZJZ Osječko-baranjske županije (ZZJZ, 2010) ukazuju na trend opadanja maloljetničkih trudnoća na području koje je obuhvaćeno ovim istraživanjem. Istraživanje Fraser i suradnika (Fraser i sur., 1995) je pokazalo kako je povećani rizik od lošeg ishoda poroda u maloljetnica prvenstveno vezan uz prijevremeni porod te porod djeteta male porođajne mase ili male za gestaciju.

Iz svih gore navedenih i diskutiranih podataka vidljivo je kako ispitivana populacija trudnica odgovara minimalno 14,8 % od ukupnog broja trudnica s ispitivanog područja i po svim karakteristikama odgovara randomiziranoj populaciji trudnica s područja grada Osijeka.

5. 2. Status željeza te prevalencija deficita željeza i anemije u trudnica obzirom na WHO i kliničke kriterije

Transverzalna procjena krvnih nalaza trudnica na status željeza pokazuje srednje vrijednosti parametara unutar referentnih intervala (tablica 10). S druge pak strane, longitudinalna je procjena krvnih nalaza pokazala statistički značajne promjene za sve promatrane parametre. Vidljiv je pad eritrocita, hemoglobina, hematokrita, željeza i saturacije transferina obzirom na inicijalni status željeza ($p < 0,001$). Parametri MCV (88,4 *vs* 90,4 fL) i TIBC (63,2 *vs* 78,0 μmol/L) pokazuju statistički značajan porast u odnosu na inicijalni status ($p < 0,001$). Srednje vrijednosti hemoglobina (116 g/L), hematokrita (0,350 L/L), željeza (6,8

μmol/L) i saturacije transferina (12,3 %) u 3. tromjesečju su ispod referentnih intervala, dok je za eritrocite na donjoj granici (3,86 x 10^{12}/L) referentnog intervala. Kako je i spomenuto ranije, srednja vrijednost MCV (90,4 fL) je unutar referentnog intervala, no statistički značajno viša, dok je srednja vrijednost TIBC iznad referentnog intervala (78,0 μmol/L).

Rezultati longitudinalne procjene krvnih nalaza na status željeza su očekivani obzirom da sama fiziologija trudnoće vodi k stanju tzv. prividne fiziološke anemije (hemodilucije) uslijed neproporcionalnog i vremenski neusklađenog povećanja volumena plazme (oko 50 %) i broja eritrocita (oko 33 %) (Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Guyton i Hall, 2006; Heidemann, 2005). Povećanje MCV nije očekivana promjena u smislu promatranja deficita željeza. Uzrok povećanja MCV može biti loš status folata ili vitamina B_{12} (Wheeler, 2008; Nemet, 2000). Uzimajući u obzir visoku prevalenciju uzimanja dodataka prehrani među ispitivanom skupinom trudnica (59,9 %) tijekom 2. i 3. tromjesečja, a bez podataka o statusu ovih vitamina u krvi ispitanica, ne može se sa sigurnošću reći što je mogući uzrok ovog povećanja. Djelomično objašnjenje možda leži u unosu navedenih vitamina iz hrane koji su znatno manji od preporučenih unosa. Za unos folne kiseline kroz sva tromjesečja nedovoljan unos primijećen je u čak 99,5 % ispitivanje populacije trudnica (tablica 16). S druge pak strane, udio ispitanica s nedovoljnim unosom vitamina B_{12} varira kroz tromjesečja: u prvom 62,2 %, u drugom 58,6 % dok u trećem čak 77,9 % trudnica pokazuje nedovoljan unos vitamina B_{12} (tablica 16). Ipak, doprinos dodataka prehrani se ne smije zanemariti, posebice ako se uzme u obzir bioiskoristivost (npr. folne kiseline) i visoka prevalencija uzimanja dodataka prehrani u ispitivanoj poplaciji. Ovo jasno potvrđuju i podaci (tablica 17); udio ispitanica koje ne zadovoljavaju preporučeni dnevni unos ovih vitamina značajno je niži kada se unosu iz hrane doda unos iz dodataka prehrani.

Uzimajući u obzir hemodiluciju kao normalnu fiziološku promjenu trudnoće prilikom longitudinalne procjene krvnog nalaza trudnica moraju se uzeti u obzir i promjene parametara krvi koje reflektiraju stvarni deficit željeza odnosno anemiju. Anemija se očituje stupnjevito. Već je i blago povišeni TIBC naznaka prvog stupnja, dakle deficita željeza bez anemije (Čepelak i sur., 2004; Pasricha i sur., 2010). U drugom stadiju uz povećanje TIBC dolazi do smanjenja SI, STf (15 – 20 %) i hemoglobina uz hipokromiju eritrocita. Zadnji stadij ili anemija očituje se istim ali izraženijim promjenama drugog stadija (opada Hgb, Htc, STf iznosi 10 – 15 %) a u morfologiji eritrocita moguća je i mikrocitoza, te su vidljive i druge tkivne promjene (Adamson, 2008; Walsh i sur., 2011; Čepelak i sur., 2004; Cook, 2005). Stadij anemije se obzirom na status Hgb dodatno dijeli na blagu (110 – 90 g/L), umjerenu (90 – 70 g/L) i tešku (< 70 g/L) (WHO, 2006b).

Upravo se zbog ovako stupnjevitog ispoljavanja anemije hemoglobin ne može i ne smije uzeti kao jedini dijagnostički parametar pravog statusa željeza. Zalihe željeza u žena mlađe dobi (adolescentice), niskog socio-ekonomskog statusa, s uzastopnim trudnoćama su vrlo vjerojatno male ili gotovo nepostojeće, a čak i u slučaju relativno adekvatnih inicijalnih zaliha željeza može doći od razvoja anemije i/ili deficita željeza u kasnijim fazama trudnoće (Scholl, 2011; Allen, 2000; Jaime-Perez i Gomez-Almaguer, 2002; Scholl i Hedinger, 1994; Scholl, 2005). Stoga je inicijalni probir (skrining) i prepoznavanje anemije i/ili deficita željeza u ranoj trudnoći (Scholl, 2005; Scanlon i sur., 2000) najbolje vrijeme za detekciju eventualnih rizičnih čimbenika po ishod trudnoće. Adekvatnom nadomjesnom terapijom željezom hematološki se parametri mogu adekvatno korigirati (Smiljan-Severinski, 2001; Milman i sur., 2005; Viteri i Berger, 2005; Banhidy i sur., 2011; Viteri, 2011) te tako anulirati rizični čimbenici čime je inicijalni probir dodatno naglašen.

Problem anemije je prepoznat i uvršten u Hrvatsku prehrambenu politiku (MZ i HZJZ, 1999), međutim točni podaci o prevalenciji i/ili incidenciji anemije i deficita željeza u trudnica u Hrvatskoj nisu dostupni. Uzimajući u obzir procjene WHO za Europu, prevalencija u žena reproduktivne dobi je 12 % dok za trudnice prevalencija iznosi 18 % (WHO, 2001). Prevalencija anemije je i u drugim razvijenim zemljama unutar navedenih okvira (Cooper i sur., 2006; Scholl, 2005; Ahmed i sur., 2008; Patterson i sur., 1998; Kara i sur., 2006; Pasricha i sur., 2010), no vidljive su razlike među etničkim skupinama (Nybo i sur., 2007). Daleko najveću prevalenciju imaju nerazvijene zemlje Afrike i Azije (Balarajan i sur., 2011; Kalaivani, 2009; Engmann i sur., 2008; Akhter i sur., 2010; Haidar, 2010; Jaime-Perez i Gomez-Almaguer, 2002). Očekivano, deficit željeza je gotovo 2,5 puta učestaliji od anemije (WHO, 2001).

Anemija se u trudnica prema WHO definira kao razina hemoglobina ispod 110 g/L ili kao hematokrit ispod 0,330 L/L (WHO, 2001). Uzimajući u obzir ove kriterije, prevalencija anemije u ispitivanoj populaciji trudnica prema kriteriju hemoglobina u 1. tromjesečju iznosi 3,6 % a deficita željeza 10,8 % (tablica 11). Slična je prevalencija dobivena promatranjem kriterija hematokrita za ispitivanu populaciju trudnica (3,2 % anemije, 12,2 % deficita željeza). Uzimajuć u obzir ranija istraživanja (Scholl i Hedinger, 1994; Scholl, 2005) prevalencija očekivano raste i to po oba kriterija. U 3. tromjesečju prevalencija anemije u ispitivanoj populaciji trudnica iznosi 26,1 % a deficita željeza 31,1 %, obzirom na kriterij hemoglobina (tablica 11). Postoci su slični i prema kriteriju hematokrita (za anemiju 24,3 %, odnosno 34,2 % za deficit željeza, tablica 11). Porast u prevalenciji po oba kriterija je statistički značajan uz $p < 0,001$ (Chi kvadrat test). Prema dobivenim podacima, a u skladu s

literaturnim podacima učestalost deficita željeza je veća od učestalosti anemije, a razlika je očitija u 1. tromjesečju (3,8 *vs* 1,4 puta). Ovime je potvrđena hipoteza kako prevalencija anemije i deficita željeza u Hrvatskoj odgovara procjenama WHO. K tome, potvrđena je hipoteza o većoj učestalosti deficita željeza naprema anemije u populaciji trudnica.

Diljem svijeta anemija i deficit željeza predstavljaju poremećaje velikog javnozdravstvenog značaja (Zimmermann i Hurrell, 2007; WHO, 2001). Kako bi se napravila procjena javnozdravstvenog značaja za Hrvatsku prilikom izračuna epidemioloških pokazatelja korišten je Stevanović (Stevanović, 2009). Prevalencija anemije i deficita željeza u trudnica s područja Hrvatske u 1. tromjesečju prema kriteriju hemoglobina predstavlja blaži javnozdravstveni problem (14,4 %), koji krajem gestacije poprima razmjere velikog javnozdravstvenog problema od čak 57,2 % zahvaćene populacije.

Kriteriji WHO pokazuju plastičnost prema malim promjenama statusa željeza u smislu očitovanja deficita željeza bez anemije. Odnosno, hemoglobin i hematokrit su sniženi (ispod referentnih intervala) tek u kasnim fazama anemije. Stoga je preporuka da se uz ova dva parametra razmatraju i drugi klinički parametri prikazani u tablici 12. Smanjena se eritropoeza u 1. tromjesečju očituje u 4,5 % trudnica i značajno raste u 3. tromjesečju (48,6 %). Fiziološki, snižena vrijednost MCV ukazuje na deficit željeza (Wheeler, 2008), a ona se u 1. tromjesečju ispoljava u 7,7 %, a u 3. tromjesečju u 9,0 % ispitivane populacije trudnica. Željezo ispod referentnog intervala u 1. tromjesečju ispoljeno je u 11,3 % ispitivane populacije trudnica, a u 3. tromjesečju raste na 36,9 %. Međutim, fiziološki promatrano serumsko se željezo ne može uzeti kao relevantni podatak o evenutalnom deficitu željeza (McPhee i sur., 2006), te se promatra indirektna mjera cirkulirajućeg transferina, TIBC koji u stanju deficita željeza raste (Adamson, 2008; Čepelak i sur., 2004; Zimmermann i Hurrell, 2007; Cook, 2005). Za promatranu populaciju trudnica TIBC je povišen u 13,1 % trudnica u 1. tromjesečju i također raste u 3. tromjesečju; čak 56,8 % trudnica ima povećani kapacitet vezanja željeza koji ukazuje na prisutnost deficita željeza ili anemije. Uz gore navedena fiziološka očitovanja, saturacija transferina prikazuje funkcijsku ovisnost serumskog željeza i TIBC, te je osjetljiviji parametar statusa željeza, a vrijednosti ispod 10,0 % sa sigurnošću potvrđuje anemiju. Za promatranu populaciju trudnica u 1. tromjesečju u 5,9 % je očitovana anemija, uz 10,8 % trudnica s očitovanim deficitom željeza. Kao i u slučaju ostalih promatranih kliničkih parametara, vidljiv je statistički značajan porast u 3. tromjesečju koji se očituje kroz 34,2 % anemičnih i 31,1 % trudnica s deficitom željeza. Iako je deficit željeza najblaži stupanj u razvoju anemije istraživanja pokazuju kako on i dalje predstavlja rizični čimbenik trudnoće (McArdle i sur., 2006; Gambling i sur., 2003; Langley-Evans, 2008;

Godfrey i sur., 1994), te ga svakako ne treba zanemariti u kliničkoj procjeni i prilikom praćenja trudnica kroz gestaciju što treba isticati kroz programe edukacije liječnika.

Uzimajući u obzir saturaciju transferina kao osjetljiviji parametar statusa željeza, prevalencija anemije i deficita željeza u 1. tromjesečju iznosi 16,9 % dok u 3. tromjesečju iznosi čak 65,3 %. Deficit željeza je 1,8 puta učestaliji od anemije u 1. tromjesečju, dok se odnos mijenja krajem gestacije te je anemija 1,1 puta učestalija od deficita željeza, što je bio neočekivani rezultat čak i kada je uzeta u obzir fiziološka prilagodba žene na trudnoću i očekivana promjena u hematološkim parametrima kroz gestaciju, prvenstveno hemodilucija (Boulpaep i Boron, 2006; McPhee i sur., 2006; Guyton i Hall, 2006; Heidemann, 2005; Scholl i Hedinger, 1994). Ovi rezultati o većoj učestalosti anemije pred kraj gestacije jasno naglašava potrebu redovite kontrole trudnica kroz gestaciju kako se loš status željeza pred kraj trudnoće ne bi pripisao hemodiluciji, te bi se ovo trebalo istaknuti kroz program prevencije ali i edukaciju liječnika.

Podaci ukazuju kako bez obzira na kriterij koji se koristi pri utvrđivanju trenutne prevalencije anemije i deficita željeza u trudnica, kategorizacija ovog javnozdravstvenog problema je identična. Početkom gestacije anemija i deficit željeza predstavljaju blaži problem koji do kraja gestacije poprima razmjere velikog javnozdravstvenog problema na ispitivanom području.

Zbog svega ranije navedenog, za prikaz ostalih epidemioloških pokazatelja prema Stevanoviću (Stevanović, 2009) korišten je kriterij hemoglobina koji je odabran od strane WHO (WHO, 2001). Od promatrane populacije trudnica (N = 222) tijekom gestacije je od anemije oboljelo 58 žena (Hgb $\leq$ 110 g/L), te prosječan broj trudnica u riziku iznosi 193. Kumulativna incidencija anemije iznosi 26 %, dok je stopa incidencije 0,301, što znači da će 30 trudnica od 100 tijekom gestacije oboljeti od anemije. Prosječan broj trudnica u riziku od deficita željeza iznosi 188, kumulativna incidencija iznosi 31 %, dok je stopa incidencije 0,368, odnosno 37 trudnica od 100 će tijekom gestacije razviti deficit željeza.

5. 3. Promjene u statusu željeza kroz trudnoću obzirom na hemoglobin

Rutinski probir koji se provodi u svrhu zaštite zdravlja trudnice i razvoja ploda (tzv. antenalni skrining) na anemiju je preporučen dva puta kroz gestaciju (u ranoj trudnoći, prilikom potvrde graviditeta te od 28. tjedna gestacije) (Wheeler, 2008). Preporuka kao takva nije obvezujuća, te je odluka ginekologa koji vodi trudnoću hoće li provesti probir dva puta kroz gestaciju. Upravo je ova preporuka bila inicijalni kriterij kod odabira općih ginekoloških ordinacija u kojima bi se regrutirale ispitanice. Cilj je bio prikazati promjenu u hemoglobinu kroz gestaciju formulom pomoću koje ginekolozi u praksi mogu predvidjeti promjenu u statusu željeza trudnice. Od sedam kontaktiranih ordinacija opće ginekološke prakse, u svega dvije ordinacije ova se dva rutinska probira na anemiju provode za sve trudnice. Kod ostalih pet ordinacija, odluka o drugom probiru na anemiju se donosi ili zbog ranije anamneze ili zbog indicija na anemiju prilikom prvog probira, kod potvrde graviditeta.

Izrađene su četiri jednadžbe za procjenu hemoglobina na kraju gestacije, opća formula i tri formule koje uzimaju u obzir eventualno uzimanje dodataka prehrani kroz gestaciju.

Prva formula (slika 11) je primjenjiva na opću populaciju trudnica bez poznavanja navike uzimanja dodataka prehrani. Kako bi se opća jednadžba mogla primijeniti u praksi, potreban je jedino podatak o hemoglobinu trudnice na početku gestacije, odnosno 1. tromjesečju. Jednadžba Hgb3 = 0,53 x Hgb1 + 48,19, gdje Hgb3 predstavlja procijenjeni hemoglobin na kraju gestacije, a Hgb1 je poznata vrijednost hemoglobina na početku gestacije. Iz formule se može predvidjeti očekivani pad hemoglobina, kojemu je djelomično uzrok hemodilucija (Guyton i Hall, 2006; McPhee i sur., 2006; Scholl i Hedinger, 1994; Heidemann, 2005; Boulpaep i Boron, 2006). Ova je formula značajna u praksi obzirom da stanje deficita željeza na početku trudnoće može proći nedetektirano odnosno kao klinički neznačajno, te samim time liječnik daljnjem tijeku praćenja trudnoće ne razmatra isto, a sama fiziologija trudnoće ali i brojna istraživanja pokazuju kako se u kasnijim fazama trudnoće deficit željeza može očitovati anemijom (Allen, 2000; Jaime-Perez i Gomez-Almaguer, 2002; Scholl i Hedinger, 1994; Scholl, 2005) koja može uzrokovati i fiziološki značajne simptome (Čepelak i sur., 2004; Heidemann, 2005).

Veliki broj istraživača uzimanje dodataka prehrani povezuje s poboljšanjem statusa željeza i preporučuju ga u trudnoći (Adamson, 2008; Boulpaep i Boron, 2006; Lee i sur., 2002; Milman i sur., 2005; Zimmermann i Hurrell, 2007; Viteri i Berger, 2005; Banhidy i sur., 2011; Smiljan-Severinski, 2001), prilikom izrade jednadžbi uzeto je u obzir uzimanje

različitih trudničkih dodataka prehrani (prilog 7). Kako bi se omogućila što bolja procjena u ginekološkoj i opstetricijskoj praksi, ispitivana je populacija trudnica obzirom na naviku uzimanja dodataka prehrani podijeljena u tri skupine, te su razvijene tri predikcione jednadžbe za procjenu statusa željeza na kraju gestacije izraženog kao hemoglobin.

Druga jednadžba je razvijena za skupinu trudnica koje tijekom trudnoće uopće nisu uzimale dodatke prehrani (n = 42), sa značajnošću na p = 0,001 i Pearsonovim koeficijentom korelacije r = 0,497 (slika 12). Jednadžba Hgb3 = 0,63 x Hgb1 + 35,30, gdje Hgb3 predstavlja procijenjeni hemoglobin na kraju gestacije, a Hgb1 je poznata vrijednost hemoglobina na početku gestacije. Kao i u općoj jednadžbi, očito je kako vrijednost hemoglobina kroz gestaciju opada, što je u skladu s fiziologijom trudnoće (Zimmermann i Hurrell, 2007; Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006; Heidemann, 2005).

Treća je jednadžba razvijena za skupinu trudnica koje su kroz cijelu trudnoću uzimale dodatke prehrani (n = 133), sa značajnošću na p < 0,001 i Pearsonovim koeficijentom korelacije r = 0,514 (slika 13). Jednadžba Hgb3 = 0,51 x Hgb1 + 53,27, gdje Hgb3 predstavlja procijenjeni hemoglobin na kraju gestacije, a Hgb1 je poznata vrijednost hemoglobina na početku gestacije. Značaj ove jednadžbe se očituje u potvrdi literaturnih podataka kako hemoglobin kroz gestaciju opada unatoč uzimanju vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani (Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006; Lee i sur., 2002; Zimmermann i Hurrell, 2007).

Zadnja, četvrta jednadžba razvijena je za skupinu trudnica koje su samo u prvom tromjesečju uzimale neki od preparata folne kiseline (n = 47), sa značajnošću na p = 0,002 i Pearsonovim koeficijentom korelacije r = 0,449 (slika 14). Kao i u prethodnom slučaju jednadžba Hgb3 = 0,51 x Hgb1 + 53,27 potvrđuje pad vrijednosti hemoglobina unatoč uzimanju preparata folne kiseline.

Razvijene jednadžbe potvrđuju trend opadanja vrijednosti hemoglobina kroz gestaciju, čak i u slučaju uzimanja dodataka prehrani (Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006; Lee i sur., 2002; Zimmermann i Hurrell, 2007). Pomoću ovih razvijenih predikcionih jednadžbi ginekolog može predvidjeti promjenu u hemoglobinu kroz gestaciju ovisno o početnom statusu željeza trudnice izraženom kao hemoglobin. Razvijene se jednadžbe mogu koristiti kao dodatni alat ginekologa kod kliničkog praćenje trudnoće, već kod potvrde graviditeta.

5. 4. Procjena kakvoće prehrane trudnica kroz trudnoću

U trudnoći su povišene potrebe za svim nutrijentima i energijom (IOM, 2002). Napredovanjem trudnoće raste potreba za energetskim unosom. S druge se pak strane, potrebe za unosom vitamina i minerala kroz gestaciju ne mijenjaju (IOM, 2002). Problematični nutrijenti su folati i željezo, čiji su deficiti učestali u trudnoći. Nedostatak folata se vrlo uspješno rješava profilaksom (Boulpaep i Boron, 2006). Uzimanje folata je zastupljeno u velikom dijelu ispitivane populacije trudnica (81,1 %), međutim profilaksa folnom kiselinom je zastupljena u malom dijelu populacije jer najveći broj trudnoća nije unaprijed planiran. Preostaje željezo, čija je potreba u trudnoći posebno visoka (Scholl, 2011; Lee i sur., 2002; Tapiero i sur., 2001; Zimmermann i Hurrell, 2007; Hallberg i Hultén, 2002), te je veliki dio trudnica u deficitu. Ukoliko se promatra unos željeza hranom postaje jasno kako se prehrana ispitivane populacije trudnica ne razlikuje puno od tipične prehrane žene, odnosno unos ne zadovoljava preporuke (tablica 14), iako su istraživanja pokazala kako su trudnice sklonije mijenjanju prehrambenih navika na bolje (Rifas-Shiman i sur., 2009). Upravo se stoga preporučuje uzimanje dodataka prehrani u svrhu kontrole deficita željeza. Tipična je prehrana siromašna željezom koje ujedno ima i nisku bioraspoloživost, a sam je prehrambeni unos željeza povezan s kalorijskim unosom (Zimmermann i Hurrell, 2007; Hurrell i Egli, 2007; Thompson, 2007; FAO/WHO, 2001; WHO, 2001; Adamson, 2008; Hallberg i Hultén, 2000).

Procjena kakvoće prehrane nakon analize 24-satnih upitnika pokazuje statistički značajno više unose svih makronutrijenata i energije kako gestacija napreduje ($p < 0,001$) (tablica 13). No iako je porast statistički značajan po svim komponentama, čak 2/3 trudnica ne zadovoljava preporučeni dnevni unos ni energije (78,4; 77,5; 74,8 % kroz tromjesečja) ni bjelančevina (70,7; 80,6; 75,7 % kroz tromjesečja). Kako je energetski unos direktno povezan s unosom željeza (Hurrell i Egli, 2007; Thompson, 2007; Hallberg i Hultén, 2000), a visoko vrijedan izvor bjelančevina je skupina mesa i proizvoda koja je ujedno i najbolji izvor željeza (Hallberg i Hultén, 2000), očekivan je nizak unos željeza hranom u minimalno 2/3 trudnica. Međutim, čak oko 95 % trudnica kroz gestaciju ne zadovoljava dnevni preporučeni unos željeza hranom (tablica 14) od 27 mg (IOM, 2002).

Iz tablice 13 je vidljivo i kako veliki dio trudnica kroz gestaciju ne zadovoljava preporučeni dnevni unos vlakana (81,5 % u prvom, 78,4 % u drugom i 70,7 % u trećem tromjesečju) koji je povezan s boljom kakvoćom prehrane u smislu konzumiranja cjelovitih žitarica (Cecić i sur., 2010; Buss i sur., 2008; Snook Parrott i sur., 2008), te voća i povrća

(Radhika i sur., 2008). Nizak unos cjelovitih žitarica u trudnica je potvrđen i u drugim istraživanjima u Hrvatskoj ali i šire (Cecić i sur., 2010; Buss i sur, 2008). Snook Parot i sur. (2008) su pokazali kako trudnice koje redovito konzumiraju žitarice imaju unose folata, željeza, cinka, kalcija, vitamina A i D i vlakana u najvišoj distribuciji. Od preostalih makronutrijenata, unos ugljikohidrata i masti hranom je zadovoljen u najvećem dijelu ispitivane populacije trudnica (tablica 13), te je udio trudnica koje ne zadovoljavaju preporučeni unos oba makronutrijenta najmanji u 3. tromjesečju; 14,9 % s nedovoljnim unosom masti i 3,2 % s nedovoljnim unosom ugljikohidrata. Dobiveni podaci jasno ukazuju na promjenu u distribuciji i doprinosu pojedinih makronutrijenata u ukupnom energetskom unosu. Stoga je jasno kako je prehrana ispitivane populacije trudnica kroz trudnoću daleko ispod preporučenih i veoma zabrinjavajuća te samim time predstavlja idealnu podlogu za intervenciju u smislu edukacije o prehrani, posebice ako se uzme u obzir kako se edukacija u velikom broju istraživanja provedenih na trudnicama pokazala veoma učinkovitom (Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007; Black i sur., 2011; Viteri, 2011; Patterson i sur., 2001).

Prosječan se dnevni unos svih mineralnih tvari iz hrane, osim za mangan i cink statistički značajno povećava kroz gestaciju (tablica 14). No, iako unos većine mineralnih tvari prati trend porasta od 1. ka 3. tromjesečju, veliki dio ispitivane populacije trudnica ipak ne zadovoljava preporučene unose istih. To se odnosi na već ranije spomenuto željezo (95,9; 95,5 i 94,6 % ne zadovoljava unos kroz 1., 2. i 3. tromjesečje), cink (94,6; 94,1 i 93,7 %), magnezij (97,7; 95,5 i 91,9 %), kalij (92,3; 92,8 i 87,8 %), te mangan (84,2; 92,8 i 85,6 %), no jednako tako ni unosi kalcija (79,7; 82,4 i 73,4 %) i bakra (78,8; 73,9 i 74,3 %) nisu zadovoljeni u većem dijelu ispitivane populacije trudnica. Nizak unos željeza hranom u ispitivanoj populaciji trudnica je u skladu s cijelim nizom drugih istraživanja (Lee i sur., 2002; Scholl i sur., 1992; Milman, 2006a; Shobeiri i sur., 2006; Zhou i sur., 2005; Petrakos i sur., 2006). Nizak unos kalcija iz mlijeka i mlječnih proizvoda je rizični čimbenik za razvoj gestacijskog dijabetesa (Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007; Oken i sur., 2007). Unos natrija, fosfora i selenija je najadekvatniji obzirom na preporučene unose (tablica 14), s trendom poboljšanja prema kraju gestacije. Ovako niski unosi mineralnih tvari hranom, koji su u direktnoj vezi s ishodom trudnoće i poroda, iako u skladu s drugim istraživanjima, otvaraju prostor daljnjim intervencijama.

Obzirom na visoku prevalenciju uzimanja dodataka prehrani ispitivane populacije trudnica, očekuje se značajan doprinos istih ukupnom unosu vitamina i mineralnih tvari. Uz pretpostavku apsolutne bioraspoloživosti mineralnih tvari i vitamina, njihov je doprinos doista značajan što je vidljivo iz tablica 15 i 16. Doprinos unosu svih mineralnih tvari osim mangana

je statistički značajan na $p < 0,001$ i raste kroz gestaciju (tablica 15). Ako promatramo dnevni unos željeza vidljivo je značajno poboljšanje unosa kroz gestaciju ($p < 0,001$) te je udio trudnica koje ne zadovoljavaju preporučeni unos smanjen gotovo za pola (64,4 %, 59,5 % i 54,5 % ne zadovoljava unos kroz 1., 2. i 3. tromjesečje).

Kao ni u slučaju unosa mineralnih tvari, prosječan dnevni unos vitamina hranom ne pokazuje bolje stanje (tablica 16), međutim doprinos dodataka prehrani ukupnom dnevnom unosu vitamina je statistički značajan za sve osim vitamina A, D i K (tablica 17). Statistički značajno povećanje unosa hranom kroz gestaciju (tablica 16) je vidljivo za vitamin B_1 ($p < 0,001$), B_6 ($p = 0,007$), biotin ($p < 0,001$) i niacin ($p = 0,033$) dok je statistički značajan pad vidljiv u unosu vitamina D hranom ($p = 0,001$). Pad unosa kroz gestaciju je primijećen i za vitamine K i A bez obzira promatra li se samo unos iz hrane (tablica 16) ili uz doprinos dodataka prehrani (tablica 17), no nisu statistički značajni. Zabrinjavajući je izuzetno nizak unos vitamina E hranom (tablica 16) čiji preporučeni unos kroz gestaciju ne zadovoljava cijela ispitivana populacija trudnica (100; 99,5 i 100 % trudnica ne zadovoljava preporučeni unos kroz tromjesečja). No kada se uzme u obzir doprinos dodataka prehrani (tablica 17), unos vitamina E je značajno bolji ($p = 0,013$) i udio trudnica koje ne zadovoljavaju preporučeni unos, kao i u slučaju doprinosa dodataka prehrani unosu željeza, pada za pola (66,2, 53,6 i 54,1 % trudnica ne zadovoljava unos kroz 1., 2. i 3. tromjesečje). Utvrđen je i izuzetno nizak unos folata iz hrane (tablica 16), čiji preporučeni unos od 800 µg (IOM, 2002) kroz gestaciju ne zadovoljava 99,5 % trudnica. Međutim, kao i kod vitamina E, doprinos dodataka prehrani značajno reducira udio populacije trudnica koja ne zadovoljava preporučeni unos folata ($p = 0,020$); za pola (54,5 odnosno 55,0 % ne zadovoljava unos kroz gestaciju) (tablica 17). Najadekvatniji je unos vitamina C (tablica 16), čiji preporučeni dnevni unos od 85 mg (IOM, 2002) kroz gestaciju ne zadovoljava između 32 i 36 % ispitivane populacije trudnica. Uzimajući u obzir pozitivan utjecaj vitamina C na bioraspoloživost željeza u hrani (Hallberg i Hultén, 2000; Cook i Reddy, 2010) može se reći kako on sigurno određenim dijelom nadomješta nizak unos željeza kroz poboljšanu bioraspoloživost.

Istraživanje je obuhvatilo prospektivnu analizu kakvoće prehrane trudnica, a ona je pokazala izuzetno niske unose cijelog niza nutrijenata hranom obzirom na preporuke, i to kroz cijelu gestaciju. S druge pak strane, rezultati ukazuju na značajan doprinos dodataka prehrani ukupnom unosu istih. Ovo otvara prostor za intervenciju u trudnica jer bi se ciljanim uzimanjem dodataka prehrani unos određenih nutrijenata mogao izregulirati u skladu s preporukama. No, što je s dijelom populacije koja u nijednoj fazi gestacije nije koristila nikakve vitaminsko/mineralne dodatke prehrani? U tom se slučaju pitanje visine preporučenih

unosa nutrijenata postavlja samo od sebe, obzirom da nisu zabilježeni ozbiljniji problemi u tijeku pa ni ishodu trudnoće. Također treba uzeti u obzir kako mogući razlog tako niskih unosa određenih nutrijenata iz hrane leži ili u odabiru dijetetičke metode ili u samoj bazi koja je korištena prilikom izračuna unosa. Metoda 24-satnog prisjećanja koja iako je provedena multi pass protokolom, predstavlja mogući izvor pogreške u smislu precjenjivanja ili pak podcjenjivanja unosa namirnica. S druge pak strane, baza namirnica i pića (Kaić-Rak i Antonić, 1990) koja je korištena za izračun unosa nutrijenata hranom ima ograničeni broj namirnica i nije nadopunjavana kroz godine, a na tržištu je dostupan sve veći broj namirnica.

Usporedbom medijana dnevnih prehrambenih unosa energije i makronutrijenata s RDA vidljiv je trent porasta (slika 15). Energetski unos kroz tromjesečja raste od 77 do 98 %, a najveći doprinos energetskom unosu dolazi iz ugljikohidrata. Unos ugljikohidrata kroz gestaciju raste od 135 % RDA u 1. tromjesečju, do čak 166 % RDA u 3. tromjesečju. Ovako visok unos ugljikohidrata nadoknađuje energetski unos iz masti koji također raste kroz tromjesečja, ali neznatno i kreće se u rasponu od 36 do 38 % RDA, što je u skladu s rezultatima istraživanja Verbeke i De Bourdeaudhuija (2007).

Medijani dnevnih unosa cinka, željeza, mangana i magnezija iz hrane dostižu do 50 % DRI i to redosljedom nabrajanja (slika 16), uz trend porasta od 1. ka 3. tromjesečju s iznimkom mangana, gdje je unos u 2. tromjesečju najniži. Slično zadovoljenje unosa željeza hranom obzirom na preporuke (oko 60 % od DRI) su dobili Shobeiri i sur. (2006). No kada se uzme u obzir doprinos dodataka prehrani, unos cinka i željeza je značajno bolji. Selenij, fosfor i natrij pokazuju najviše medijane unosa obzirom na DRI, koji uz doprinos dodataka prehrani premašuju 150 % DRI. Zabrinjavajuć je izuzetno visok unos natrija koji raste od 225,8 % DRI u 1. tromjesečju do čak 269,7 % DRI u 3. tromjesečju. Visok unos natrija je povezan s hipertenzijom (He i MacGregor, 2007; Hollenberg, 2006), koja je rizični čimbenik u trudnoći i djeluje na fetalno programiranje (Alves-Rodrigues i sur., 2011; Langley-Evans, 2008) a ujedno spada u pozitivne promjene koje mogu ukloniti rizik, baš kao i u slučaju pušenja (Morris i sur., 2008). Jednako tako, nije zanemariv ni nizak unos magnezija hranom, koji čak i uz doprinos dodataka prehrani dostiže maksimalno 69,6 % DRI, a koji posebice pred kraj gestacije vodi k povećanim zdravstvenim tegobama u trudnica, od grčenja mišića do problema s konstipacijom. Općenito, unos mineralnih tvari hranom je za većinu mineralnih tvari ispod 75 % DRI, a omjer se mijenja na bolje u slučaju uzimanja dodataka prehrani.

Vitamini topljivi u mastima su u trudnoći važni u fiziologiji fetusa (Guyton i Hall, 2006), a unos hranom im je, kao i u drugim istraživanjima (Baker i sur., 2009; Cecić i sur., 2010; Snook Parrott i sur., 2008) ispod preporučenog. Izuzetno nizak unos hranom pokazuju

vitamin E (svega 10 % DRI) i vitamin D (od 24 do maksimalno 40 % DRI) (slika 17), međutim ovaj se unos značajno poboljšava u slučaju doprinosa dodataka prehrani, posebice za vitamin D gdje raste izndad 150 % DRI. Utvrđen je pad unosa vitamina A i K iz hrane kroz gestaciju (slika 17). Kao i u slučaju mineralnih tvari, doprinos dodataka prehrani je značajan te je za sve vitamine, osim vitamina E i folata, unos iznad 100 % DRI (slika 17). Medijani dnevnog unosa vitamina C hranom su najviši, te u 2. tromjesečju dostiže 158,6 % DRI, a uz doprinos dodataka prehrani dostiže čak 266,9 % DRI. Unos folata hranom kroz gestaciju je također nizak i iznosi svega oko 19 %, a prehrambeni unos ispod preporučenoga je potvrđen drugim istraživanjima (Baker i sur., 2009; Cecić i sur., 2010; Snook Parrott i sur., 2008). Dodaci prehrani značajno poboljšavaju unos folata na minimalno 83,1 % DRI (slika 17).

Rezultati potvrđuju postavljenu hipotezu o niskom unosu željeza hranom kroz trudnoću. Također je utvrđeno kako je doprinos dodataka prehrani unosu željeza značajan (tablica 18), te trudnice koje su kroz cijelu trudnoću uzimale dodatke prehrani imaju značajno viši unos željeza koji raste kroz gestaciju ($p < 0,001$) i dostiže čak 35,6 mg/dan u 3. tromjesečju. Treba napomenuti kako ne postoji značajna razlika u unosu željeza između trudnica koje uopće nisu uzimale dodatke prehrani i onih koje su samo u 1. tromjesečju uzimale folnu kiselinu (tablica 18).

Visoka prevalencija uzimanja dodataka prehrani u trudnoći, pa makar i tijekom jednog tromjesečja može poboljšati nutritivni status željeza trudnice (Zimmermann i Hurrell, 2007; Milman i sur., 2005; Lee i sur., 2002; Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006; Smiljan-Severinski, 2001; Berger i sur., 2011; Allen, 2000; Editors Prescrire, 2009). Christian i sur. (2003) su kontroliranom intervencijskom studijom na trudnicama s područja Nepala pokazali kako folna kiselina sama za sebe nema utjecaj na razvoj deficita željeza ili anemije u trudnice. Najbolji učinak u smislu povišenja razine hemoglobina i redukcije anemije za čak 54 % pokazala je kombinacija folne kiseline i željeza, dok su kombinacija folne, cinka i željeza dovele do 48 %-tne redukcije a kombinacija folne, cinka, željeza i još 11 mikronutrijenata 36 %-tnu redukciju anemije. Rezultati jasno pokazaju kako uzimanje dodataka prehrani s kombinacijom više vitamina i minerala ne vodi najboljem učinku po status željeza, te se pitanje opravdanosti uzimanja ovakvih dodataka prehrani postavlja samo od sebe, posebice ukoliko je pokazano kako prehrambena intervencija u trudnica također poboljšava status željeza, koji iako nije drastično viši kao u slučaju uzimanja dodataka prehrani, daje kontinurano bolje rezultate i 6 mjeseci postpartum (Patterson i sur., 2001; Black i sur., 2011; Viteri, 2011).

Analizom kakvoće prehrane ispitivane populacije trudnica jasno je kako je unos većine nutrijenata hranom, pa i željeza ispod preporučenoga, te je uzimanje dodataka prehrani doista u velikom dijelu opravdano. No koliko je doista opravdano uzimanje dodataka prehrani s kombinacijom više vitamina i minerala ukoliko rezultati s jedne strane pokazuju visoke unose naspram DRI a i dalje je udio populacije koja ne zadovoljava unos značajno visok. Njihova je opravdanost dodatno upitna obzirom da istraživanja pokazuju kako je njihov učinak isti ili čak i bolji u slučaju ciljanog uzimanja dodataka prehrani (Christian i sur., 2003; Milman, 2006b; Milman i sur., 2006c; Smiljan-Severinski, 2001; Editors Prescrire, 2009), ili ukoliko se uzme u obzir kako intervencija u smislu educiranja trudnica oko pravilnog odabira namirnica također može poboljšati status željeza (Patterson i sur., 2001; Black i sur., 2011; Viteri, 2011). Prema svemu navedenomu zaključuje se kako bi se ciljano uzimanje dodataka prehrani i prehrambena intervencija u konačnici mogli pokazati efektivnijima u poboljšanju statusa željeza u trudnica.

Istraživanja pokazuju kako su socioekonomske i životne karakteristike žene povezane s kakvoćom prehrane u trudnoći. Tako su pokazala kako mlađe žene, nižeg stupnja obrazovanja, niskih prihoda, iz ruralnih sredina, s više djece i višim predtrudničkim BMI imaju lošiju kakvoću prehrane u trudnoći (Rifas-Shiman i sur., 2009; Delbaere i sur., 2007; Beam Dowd, 2007; Murakamia i sur., 2009; Park i sur., 2011; Shobeiri i sur., 2006; Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007; Oguntona i Akinyele, 2002; Ugwuja i sur., 2011; Bodnar i sur., 2002). Utjecaj socioekonomskih i životnih karakteristika ispitivane populacije trudnica na prehrambeni unos željeza kroz gestaciju prikazani su u tablicama 19 – 25.

Životna sredina utječe na dostupnost namirnica, što se očituje sezonskim razlikama u unosu voća i povrća. Urbane sredine nisu u tolikoj mjeri izložene sezonskim varijacijama jer su namirnice dostupne kroz cijelu godinu, dok se u ruralnim sredinama kod svakodnevne prehrane uvelike oslanjaju na trenutno dostupne namirnice. Međutim, ove su razlike zbog napretka društva sve manje izražene (Drewnowski i Popkin, 1997; Kennedy, 2005; Darmon i Drewnowski, 2008). Unos željeza raste kroz gestaciju za gradsku sredinu (s 15,9 na 23,3 mg), dok za seosku raste na 23,3 mg u 2. tromjesečju a zatim pada na 19,4 mg (tablica 19), no razlike u unosu željeza između grada i sela, kao i u nekim drugim istraživanjima (Oguntona i Akinyele, 2002) nisu statistički značajne, vjerojatno jer zbog napretka društva i industrijalizacije u ruralnim sredinama dolazi do promjena u prehrambenim navikama uslijed povećane dostupnosti hrane, tzv. prehrambene tranzicije (Drewnowski i Popkin, 1997; Kennedy, 2005; Darmon i Drewnowski, 2008).

Razlike u kakvoći prehrane obzirom na životnu sredinu su uočljivije ukoliko se promatraju prihodi i stupanj obrazovanja. Urbane su sredine povezane s višim prihodima i višim stupanjem obrazovanja koji vode k povoljnijim prehrambenim navikama, te u konačnici i kakvoći prehrane. Viši su prihodi povezani s višim stupnjem obrazovanja te s većom dostupnošću kvalitetnijih namirnica visoke nutritivne gustoće, te većom učestalošću uzimanja dodataka prehrani u trudnoći. Ujedno je urbana populacija i starija, ima veći stupanj obrazovanja i više znanja te su skloniji odabiru kvalitetnijih namirnica. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na porast unosa željeza kroz gestaciju obzirom na mjesečne prihode (tablica 23), no bez statističke značajnosti. Najveći unos željeza je zabilježen kod najnižih prihoda (s 18,8 na 24,9 mg), dok je najznačajnije povećanje u unosu vidljivo u skupini trudnica sa srednjim mjesečnim prihodima (15,0, 18,7 i 21,7 mg u 1., 2. i 3. tromjesečju). Gotovo konstantan unos željeza od oko 18 mg na dan pokazuje skupina trudnica s najvišim mjesečnim prihodima (tablica 23). Obzirom na stručnu spremu, samo je u trudnica s visokom stručnom spremom primijećen značajan porast unosa željeza (s 14,2 na 26,2 mg) kroz gestaciju (tablica 24). Ovi rezultati, iako ne pokazuju statističku značajnost, odražavaju trendove u unosu željeza kroz gestaciju i u skladu su s drugim istraživanjima koja su potvrdila bolji status željeza u trudnica s višim socio-ekonomskim statusom (Shobeiri i sur., 2006; Rifas-Shiman i sur., 2009; Bodnar i sur., 2002; Beam Dowd, 2007). No, kako bi se mogle tumačiti eventualne razlike u unosu željeza obzirom na socio-ekonomske karakteristike, trebalo bi regrutirati veći broj trudnica s osnovnim (NK, n = 11) i višim (VŠS, n = 18) stupnjem obrazovanja, ali u tom slučaju više ne bi govorili o randomiziranoj studiji.

Trudnice, posebno prvorotkinje su obično visoko motivirane korigirati loše prehrambene navike te pokazuju najbolju kakvoću prehrane (Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007; Oguntona i Akinyele, 2002). Dobiveni rezultati su pokazali kako drugorotkinje imaju najznačajniji porast u unosu željeza kroz gestaciju (s 16,4 na 29,5 mg) (tablica 25). Mogući razlog je iskustvo žene iz ranije trudnoće te viša starosna dob, za koju istraživanja pokazuju kako je povezana s boljim prehrambenim navikama u trudnoći, posebice dob od 35 i više godina. Rezultati potvrđuju ovu tezu ukoliko se promatra samo unos željeza iz hrane, no ako se uzme u obzir doprinos dodataka prehrani teza stoji samo u prva dva tromjesečja (tablica 22). Trudnice dobi od 35 i više godina imaju viši unos željeza hranom koji raste kroz gestaciju ($p > 0,05$), no uzimajući doprinos dodataka prehrani, unos raste s 19,9 na 21,6 mg a u 3. tromjesečju pada na 17,1 mg (tablica 22). Kao i u slučaju socio-ekonomskih karakteristika, kako bi se mogle diskutirati razlike u unosu željeza obzirom na dob trebalo bi uključiti puno više trudnica dobi od 35 i više godina.

Još su se neke od životnih navika kroz istraživanja pokazale kao važne za kakvoću prehrane u trudnoći, poput pušenja koje je povezano s nižim socioekonomskim statusom i mlađom starosnom dobi trudnice. Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali značajne razlike u unosu željeza obzirom na naviku pušenja u trudnoći (tablica 21), iako je kod žena koje su odlučile prestati pušiti u trudnoći vidljiv najznačajniji porast u unosu željeza kroz tromjesečja (s 16,1 na 26,1 mg), što se može vezati uz tvrdnje drugih autora (Rifas-Shiman i sur., 2009) o poboljšanju prehrambenih i životnih navika u trudnoći.

Viši predtrudnički BMI je povezan s nižim stupnjem obrazovanja i uzastopnim trudnoćama, a očituje se lošijom kakvoćom prehrane, posebice kroz viši doprinos masti ukupnom energetskom unosu te veću zastupljenost rafiniranih ugljikohidrata u svakodnevnoj prehrani. Kako predtrudnički BMI reflektira nutritivni status s kojim žena ulazi u trudnoću, moguće je da je on važniji od prehrane u trudnoći u smislu razvoja komplikacija trudnoće poput gestacijskog dijabetesa (Rifas-Shiman i sur., 2009). Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako unos željeza raste kroz gestaciju za normalno uhranjene i pretile trudnice prema predtrudničkom BMI (tablica 20). Najniži unos željeza iz hrane pokazuje skupina trudnica s predtrudničkim BMI $\geq$ 30,0 kg/m^2, koji se u slučaju uzimanja doprinosa dodataka prehrani mijenja na najviši unos kroz gestaciju. Nizak unos željeza iz hrane se povezuje s tezom Rifas-Shiman i suradnika o lošijim prehrambenim navikama žena s višim predtrudničkim BMI (Rifas-Shiman i sur., 2009), a ujedno je i jasno kako su dodaci prehrani značajno poboljšali unos željeza, unatoč lošijim prehrambenim navikama.

5. 5. Procjena bioraspoloživosti ukupno unesenog željeza hranom i njegov učinak na status željeza u krvi

Tipičnu prehranu karakterizira visok unos namirnica biljnog podrijetla, koje zbog sadržaja brojnih inhibitora apsorpcije željeza smanjuju bioraspoloživost željeza i povećavaju rizik od razvoja deficita željeza i/ili anemije u nekoj od rizičnih populacijskih skupina, u ovom slučaju u trudnica. Trudnoća se smatra idealnom prilikom za edukacijom i korigiranjem postojećih loših prehrambenih navika (Verbeke i De Bourdeaudhuij, 2007; Black i sur., 2011; Viteri, 2011) i upravo se intervencija prehranom pokazala kao bolje dugoročno rješenje po status željeza rezultirajući kontinuirano boljim prehrambenim unosom željeza (Patterson i sur., 2001). Pravilna kombinacija namirnica je ključ maksimalne apsorpcije željeza kroz cijelu

trudnoću. Barett i sur. (1994) su pokazali kako apsorpcija prehrambenog željeza raste kroz gestaciju i normalan je fiziološki proces u trudnoći, dosežući maksimum pred kraj gestacije. Apsorpcija raste od 7 % u prvom, 36 % u drugom do čak 66 % apsorbiranog prehrambenog željeza u trećem tromjesečju, te postpartum pada na početnu razinu apsorpcije (oko 11 %). Uz ovaj fiziološki aspekt apsorpcije svakako ne treba zaboraviti kako apsorpcija željeza kontinuirano raste u stanju deficita željeza i/ili anemije (Zimmermann i Hurrell, 2007; WHO, 2001; Hurrell i Egli, 2007; FAO/WHO, 2001). Čak i kod stanja visoke apsorpcije željeza, inicijalne zalihe i status željeza žene su ključni za normalan tijek i ishod trudnoće (Guyton i Hall, 2006; Andrews, 2006; Allen, 2000). Željezo maksimalne bioraspoloživosti dolazi iz obroka koji sadrži namirnicu animalnog podrijetla (preferirano meso govedine ili janjetine) i namirnicu s visokim sadržajem vitamina C.

Unos željeza iz hrane animalnog podrijetla (tablica 26) raste s 1,50 mg u 1. tromjesečju na 1,86 mg u 3. tromjesečju ($p = 0,042$). Statistički značajno je viši i unos željeza iz hrane biljnog podrijetla, koji raste od 7,61 mg u 1. tromjesečju do 8,92 mg u 3. tromjesečju ($p < 0,001$). Hrana biljnog podrijetla je glavni izvor prehrambenog željeza, što je u skladu s drugim istraživanjima (Johnston i sur., 2007; Hoppe i sur., 2008; Heath i sur., 2000; Patterson i sur., 2001; Thompson, 2007; Tapiero i sur., 2001; Milman, 2006a; Zimmermann i Hurrell, 2007). Doprinos hrane biljnog podrijetla ukupnom prehrambenom unosu željeza je viši od 80 %, čime je jasno kako je bioraspoloživost željeza u prehrani ispitivane populacije trudnica niska obzirom na visoki sadržaj inhibitornih čimbenika. Količina apsorbiranog željeza je mala i prati trend porasta kroz gestaciju, s 1,20 mg u 1. tromjesečju na 1,33 mg u 3. tromjesečju uz $p = 0,035$. Niska količina apsorbiranog željeza je potvrđena i kroz druga istraživanja (Hoppe i sur., 2008; Heath i sur., 2000; Hallberg i Hultén, 2000). Razlozi niske bioraspoloživosti željeza u prehrani ispitivane populacije trudnica su rezultat unosa mesa od oko 90 g na dan ($p = 0,532$), s najvišim unosom u 1. tromjesečju od 94,9 g, konzumiranje kave i/ili čaja koje se očituje ekvivalentima taninske kiseline od 11,0 u prvom i trećem te 15,0 mg na dan u 3. tromjesečju ($p = 0,024$), te visokog unosa fitata koji raste kroz gestaciju od 169,3 g do 194,6 g ($p = 0,100$). Porast količine apsorbiranog željeza kroz tromjesečja bi se djelomično mogao povezati s ranije spomenutom fiziološkom prilagodbom (Barett i sur., 1994) obzirom da unos fitata kontinuirano raste tijekom gestacije dok je unos mesa i konzumiranje kave/čaja podjednako kroz gestaciju (tablica 26).

Udio hem željeza u ukupnom prehrambenom unosu željeza raste od 15,8 % u prvom, preko 16,4 % u drugom do 16,6 % u 3. tromjesečju. Nehem željezo je daleko zastupljenije (slika 18). Ovako nizak udio hem željeza se može objasniti time što je unos mesa u najvećem

dijelu ispitivane populacije baziran na piletini. Unazad zadnja dva desetljeća je zabilježen trend porasta konzumiranja mesa peradi od više od 50 % uz istovremeno smanjenje unosa goveđeg mesa od 40 % čime se udio hem željeza značajno smanjio (Johnston i sur., 2007). Meso piletine ne sadrži hem željezo ali povećava apsorpciju nehem željeza (Hallberg i Hultén, 2002). Rezultati pokazuju kako udio hem željeza raste kroz gestaciju, udio nehem željeza u ukupnom prehrambenom unosu željeza opada kroz gestaciju (od 84,2 % u prvom do 83,4 % u 3. tromjesečju) no i dalje je vrlo visoko, te ukazuje na nisku bioraspoloživost uslijed prisutnosti inhibitora apsorpcije, u prvom redu fitata. Žitarice predstavljaju najznačajniji izvor doprinosa ukupnom unosu nehem željeza (Johnston i sur., 2007).

Postavljena hipoteza o niskoj bioraspoloživosti željeza u svakodnevnoj prehrani trudnica je potvrđena.

Prehrana je zajedno s inicijalnim statusom željeza istaknuta kao najvažnija u preveniranju rizičnih čimbenika po ishod trudnoće i poroda u slučaju anemije i/ili deficita željeza u trudnoći (Scholl, 2005; Andrews, 2006; Allen, 2000; Gambling i sur., 2003; Langley-Evans, 2008). Ukoliko je inicijalni status željeza žene na ulasku u trudnoću nepovoljan uz prehrambeni unos željeza niske bioraspoloživosti može doći do razvoja deficita željeza, odnosno anemije u trudnoći. Rangovi koeficijenata korelacije pri $p < 0,05$ (tablica 27) statusa željeza izraženog kao Hgb i STf u 1. i 3. tromjesečju pokazuju tek neznatnu do manju povezanost s čimbenicima povezanim uz ukupan unos (energetski unos, ukupno željezo i apsorbirano željezo) i bioraspoloživost željeza (unos mesa, kave/čaja, fitata, vitamina C, kalcija). Statistički značajna povezanost je vidljiva između STf i ukupnog unosa željeza iz prehrane u oba tromjesečja (tablica 27). U prvom je tromjesečju povezanost pozitivna ($r = 0,131$), dok je u trećem negativna ($r = - 0,133$). Serumsko je željezo indikator unosa željeza (prehrambenog i iz dodataka prehrani) i neophodno je za izračun STf. Obzirom da je status SI statistički značajno niži u 3. tromjesečju ($p < 0,001$) (tablica 10) negativna je povezanost očekivana. Pozitivna povezanost STf i ukupnog prehrambenog unosa željeza u 1. tromjesečju vjerojatno proizlazi iz toga što u 1. tromjesečju status željeza prvenstveno ovisi o inicijalnom statusu i zalihama željeza žene/trudnice te prehrambenom unosu željeza koji utječe na SI, odnosno STf. K tome, ukoliko nema izraženih znakova deficita/anemije u 1. tromjesečju nizak unos željeza tek u kasnijim fazama trudnoće rezultira deficitom ili anemijom, što je vidljivo i iz prevalencije (tablica 11 i 12). Između unosa mesa i STf u 1. tromjesečju postoji manja negativna povezanost ($r = - 0,172$), a moguće objašnjenje ovakve povezanosti leži u tome što je udio hemskog željeza u ukupnom unosu željeza najniži (15,8 %) upravo u 1. tromjesečju. Iako je unos mesa u 3. tromjesečju nešto niži nego u prvom (91,0 g naprema 94,4

g dan) (tablica 26) neznatna negativna povezanost je očita i za Hgb i za STf, vjerojatno zbog fiziološkog procesa hemodilucije. Fitati pokazuju manju pozitivnu povezanost s Hgb u 1. tromjesečju (r = 0,189) što je vjerojatno rezultat najnižeg unosa fitata upravo u 1. tromjesečju od 169,3 g na dan (tablica 26). Od inhibitora apsorpcije jedino kava pokazuje kontinuiranu ali neznatnu negativnu povezanost s oba parametra u oba tromjesečja (tablica 27). Znatnija statistički značajna povezanost promatranih parametara nije ustanovljena ni u drugim istraživanjima (Patterson i sur., 2001; Hoppe i sur., 2008). Detaljnija analiza kakvoće prehrane kroz dodatne 24-satne upitnike i/ili semikvantitativni FFQ uz izračun apsorbiranog željeza ili strogo kontrolirana intervencija prehranom bi možda rezultirala jačim povezanostima ovih parametara.

5. 6. Usporedba ishoda trudnoće i/ili poroda sa statusom željeza

Zaliha željeza s kojom žena ulazi u trudnoću je izuzetno važna kako bi se osigurala homeostaza željeza u slučaju nedovoljnog prehrambenog unosa. Adekvatne zalihe željeza na početku trudnoće pak ne garantiraju da tijekom kasnijih faza trudnoće neće doći do razvoja deficita i/ili anemije (Allen, 2000; Andrews, 2006; Jaime-Perez i Gomez-Almaguer, 2002; Wheeler, 2008; Scholl, 2011). Fiziološke prilagodbe žene na trudnoću su razlog zašto se upravo 1. tromjesečje smatra najboljim vremenom za pravovremenu detekciju eventualnog deficita i/ili anemije (Scholl, 2005). K tome se inicijalni status željeza smatra ključnim u fetalnom programiranju (McArdle i sur., 2006; Langley-Evans, 2008; Godfrey i sur., 1994; Black i sur., 2011). Parametri koji su nakon detaljne analize (poglavlje 5. 2.) odabrani za razmatranje statusa željeza su hemoglobin kao osnovni kriterij WHO te saturacija transferina (STf) kao klinički pokazatelj koji obuhvaća serumsko željezo i količinu transferina preko TIBC. Hemoglobin je grubi kriterij obzirom da je snižen tek u zadnjim stadijima anemije. Serumski feritin je osjetljiviji na promjene statusa žljeza, te omogućava finiju procjenu i kategorizaciju u skupinu anemije (STf $\leq$ 15,0 %) odnosno deficita željeza bez anemije (STf od 15,1 do 19,9 %).

Promatranjem ishoda trudnoće i poroda obzirom na deficit željeza i/ili anemiju izraženom kao hemoglobin < 119 g/L (u daljnjem deficit/anemija), jedino se modus poroda (p = 0,067) i tjelesna masa novorođenčeta (p = 0,073) u 1. tromjesečju neznatno ističu (tablica 28), iako ni u 3. tromjesečju (tablica 29) nije utvrđena statsitička značajnost za bilo koji od

promatranih pokazatelja ishoda trudnoće i/ili poroda. Statistički značajna povezanost nije utvrđena ni promatranjem kriterija saturacije transferina (tablice 30 i 31).

Iako veliki broj istraživanja pokazuje povezanost anemije s povećanim rizikom od poroda djeteta male porođajne mase i poroda carskim rezom (Allen, 2000; Levy i sur., 2005; Milman i sur, 2005; Scholl i sur., 1992; Shobeiri i sur., 2006; Scanlon i sur., 2000; Viteri, 2011), rezultati nisu pokazali statistički značajnu povezanost za ispitivanu populaciju trudnica ni po kriteriju Hgb (tablice 28 i 29) ni po kriteriju STf (tablice 30 i 31).

Deficit željeza i anemija u ranoj trudnoći su povezani s povećanim rizikom od prijevremenog poroda (do 37. tjedna) a rizik je tim veći što je hemoglobin niži (Scholl, 2011; Allen, 2000; Levy i sur., 2005; Milman i sur., 2005; Scholl i sur., 1992; Shobeiri i sur., 2006; Scanlon i sur., 2000). U ispitivanoj skupini trudnica prisutan je blaži oblik anemije (Hgb $\leq$ 110 g/L), te bi očekivani rizik od prijevremenog poroda iznosio 10 i 40 % (Scholl, 2011; Scholl i sur., 1992; Scanlon i sur., 2000). Obzirom da blaži oblik anemije ne uzrokuje značajnije fiziološke promjene koje bi nadjačale fiziološku prilagodbu žene na trudnoću, nije utvrđena statistički značajna povezanost ni prema kriteriju Hgb (tablice 28 i 29) ni STf (tablice 30 i 31).

Gestoze obuhvaćaju poremećaje proteinurije, hipertenzije, gestacijskog dijabetesa i edema a spadaju u komplikacije trudnoće i najvećim su dijelom povezane s povećanim predtrudničkim BMI te ekscesivnim dobivanjem na masi tijekom trudnoće (Duvekot, 2005; Callaway i sur., 2006; Choi i sur., 2011; Roman i sur., 2007; Doherty i sur., 2006; Hutcheon i sur., 2011; Yogev i Visser, 2009; Raatikainen i sur., 2006; Vahratiana i sur., 2005; Roman i sur., 2011; Park i sur., 2011; Sheiner i sur., 2004). Kumulativna incidencija gestoza u ispitivanoj populaciji trudnica iznosi 32,4 % a stopa incidencije iznosi 0,387 odnosno tijekom trudnoće 39 trudnica oboli od nekog poremećaja iz skupine gestoza. Povećani rizik od gestoza obzirom na prisutnost deficita/anemije nije primijećen u nijednoj fazi trudnoće, prema nijednom kriteriju (tablice 25, 26, 27 i 28).

Dobiveni rezultati nisu pokazali statistički značajnu povezanost između deficita željeza i anemije na ishod trudnoće i/ili poroda. Ovi su rezultati u skladu sa sličnim istraživanjima (Banhidy i sur., 2011; Smiljan-Severinski, 2001). Mogući razlozi ovakvih rezultata leže u odabiru studije i dodatnim čimbenicima koji su utjecali na status željeza kroz gestaciju i rezultirali povoljnim ishodom i po majku i po novorođenče. Odabirom randomizirane obzervacijske studije gdje glavni fokus nije bio na eventualnim učincima deficita željeza i anemije na ishod trudnoće i poroda je rezultirao raspršenošću rezultata koji se očitovao malim podskupinama. Istraživanje koje je provela Smiljan-Severinski (Smiljan-

Severinski, 2001) unatoč podjednakim podskupinama trudnica i kontroliranom praćenju nije utvrdila korelaciju s porođajnom masom i duljinom novorođenčeta u trudnicama hematoloških osobitosti istih kao i u trudnica koje su bile obuhvaćene ovim istraživanjem. Glavna odlika ispitivane populacije trudnica bila je blagi oblik anemije (Hgb ≤ 110 g/L) koja uzrokuje blaže fiziološke posljedice u organizmu (Heidemann, 2005; Čepelak i sur., 2004). Blagi oblik anemije je također bio i očekivan obzirom na socio-ekonomske karakteristike područja na kojemu je istraživanje provedeno. S druge pak strane. veliki broj istraživanja koja su utvrdila povezanost s ishodom trudnoće i/ili poroda bila su provedena u nerazvijenim državama ili državama u razvoju (Allen, 2000; Levy i sur., 2005; Shobeiri i sur., 2006) zbog karakteristika prehrane uslijed socioekonomskih karakteristika te je u daleko većem udjelu bila zastupljena anemija u težim oblicima koji fiziološki vode k puno težim posljedicama po organizam. Svakako ne treba zanemariti unos različitih vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani u ispitivanoj populaciji trudnica, obzirom da je istraživanje Banhidy i suradnika (Banhidy i sur., 2011) upravo ovo istaknulo kao mogući razlog nedostatka povezanosti anemije i deficita željeza s ishodom trudnoće. Jednako tako, ginekološka praksa na ispitivanom području također ide u prilog trudnicama jer ukoliko liječnik odmah po utvrđivanju graviditeta utvrdi prisutnost anemije počinje s nadomjesnom terapijom željezom za koju su istraživanja pokazala kako u potpunosti eliminira eventualne negativne učinke po trudnoću (Banhidy i sur., 2011; Cogswell i sur., 2003; Siega-Riz i sur., 2006; Milman i sur., 2005; Scanlon i sur., 2000).

6. ZAKLJUČCI

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju anemije i deficita željeza u populaciji trudnica s područja grada Osijeka, uz utvrđivanje razine promjene u statusu željeza u krvi trudnica tijekom gestacijskog perioda. K tome, cilj je bio utvrditi kakvoću prehrane trudnica, s posebnim naglaskom na unos željeza hranom i promatranje njegove bioraspoloživosti u hrani. Sekundarni cilj istraživanja bio je utvrditi eventualne učinke anemije i deficita željeza prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije i kliničke prakse na ishod poroda i/ili trudnoće. Na osnovi rezultata dobivenih randomiziranim prospektivnim longitudinalnim obsevacijskim istraživanjem, koje je obuhvatilo 222 trudnica sa uspješno okončanom trudnoćom i cijeva rada može se zaključiti:

1. S obzirom na primarni cilj:

- Kumulativna incidencija deficita željeza u trudnica, prema kriteriju hemoglobina iznosi 31 %, a stopa incidencije 0,368; za anemiju kumulativna incidencija iznosi 26 % sa stopom incidencije od 0,301.

  Prevalencija deficita željeza, prema kriteriju hemoglobina, u 1. tromjesečju iznosi 10,8 %, dok je prevalencija anemije 3,6 %. Prema kraju gestacije prevalencija raste tako da u 3. tromjesečju prevalencija za deficit željeza iznosi 31,1 %, a za anemiju 26,1 %. Deficit željeza je učestaliji od anemije, a ova je razlika očitija u 1. tromjesečju (3,8 puta učestalija).

  Podaci o prevalenciji jasno potvrđuju kako su anemija i deficit željeza u 1. tromjesečju blaži javnozdravstveni problem, koji krajem gestacije poprima razmjere velikog javnozdravstvenog problema, bez obzira koristi li se kriterij Svjetske zdravstvene organizacije (hemoglobin ili hematokrit) ili kompletna klinička procjena statusa željeza u krvi.

- Status željeza u krvi opada tijekom gestacijskog perioda ($p < 0,001$), čak i u slučaju uzimanja vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani.

  Promjenu u statusu željeza kroz gestaciju ginekolog može napraviti pomoću jedne od četiri razvijene predikcione jednadžbe. Razvijene se jednadžbe mogu koristiti kao dodatni alat ginekologa kod kliničkog praćenje trudnoće.

- Unatoč opće prihvaćenim stanovištima, istraživanje je pokazalo da trudnoća nije povezana s boljom kakvoćom prehrane, što se očtuje kroz nizak energetski unos i unos

bjelančevina. Unos željeza hranom raste tijekom gestacije ($p < 0,001$), no taj je unos nizak i ne zadovoljava preporuke ni u jednoj fazi gestacije.

Ukoliko se uzme u obzir doprinos vitaminsko/mineralnih dodataka prehrani koje su trudnice uzimale tijekom gestacije, utvrđen je adekvatniji, ali još uvijek nezadovoljavajući unos željeza.

Hrana biljnog podrijetla glavni je izvor željeza iz hrane u trudnica i doprinose ukupnom unosu željeza s više od 80 %, a ovo željezo ima nisku bioraspoloživost. Potvrđen je trend porasta apsorpcije željeza kroz gestaciju (od 1,20 mg u prvom na 1,33 mg u 3. tromjesečju).

2. S obzirom na sekundarni cilj:

- Iako podaci o incidenciji anemije tijekom gestacijskog perioda ukazuju na veliki javnozdravstveni problem, nije utvrđena statistički značajna povezanosti anemije i deficita željeza s ishodom trudnoće i/ili poroda. Dakle, unatoč visokoj incidenciji anemije i deficita željeza u trudnica, fiziološka prilagodba žene u trudnoći je u konačnici rezultirala povoljnim ishodom i po majku i po novorođenče.

Istraživanjem su dobiveni reprezentativni podaci o prevalenciji anemije i deficitu željeza, te o kvaliteti prehrane trudnica što može imati i primjenu u obliku ciljanih intervencija u trudnica i izradi vodiča s ciljem prevencije deficita željeza i anemije ili nekih drugih poremećaja gestacije (prvenstveno gestoza).

7. LITERATURA

Abrahamsson, A., Ejlertsson, G. (2000) Smoking patterns during pregnancy. *Eur. J. Pub. Health* **10**(3), 208-213.

Adamson, J. W. (2008) Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. U: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition (Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo D. L., Jameson J. L., Loscalzo, J. autori), Mc-Graw Hill Medical, New York, str. 628-634.

Ahmed, F., Coyne, T., Dobson, A., McClintock, C. (2008) Iron status among Australian adults: findings of a population based study in Queensland, Australia. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **17**(1), 40-47.

Akhter, S., Momen, M. A., Rahman, M. M., Parveen, T., Karim, R. K. (2010) Effect of maternal anemia on fetal outcome. *Mymensingh. Med. J.* **19**(3), 391-398.

Allen, L. H. (2000) Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr*. **71**(Suppl), 1280S-1284S.

Alves-Rodrigues, E. N., Veras, M. M., Rosa, K. T., de Castro, I., Furukawa, L. N. S., Oliveira, I. B., Souza, R. M., Heimann, J. C. (2011) Salt intake during pregnancy alters offspring's myocardial structure. *Nutr. Metab. Cardiovas.*, in press.

Anderson, G. J., Darshan, D., Wilkins, S. J., Frazer, D. M. (2007) Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* **20**, 665-674.

Andrews, N. C. (2006) Iron Absorption. U: Physiology of gastrointestinal tract, 4th edition, Volume 1 (Johnson, L. R. ured.), Elsevier Academic Press, London, str. 1983-1992.

Annibale, B., Capurso, G., Delle Fave, G. (2003) The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Digest. Liver Dis.* **35**, 288-295.

Baccini, F., Spiriti, M. A., Vannella, L., Monarca, B., Delle Fave, G., Annibale, B. (2006) Unawareness of gastrointestinal symptomatology in adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**(7), 915-921.

Baeten, J. M., Bukusi, E. A., Lambe, M. (2001) Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am. J. Public Health* **91**(3), 436-440.

Baker, P. N., Wheeler, S. J., Sanders, T. A., Thomas, J. E., Hutchinson, C. J., Clarke, K., Berry, J. L., Jones, R. L., Seed, P. T., Poston, L. (2009) A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* **89**, 1114-1124.

Balarajan, Y., Ramakrishnan, U., Ozaltin, E., Shankar A. H., Subramanian, S. V. (2011) Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet* **378**, 2123-2135.

Ballinger, A. (2006) Gastroenterology and anaemia. *Medicine* **35**(3), 142-146.

Bánhidy, F., Ács, N., Puhó, E. H., Czeizel, A. E. (2011) Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* **27**, 65-72.

Barett, J. F. R., Whittaker, P. G., Williams, J. G., Lind, T. (1994) Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ* **309**, 79-82.

Beam Dowd, J. (2007) Early childhood origins of the income/health gradient: The role of maternal health behaviors. *Soc. Sci. Med.* **65**, 1202–1213.

Beard, J. L. (2001) Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. *J. Nutr.* **131**, 568S–580S.

Beard, J., Han, O. (2009) Systemic iron status. *Biochim. Biophys. Acta* **1790**, 584-588.

Berger, J., Wieringa, F. T., Lacroux, A., Dijkhuizen, M. A. (2011) Strategies to prevent iron deficiency and improve reproductive health. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S78-S86.

Bhaskaram, P. (2001) Immunobiology of mild micronutrient deficiencies. *Brit. J. Nutr.* **85**(Suppl 2), S75-S80.

Black, M. M., Quigg, A. M., Hurley, K. M., Reese Pepper, M. (2011) Iron deficiency and iron-deficiency anemia in the first two years of life: strategies to prevent loss of developmental potential. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S64-S70.

Bodnar, L. M., Cogswell, M. E., Scanlon, K. S. (2002) Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. *J. Nutr.* **132**, 2298-2302.

Boulpaep, E. L., Boron, W. F. (2006) Medical Physiology, Elsevier, Saunders.

Brown, D. (2006) Do food frequency questionnaires have too many limitations? *J. Am. Dietet. Assoc.* **106**(10), 1541-1542.

Brune, M., Rossander-Hultén, L., Hallberg, L., Gleerup, A., Sandberg, A.-S. (1992) Iron absorption from bread in humans: inhibiting effects of cereal fiber, phytate and inositol phosphates with different numbers of phosphate groups. *J. Nutr.* **122**, 442-449.

Buss, C., Nunes, M. A., Camey, S., Manzolli, P., Soares, R. M., Drehmer, M., Giacomello, A., Duncan, B. B., Schmidt, M. I. (2008) Dietary fibre intake of pregnant women attending general practices in southern Brazil – The ECCAGE Study. *Public Health Nutr.* **12**(3), 1392-1398.

Cairo, G., Bernuzzi, F., Recalcati, S. (2006) A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes & Nutrition* **1**(1), 25-40.

Callaway, L. K., Chang, A. M., McIntyre, H. D., Prins, J. B. (2006) The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *MJA* **184**(2), 56-59.

Cameron, B. M., Neufield, L. M. (2011) Estimating the prevalence of iron deficiency in the first two years of life: technical and measurement issues. *Nutr. Rev.* **26**(Suppl 1), S49-S56.

Casabellata, G., Di Santolo, M., Banfi, G., Stel, G., Gonano, F., Cauci, S. (2007) Evaluation of iron deficiency in young women in relation to oral contraceptive use. *Contraception* **76**, 200-207.

Casanueva, E., Viteri, F. E. (2003) Iron and oxsidative stress in pregnancy. *J. Nutr.* **133**, 1700S-1708S.

Cecić, I., Colić Barić, I., Kuvačić, S., Batinić, M. (2010) Diet quality and grains intake in Croatian pregnant women. Proceedings of 5th International Congress Flour-bread '09. Faculty of Food Technology Osijek, Osijek, str. 463-470.

Chaparro, C. M. (2011) Timing of umbilical cord clamping: effect on iron endowment of the newborn and later iron status. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S30-S36.

Chatenoud, L., Parazzini, F., Di Cintio, E., Zanconato, G., Benzi, G., Bortolus, R., La Vecchia, C. (1998) Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann. Epidemiol.* **8**, 520–526.

Chepelev, N. L., Willmore, W. G. (2011) Regulation of iron pathways in response to hypoxia. *Free Radic. Biol. Med.* **50**, 645-666.

Choi, S-K., Park, I.-Y., Shin, J.-C. (2011) The effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on perinatal outcomes in Korean women: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* **9**(6). doi:10.1186/1477-7827-9-6

Christian, P., Shrestha, J., LeClerq, S. C., Khatry, S. K., Jiang, T., Wagner, T., Katz, J., West, K. P. Jr. (2003) Supplementation with micronutrients in addition to iron and folic acid does not further improve the hematologic status of pregnant women in rural Nepal. *J. Nutr.* **133**, 3492-3498.

Cogswell, M. E., Parvanta, I., Ickes, L., Yip, R., Brittenham, G. M. (2003) Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**, 773-781.

Colić Barić, I., Šatalić, Z., Keser, I., Cecić, I. Sučić, M. (2009) Validation of the folate food frequency questionnaire with serum and erythrocite folate and plasma homocysteine. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **60**(suppl 5), 10-18.

Cook, J. D., Reddy, M. B., Hurrell, R. F. (1995) The effect of red and white wines on nonheme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **61**, 800-804.

Cook, J. D., Reddy, M., B. (2001) Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am. J. Clin. Nutr.* **73**, 93-98.

Cook, J. D., Flowers, C. H., Skikne, B. S. (2003) The quantitative assessment of body iron. *Blood* **101**, 3359-3364.

Cook, J. D. (2005) Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best. Pract. Res. Cl. Ha.* **18**(2), 319-332.

Cooper, M. J., Cockell, K. A., L'Abbé, M. R. (2006) The iron status of Canadian adolescents and adults: Current knowledge and practical implications. *Can. J. Diet. Pract. Res.* **67**(3), 130-138.

Cunningham-Rundles, S., Lin, H., Ho-Lin, D., Dnistrian, A., Cassileth, B. R., Perlman, J. M. (2009) Role of nutrients in the development of neonatal immune response. *Nutr. Rev.* **67**(Suppl 2), S152-S163.

Čavlek, T., Čavlek, M., Božikov, J., Sturz, B., Gršić, K. (2010) Utjecaj pušenja roditelja na rast i masu djece pri porođaju i u dobi od 6 godina. *Paediatr. Croat.* **54**, 117-123.

Čepelak, I., Štraus, B., Dodig, S., Labar, B. (2004) Medicinsko-biokemijske smjernice. Medicinska naklada, Zagreb.

Čvoriščec, D., Stavljenić-Rukavina, A. (1993) Priručnik o procjeni laboratorijskih nalaza iz medicinske biokemije. Medicinska naklada, Zagreb.

Darmon, N., Drewnowski, A. (2008) Does social class predict diet quality? *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 1107-1117.

Delbaere, I., Verstraelena, I. H., Goetgeluk, S., Marten, G., De Backerd, G., Temmerman, M. (2007) Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **135**, 41-46.

Dildy, G. A., Jackson, G. M., Flowers, G. K., Oshiro, B. T., Varner, M. W., Clark, S. L. (1996) Very advanced maternal age: Pregnancy after age 45. *Am. J. Obstetrics Gynecology* **175**(3), 668-674.

Doherty, D. A., Magann, E. F., Francis, J., Morrison, J. C., Newnham, J. P. (2006) Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **95**, 242-247.

Drewnowski, A., Popkin, B. M. (1997) The Nutrition Transition: New trends in the global diet. *Nutr. Rev.* **55**(2), 31-43.

Duvekot, J. J. (2005) Pregnancy and obesity: practical implications. *Eur. Clinics Obstet. Gynaecol.* **1**, 74-88.

DZS (2008a) Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2007. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb, <http://www.dzs.hr/Hrv/publication/2008/7-1-1_1h2008.htm>. Pristupljeno 23. veljače 2012.

DZS (2009a) Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2008. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb, <http://www.dzs.hr/Hrv/publication/2009/7-1-1_1h2009.htm>. Pristupljeno 23. veljače 2012.

DZS (2011a) Prirodno kretanje stanovništva u 2010. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb.

DZS (2009b) Žene i muškarci u Hrvatskoj 2009. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb.

DZS (2010b) Žene i muškarci u Hrvatskoj 2010. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb.

DZS (2011b) Žene i muškarci u Hrvatskoj 2011. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb.

Editors Prescrire (2009) Non-anaemic pregnant women should not take iron supplements. (prevedeno iz *Rev. Prescrire* **29**(307), 350-352) *Prescrire International* **18**(104), 261-262.

Ekiz, C., Agaoglu, L., Karakas, Z., Gurel, N., Yalcin, I. (2005) The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *The Hematology Journal* **5**, 579–583.

Elmén, H., Höglund, D., Karlberg, P., Niklasson, A., Nilsson, W. (1996) Birth weight for gestational age as a health indicator. *Eur. J. Pub. Health* **6**(2), 137-141.

Engmann, C., Adanu, R.,. Lu, T.-S, Bose, C., Lozoff, B. (2008) Anemia and iron deficiency in pregnant Ghanaian women from urban areas. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **101**, 62-66.

FAO/WHO (2001) Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Food and Nutrition Division FAO, Rome.

Farrell, V. A., Harris, M., Lohman, T. G., Going, S. B., Thomson, C. A., Weber, J. L., Houtkooper, L. B. (2009) Comparison between dietary assessment methods for determining associations between nutreint intakes and bone mineral density in postmenopausal women. *J. Am. Diet. Assoc.* **109**, 899-904.

Fayet, F., Flood, V., Petocz, P., Samman, S. (2011) Relative and biomarker-based validity of a food frequency questionnaire that measures the intakes of vitamin B12, folate, iron, and zinc in young women. *Nutr. Res.* **31**, 14-20.

Fisberg, M. R., Morimoto, J. M., Lobo Marchioni, D. M., Slater, B. (2006) Using dietary reference intake to evaluate energy and macronutrient intake among young women. *Nutr. Res.* **26**, 151-153.

Fraser, A. M., Brockert, J. E., Ward, R. H. (1995) Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N. Eng. J. Med.* **332**, 1113-1117.

Frković, A., Katalinić, S. (2006) Pušenje i alkohol u trudnoći. Pitanje sukoba interesa majka - plod. *Gynaecol. Perinatol.* **15**(3), 166-171.

Gaćina, P., Čaržavec, D., Stančić, V., Pejša, V. (2006) Treatment of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Acta Clin. Croat.* **45**, 31-35.

Galtier-Dereure, F., Boegner, C., Bringer, J. (2000) Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**(Suppl), 1242S–1248S.

Gambling, L., Dunford, S., Wallace, D. I., Zuur, G., Solanky, N., Srai, S. K. S., McArdle, H. J. (2003) Iron deficiency during pregnancy affects post-natal blood pressure in the rat. *J. Physiol.* **552**(2), 603-610.

Ganong, W. F. (2003) Digestion and absorption. U: Review of Medical Physiology, 21st edition, Lange medical books/McGraw-Hall, New York.

Garcia-Casal, M. N. (2006) Carotenoids increase iron absorption from cereal-based food in human. *Nutr. Res.* **26**, 340-344.

Geissler, P. W., Shulman, C. E., Prince, R. J., Mutemi, W., Mnazi, C., Friis, H., Lowe, B. (1998) Geophagy, iron status and anaemia among pregnant women on the coast of Kenya. *T. Roy. Soc. Trop. Med. H.* **92**, 549-553.

Georgieff, M. K. (2011) Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S43-S48.

Gleerup, A., Rossander-Hulthen, L., Gramatkovski, E, Hallberg, L. (1995) Iron absorption from the whole diet: comparison of the effect of two different distributions of daily calcium intake. *Am. J. Clin. Nutr.* **61**, 97-104.

Godfrey, K. M., Forrester, T., Barker, D. J., Jackson, A. A., Landman, J. P., Hall, J. S., Cox, V., Osmond, C. (1994) Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **101**(5), 398-403.

Graf, E., Empson, K. L., Eaton, J. W. (1987) Phytic Acid. A Natural Antioxidant. *J. Biol. Chem.* **262**(24), 11647-11650.

Guyton, A. C., Hall, J. E. (2006) Textbook of Medical Physiology, 11th edition. Elsevier, Saunders.

Haidar, J. (2010) Prevalence of anaemia, deficiencies of iron and folic acid and their determinants in Ethiopian women. *J. Health Popul. Nutr.* **28**(4), 359-368.

Hallberg, L., Brune, M., Erlandsson, M., Sandberg, A.-S., Rossander-Hulthen, L. (1991) Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **53**, 112-119.

Hallberg, L., Hultén, L. (2000) Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**, 1147-1160.

Hallberg, L., Hultén, L. (2002) Perspectives on Iron Absorption. *Blood Cell Mol. Dis.* **29**(3), 562-573.

Haničar, B. (2006) Rast i razvoj dojenčadi na prirodnoj i umjetnoj prehrani. Magistarski rad. Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb.

Harland, B. F., Morris, E. R. (1995) Phytate: A good or a bad food component? *Nutr. Res.* **15**(5), 733-754.

Harvey, L. J., Armah, C. N., Dainty, J. R., Foxall, R. J., Lewis, D. J., Langford, N. J., Fairweather-Tait, S. J. (2005) Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Brit. J. Nutr.* **94**, 557–564.

Haskins, A., Mukhopadhyay, S., Pekow, P., Markenson, G., Bertone-Johnson, E., Carbone, E., Turzanski Fortner, R., Chasan-Taber, L. (2008) Smoking and risk of preterm birth among predominantly Puerto Rican women. *Ann. Epidemiol.* **18**, 440-446.

He, F. J., MacGregor, G. A. (2007) Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.* **22**, 298-305.

Heath, A.-L. M., Skeaff, C. M., Gibson, R. S. (2000) The relative validity of a computerized food frequency questionnaire for estimating intake of dietary iron and its absorption modifiers. *Eur. J. Clin. Nutr.* **54**, 592-599.

Heidemann, B. H. (2005) Changes in maternal physiology during pregnancy. *Update in Anaesthesia* **20**, 21-24.

Hindmarsh, P. C., Geary, M. P. P., Rodeck, C. H., Jackson, M. R., Kingdom, J. C. P. (2000) Effect of early maternal iron stores on placental weight and structure. *Lancet* **356**, 719-723.

HKMB (2004) Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije. HKMB, Zagreb.

HKMB, Povjerenstvo za stručna pitanja, predsj. Čvorišćec, D. (2005) Standardi dobre stručne prakse. HKMB, Zagreb.

Hollenberg, N. K. (2006) The influence of dietary sodium on blood pressure. *J. Am. Coll. Nutr.* **25**(3), 240S-246S.

Hoppe, M., Sjöberg, A., Hallberg, L., Hulthén, L. (2008) Iron status in Swedish teenage girls: impact of low dietary iron bioavailability. *Nutrition* **24**, 638-645.

Hsieh, T.-T., Liou, J.-D., Hsu, J.-J., Lo, L.-M., Chen, S.-F., Hung, T.-H. (2010) Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **148**(1), 21-26.

Huang, Y.-C., Lin, W.-J., Cheng, C.-H., Su, K.-H. (1999) Nutrient intakes and iron status of healthy young vegetarians and nonvegetarians. *Nutr. Res.* **19**(5), 663-674.

Hurrell, R. F., Reddy, M., Cook, J. D. (1999) Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Brit. J. Nutr.* **81**, 289–295.

Hurrell, R. F., Reddy, M. B., Juillerat, M.-A., Cook, J. D. (2003) Degradation of phytic acid in cereal porridges improves iron absorption by human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* ***77***, 1213-1219.

Hurrell, R., Egli, I. (2007) Optimizing the bioavailability of iron compounds for food fortification. U: Nutritional Anemia, (Kramer, K., Zimmermann, M. B. ured.), Sight and Life Press, Basel, str. 77-97.

Hutcheon, J. A., Lisonkova, S., Joseph, K. S. (2011) Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract. Res. Cl. Ob.* **25**, 391-403.

HZJZ (2008) Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2007. godine. Hrvatsko zavod za javno zdravstvo, Zagreb.

HZJZ (2009) Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2008. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb.

HZJZ (2010) Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2009. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb.

Ilijić, M., Krpan, M., Ivanišević, M., Djelmiš, J. (2006) Utjecaj pušenja tijekom trudnoće na rani i kasni razvoj djeteta. *Gynaecol. Perinatol.* **15**(1), 30-36.

IOM, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board (2002) Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. National Academy Press, Washington DC.

IOM (2009) Weight Gain During Pregnancy. Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine.

Jaime-Perez, J. C., Gomez-Almaguer, D. (2002) Iron stores in low-income pregnant Mexican women at term. *Arch. Med. Res.* **33**, 81-84.

Johnston, J., Prynne, C. J., Stephen, A. M., Wadsworth, M. E. J. (2007) Haem and non-haem iron intake through 17 years of adult life of a British Birth Cohort. *Brit. J. Nutr.* **98**, 1021-1028.

Kaić-Rak, A., Antonić, K. (1990) Tablice o sastavu namirnica i pića. Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb.

Kalaivani, K. (2009) Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy. *Indian J. Med. Res.* **130**, 627-633.

Kalauz, M., Premužić, M. (2006) Metaboličke bolesti jetre. *Medicus* **15**(1), 137-141.

Kallen, K. (2001) The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur. J. Pub. Health* **11**(3), 329-333.

Kara, B., Cali, S., Aydogan, A., Sarper, N. (2006) The prevalence of anemia in adolescents. A study from Turkey. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **28**, 316-321.

Kennedy, E. T. (2005) The Global Face of Nutrition: What Can Governments and Industry Do? *J. Nutr.* **135**, 913–915.

Kettaneh, A., Eclache, V., Fain, O., Sontag, C., Uzan, M., Carbillon, L., Stirnemann, J., Thomas, M. (2005) Pica and food craving in patients with iron-deficiency anemia: A case-control study in France. *Am. J. Med.* **118**, 185-188.

Kilbride, J., Baker, T. G., Parapia, L. A., Khoury, S. A., Shuqaidef, S. W., Jerwood, D. (1999) Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan. *Int. J. Epidemiol.* **28**, 461-468.

Kristensen, M. B., Tetens, I., Alstrup Jørgensen, A. B., Dal Thomsen, A., Milman, N., Hels, O., Sandström, B., Hansen, M. (2005) A decrease in iron status in young healthy women after long-term daily consumption of the recommended intake of fibre-rich wheat bread. *Eur. J. Nutr.* **44**, 334-340.

Langley-Evans, S. C. (2008) Metabolic programming during pregnancy: Implications for personalized nutrition. U: Personalized Nutrition. Principles and Applications, (Kok, F., Bouwman, L., Desire, F. ured.), CRC Press, Routledge, str. 101-114.

Laniček Krleža, J., Zadro, R., Nakić, M. (1999) Značenje i uporaba vrijednosti trombocitnih pokazatelja. *Pediatria Croatica* **43**(2), <www.paedcro.com/clanak.asp?id=60>. Pristupljeno 12. siječnja 2012.

Lassen, K., Oei, T. P. S. (1998) Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on long-term physical and cognitive parameters of child development. *Addict. Behav.* **23**(5), 635–653.

Latunde-Dada, G. O., Simpson, R. J., McKie, A. T. (2006) Recent advances in mammalian haem transport. *Trends Biochem. Sci.* **31**(3), 183-188.

Layrisse, M., Garcia-Casal, M. N., Solano, L., Baron, M. A., Arguello, F., Llovera, D., Ramirez, J., Leets, I., Tropper, E. (1997) The role of vitamin A on the inhibitors of nonheme iron absorption: Preliminary results. *Nutritional Biochemistry* **8**, 61-67.

Lee, J-I., Kang, S.A., Kim, S-K., Lim, H-S. (2002) A cross sectional study of maternal iron status of Korean women during pregnancy. *Nutr. Res.* **22**, 1377–1388.

Levy, A., Fraser, D., Katz, M., Mazor, M., Sheiner, E. (2005) Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birth weight and preterm delivery. *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **122**, 182-186.

Lieu, P. T., Heiskala, M., Peterson, P. A., Yang, Y. (2001) The roles of iron in health and disease. *Mol. Acpects Med.* **22**, 1-87.

Looker, A. C., Loyevsky, M., Gordeuk, V. R. (1999) Increased serum transferrin saturation is associated with lower serum transferrin receptor concentration. *Clin. Chem.* **54**(12), 2191-2199.

Lopez, L. B., Langini, S. H., Pita de Portela, M. L. (2007) Maternal iron status and neonatal outcomes in women with pica during pregnancy. *Int. J. Gyn. Obstetrics* **98**, 151-152.

Lozoff, B., Georgieff, M. K. (2006) Iron deficiency and brain development. *Semin. Pediatr. Neurol.* **13**, 158-165.

Lynch, S. R. (2000) The effect of calcium on iron absorption. *Nutr. Res. Rev.* **13**, 141-158.

MacArthur, C., Knox, E. G., Lancashire, R. J. (2001) Effects at age nine of maternal smoking in pregnancy: experimental and obsevational findings. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* **108**, 67-73.

MacLeod, S., Kiely, J. L. (1988) The effects of maternal age and parity on birthweight: a population-based study in New York City. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **26**, 11-19.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**, 727-747.

McArdle, H. J., Andersen, H. S., Jones, H., Gambling, L. (2006) Fetal programming: Causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats – A Review. *Placenta* **27**(Suppl A), S56-S60.

McArdle, H. J., Lang, C., Hayes, H., Gambling, L. (2011) Role of placenta in regulation of fetal iron status. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S17-S22.

McCann, J. C., Ames, B. N. (2007) An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 931-945.

McClung, J. P., Karl, J. P. (2009) Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutr. Rev.* **67**(2), 100-104.

McPhee, S. J., Lingappa, V. R., Ganong, W. F. (2006) Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 5th edition. McGraw-Hill, Lange.

Means, R. T. (2004) Hepcidin and anaemia. *Blood Rev.* **18**, 219-225.

Milman, N., Byg, K.-E., Ole Agger, A. (2000) Hemoglobin and erytrocite indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **79**, 89-98.

Milman, N., Bergholt, T., Eriksen, L., Byg, K.-E., Graudal, N., Pedersen, P., Hertz, J. (2005) Iron prophylaxis during pregnancy – How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **84**, 238-247.

Milman, N. (2006a) Iron in pregnancy – a delicate balance. *Ann. Hematol.* **85**, 559-565.

Milman, N. (2006b) Iron prophylaxis in pregnancy - general or individual and in which dose? *Ann. Hematol.* **85**, 821-828.

Milman, N., Byg, K.-E., Bergholt, T., Eriksen, L., Hvas, A.-M. (2006c) Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy - should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann. Hematol.* **85**, 567-573.

Morck, T. A., Lynch, S. R., Cook, J. D. (1983) Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am. J. Clin. Nutr*. **37**, 416-420.

Morimoto, J. M., Lobo Marchioni, D. M., Fisberg, R. M. (2006) Using Dietary reference intake–based methods to estimate prevalence of inadequate nutrient intake among female students in Brazil. *J. Am. Diet. Assoc.* **106**, 733-736.

Morris, M. J., Na, E. S., Kim Johnson, A. (2008) Salt craving: The physiology of pathogenic sodium intake. *Physiol. Behav.* **94**, 709-721.

Murakamia, K., Miyakeb, Y., Sasakia, S., Tanakab, K., Ohyac, Y., Hirota, Y. (2009) Education, but not occupation or household income, is positively related to favorable dietary intake patterns in pregnant Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutr. Res.* **29**, 164–172.

Murphy, S. P., Guenther, P. M., Kretsch, M. J. (2006) Using the dietary reference intakes to assess intakes of groups: Pitfalls to Avoid. *J. Am. Diet. Assoc.* **106**(10), 1550-1553.

MZ i HZJZ, Ministarstvo zdravstva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo (1999) Hrvatska prehrambena politika. HZJZ, Zagreb.

Nemet, D. (2000) Anemija i druge manifestacije nedostatka željeza, vitamina B12 i folata. *Medicus* **9**(1), 59-71.

Nybo Andersen, A.-M., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., Melbye, M. (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* **320**, 1780.

Nybo, M., Friis-Hansen, L., Felding, P., Milman, N. (2007) Higher prevalence of anemia among pregnant immigrant women compared to pregnant ethnic Danish women. *Ann. Hematol.* **86**, 647-651.

Oates, P. S. (2007) The relevance of the intestinal crypt and enterocyte in regulating iron absorption. *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* **455**, 201-213.

Oguntona, C. R. B., Akinyele, I. O. (2002) Food and nutrient intakes by pregnant Nigerian adolescents during the third trimester. *Nutrition* **18**(7/8), 673-679.

Oken, E., Ning, Y., Rifas-Shiman, S. L., Rich-Edwards, J. W., Olsen, S. F., Gillman, M. W. (2007) Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational diabetes. *Ann. Epidemiol.* **17**, 663-668.

Olivares, M., Hertrampf, E., Uauy, R. (2007a) Copper and zinc interactions in anemia: a public health perspective. U: Nutritional Anemia, (Kraemer, K., Zimmermann, M. B. ured.), Sight and Life Press, Basel, str. 99-110.

Olivares, M., Pizarro, F., Hertrampf, E., Fuenmayor, G., Estevez, E. (2007b) Iron absorption from wheat flour: effects of lemonade and chamomile infusion. *Nutrition* **23**, 296-300.

Olivares, M., Pizarro, F., Ruz, M. (2007c) New insights about iron bioavailability inhibition by zinc. *Nutrition* **23**, 292-295.

Olympus (2006a). Iron. Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Clare, Ireland.

Olympus (2006b) UIBC. Olympus Life and Material Group Europa GmbH, Clare, Ireland.

Oppenheimer, S. J. (2001) Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J. Nutr.* **131**, 616S-635S.

Özcan, A., Çakmak, M., Toraman, A. R., Çolak, A., Yazgan, H., Demirdöven, M., Yokus, O., Gürel, A. (2011) Evaluation of leucocyte and its subgroups in iron deficiency anemia. *Int. J. Med. Med. Sci.* **3**(5), 135-138.

Park, J. H., Eun Lee, B., Park, H. S., Ha, E. H., Lee, S. W., Kim, Y. J. (2011) Association between pre-pregnancy body mass index and socioeconomic status and impact on pregnancy outcomes in Korea. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **37**(2), 138-145.

Pasricha, S.-R. S., Flecknoe-Brown, S.C., Allen, K. J., Gibson, P. R., McMahon, L. P., Olynyk, J. K., Roger, S. D., Savoia, H. F., Tampi, R., Thomson, A. R., Wood, E. M., Robinson, K. L. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *MJA* **193**(9), *525-532.*

Patterson, A. J., Brown, W. J., Roberts, D. C. K. (1998) Development, prevention and treatment of iron deficiency in women. *Nutr. Res.* **18**(3), 489-502.

Patterson, A. J., Brown, W. J., Roberts, D. C. K., Seldon, M. R. (2001) Dietary treatment of iron deficiency in women of childbearing age. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 650-656.

Petrakos, G., Panagopoulos, P., Koutras, I., Kazis, A., Panagiotakos, D., Economou, A., Kanellopoulos, N., Salamalekis, E., Zabelas, A. (2006) A comparison of the dietary and total intake of micronutrients in a group of pregnant Greek women with the Dietary Reference Intakes. *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **127**, 166-171.

Pietrangelo, A. (2011) Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. *J. Hepatol.* **54**, 173-181.

Power, C., Atherton, K., Thomas, C. (2010) Maternal smoking in pregnancy, adult adiposity and other risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* **211**, 643-648.

Pravilnik o vrstama pretraga koje obavljaju medicinsko-biokemijski laboratoriji NN121/03. Ministarstvo zdravstva, Zagreb, 2003.

Raatikainen, K., Heiskanen, N., Heinonen, S. (2006) Transition from Overweight to Obesity Worsens Pregnancy Outcome in a BMI-dependent Manner. *Obesity* **14**(1), 165-171.

Radhika, G., Sudha, V., Mohan Sathya, R., Ganesan, A., Mohan, V. (2008) Association of fruit and vegetable intake with cardiovascular risk factors in urban sputh Indians. *Brit. J. Nutr.* **99**, 398-405.

Rahu, K., Rahu, M., Pullmann, H., Allik, J. (2010) Effect of birth weight, maternal education and prenatal smoking on offspring intelligence at school age. *Early Hum. Dev.* **86**, 493-497.

Rasmussen, S., Bergsjø, P., Jacobsen, G., Haram, K., Bakketeig, L. S. (2005) Haemoglobin and serum ferritin in pregnancy—correlation with smoking and body mass index. *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **123**, 27–34.

Reddy, M. B., Hurrell, R. F., Cook, J. D. (2006) Meat consumption in a varied deit marginally influences nonheme iron absorption in normal individuals. *J. Nutr.* **136**, 576-581.

Richardson, D. R., Chuen Lok, H. (2008) The nitric oxide–iron interplay in mammalian cells: Transport and storage of dinitrosyl iron complexes. *Biochim. Biophys. Acta.* **1780**, 638-651.

Richardson, D. R., Lane, D. J. R., Becker, E. M., Huang, M. J-H., Whitnall, M., Suryo Rahmanto, Y., Sheftel, A. D., Ponka, P. (2010) Mitochondrial iron trafficking and the

integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol. *PNAS* **107**(24), 10775-10782.

Rifas-Shiman, S. L., Rich-Edwards, J. W., Kleinman, K. P., Oken, E., Gillman, M. W. (2009) Dietary Quality during Pregnancy Varies by Maternal Characteristics in Project Viva: A US Cohort. *J. Am. Diet. Assoc.* **109**(6), 1004-1011.

Roman, A. S., Rebarber, A., Fox, N. S., Klauser, C. K., Istwan, N., Rhea, D., Saltzman, D. (2011) The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* **24**(5), 723-727.

Roman, H., Robillard, P. Y., Hulsey, T. C., Laffitte, A., Kouteich, K., Marpeau, L., Barau, G. (2007) Obstetrical and neonatal outcomes in obese women. *West Indian Med. J.* **56**(5), 421-426.

Samardžić, S., Vuletić Marvinac, G., Prlić, A. (2009) Regional Pattern of Smoking in Croatia. *Coll. Antropol.* **33**(Suppl 1), 43-46.

Samet, J. M., Lewit, E. M., Warner, K. E. (1995) Involuntary smoking and children's health. *Curr. Prob. Pediatr.* **25**, 189-204.

Scagliusi, F. B., Ferriolli, E., Pfrimer, K., Laureano, C., Sanita Cunha, C., Gualano, B., Hatzlhoffer Lourenco, B., Lancha, A. H. (2008) Underreporting of energy intake in Brazilian women varies according to dietary assessment: A cross-sectional study using doubly labeled water . *J. Am. Diet. Assoc.* **108**, 2031-2040.

Scanlon, K. S., Yip, R., Schieve, L. A., Cogswell, M. E. (2000) High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet. Gynecol.* **96**(5), 741-748.

Scholl, T. O., Hedinger, M. L., Fischer, R.L., Shearer, J.W. (1992) Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**,985-988.

Scholl, T. O., Hedinger, M. L. (1994) Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr.* **59**(Suppl), 492S-501S.

Scholl, T. O. (2005) Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**(Suppl), 1218S–1222S.

Scholl, T. O. (2011) Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S23-S29.

Secker-Walker, R. H., Vacek, P. M. (2003) Relationship between cigarette smoking during pregnancy, gestational age, maternal weight gain, and birth weight. *Addict. Behav.* **28**, 55-66.

Shayeghi, M., Latunde-Dada, G. O., Oakhill, J. S., Laftah, A. H., Takeuchi, K., Halliday, N., Khan, Y., Warley, A., McCann, F. E., Hider, R. C., Frazer, D. M., Anderson, G. J., Vulpe, C. D., Simpson, R. J., McKie, A. T. (2005) Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* **122**, 789-801.

Sheiner, E., Levy, A., Menes, T. S. Silverberg, D., Katz, M., Mazor, M. (2004) Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* **18**, 196-201.

Shobeiri, F., Begum, K., Nazari, M. (2006) A prospective study of maternal hemoglobin status of Indian women during pregnancy and pregnancy outcome. *Nutr. Res.* **26**, 209-213.

Siega-Riz, A. M., Hartzema, A. G., Turnbull, C., Thorp, J., McDonald, T., Cogswell, M. E. (2006) The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: A randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **194**(2), 512-519.

Smiljan Severinski, N. (2001) Histomorfometrijske osobitosti humane posteljice u odnosu na nalaze krvne slike tijekom trudnoće. Doktorski rad. Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka.

Snook Parrott, M., Bodnar, L. M., Simhan, H. N., Harger, G., Markovic, N., Roberts, J. M. (2008) Maternal cereal consumption and adequacy of micronutrient intake in the periconceptional period. *Public Health Nutrition* **12**(8), 1276-1283.

South, P. K., Miller, D. D. (1998) Iron binding by tannic acid: effects of selected ligands. *Food Chem.* **63**(2), 167-172.

Stevanović, R. (2009) Populacijski zdravstveni pokazatelji. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, <http://www.sfzg.unizg.hr/_download/repository/Populacijski_zdravstveni_pokazatelji.pdf>. Pristupljeno 20. siječnja 2012.

Swanson, C. A. (2003) Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload. *Alcohol* **30**, 99-102.

Šatalić, Z., Colić Barić, I., Cecić, I., Keser, I. (2007) Short food frequency questionnaire can discriminate inadequate and adequate calcium intake in Croatian postmenopausal women. *Nutr. Res.* **27**, 542-547.

Šatalić, Z., Alebić, I. J. (2008) Dijetetičke metode i planiranje prehrane. *Medicus* **17**(1), 27-36.

Šegregur, J. (2008) Utjecaj tjelesne težine, indeksa tjelesne težine i prirasta tjelesne težine u trudnica na ishod trudnoće. *Gynaecol. Perinatol.* **17**(1), 9-14.

Tapiero, H., Gaté, L., Tew, K. D. (2001) Iron: deficiencies and requirements. *Biomed. Pharmacother*. **55**, 324-332.

Thompson, B. (2007) Food-based approaches for combating iron deficiency. U: Nutritional Anemia, (Kraemer, K., Zimmermann, M. B. ured.), Sight and Life Press, Basel, str. 337-358.

Thompson, F. E., Subar, A. F. (2008) Dietary Assessment Methodology. U: Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease, 2nd ed., (Coulston, A. M., Boushey, C. J. autori), Elsevier Academic Press, London, str. 3-39.

Thurnham, D. I., Northrop-Clewes, C. A. (2007) Infections and the etiology of anemia. U: Nutritional Anemia, (Kraemer, K., Zimmermann, M. B. ured.), Sight and Life Press, Basel, str. 231-268.

Tišlarić-Medenjak, D., Kočec, V., Kos, M., Latin, V., Harni, V., Lovrić, B., Tučkar, N., Sobolović-Rudman, S., Herman, R., Končar, M., Duić, Ž., Podrobnik, M., Ljubojević-Grgec, D., Soljačić-Vraneš, H., Tonković-Đurišević, I., Gudelj, M., Marton, U., Lončar, M., Rajhvajn, B., Majnarić, D., Hafner, T., Kralik-Oguić, S., Kovačević, Lj., Franičević, F., El-Kawam, W., Stipoljev, F. (2008) Kombinirani ultrazvučno-biokemijski probir fetalnih aneuploidija od 10. - 14. tjedna trudnoće: Prvi rezultati primjene testa u Hrvatskoj. *Gynaecol. Perinatol.* **17**(4), 195-200.

Tucker, K. L. (2007) Assessment of usual dietary intake in population studies of gene-diet interaction. *Nutr. Metab. Cardiovasc.* **17**, 74-81.

Ugwuja, E. I., Akubugwo, E .I., Ibiam, U. A., Obidoa, O. (2011) Maternal sociodemographic parameters: Impact on trace element status and pregnancy outcomes in Nigerian women. *J. Health Popul. Nutr.* **29**(2), 156-162.

Vahratiana, A., Siega-Riz, A. M., Savitz, D. A., Zhang, J. (2005) Maternal Pre-pregnancy Overweight and Obesity and the Risk of Cesarean Delivery in Nulliparous Women. *Ann. Epidemiol.* **15**, 467–474.

Verbeke, W. I. De Bourdeaudhuij. (2007) Dietary behaviour of pregnant versus non-pregnant women. *Appetite* **48**, 78-86.

Viteri, F. E., Berger, J. (2005) Importance of pre-pregnancy and pregnancy iron status: Can long-term weekly preventive iron and folic acid supplementation achieve desirable and safe status? *Nutr. Rev.* **63**(12), S65-S76.

Viteri, F. E. (2011) Iron endowment at birth: maternal iron status and other influences. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S3-S16.

Walsh, T., O'Broin, S. D., Cooley, S., Donnelly, J., Kennedy, J., Harrison, R. F., McMahon, C., Geary, M. (2011) Laboratory assessment of iron status in pregnancy. *Clin. Chem. Lab. Med.* **49**(7), 1225-1230.

Ward, R. J., Crichton, R. R., Taylor, D. L., Della Corte, L., Srai, S. K., Dexter, D. T. (2011) Iron and the immune system. *J. Neural Transm.* **118**, 315-328.

Wheeler, S. (2008) Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy.« Proceedings of the Nutrition Society, Symposium on "Translation of research in nutrition II: the bed". Nutrition Society, Lile, str. 437-450.

WHO (2000) Tobacco, <http://www.who.int/tobacco/media/en/Croatia.pdf>. Pristupljeno 20. siječnja 2012.

WHO, World Health Organization, United Nations Children's Fund and United Nations University (2001) Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control – A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3, 2001. WHO, Geneva.

WHO (2004) Assessing the iron status of populations. World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development, Geneva.

WHO, World Health Organization, Vitamin and Mineral Nutrition Information System (2006a) WHO Global Database on Anaemia. WHO, Geneva.

WHO (2006b) Reproductive health indicators. World Health Organization, Geneva.

Willett, W. (1998) Nutritional Epidemiology, second edition. Oxford University Press, New York.

Wrieden, A., Peace, H., Armstrong, J., Barton, K. (2003) A short review of dietary assessment methods used in National and Scottish Research Studies, <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/scotdietassessmethods.pdf>. Pristupljeno 12. siječnja 2012.

Yogev, Y., Visser, G. H. A. (2009) Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **14**, 77-84.

Zhou, S. J., Gibson, R. A., Crowther, C. A., Baghurst, P., Makrides, M. (2006) Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavior of children at 4 y

of age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr*. **83**, 1112-1117.

Zhou, S. J., Schilling, M. J., Makrides, M. (2005) Evaluation of an iron specific checklist for the assessment of dietary iron intake in pregnant and postpartum women. *Nutrition* **21**, 908-913.

Ziegler, E. E. (2011a) Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S37-S42.

Ziegler, E. E., Nelson, S. E., Jeter, J. M. (2011b) Iron supplementation of breastfed infants. *Nutr. Rev.* **69**(Suppl 1), S71-S77.

Zilva, J. F., Pannall, P. R., Mayne, P. D. (1992) Klinička kemija u djagnostici i terapiji, III prerađeno izdanje. (prevela Fišer-Herman, M.) Školska knjiga, Zagreb.

Zimmermann, M. B., Hurrell, R. F. (2007) Nutritional iron deficiency. *Lancet* **370**, 511-520.

ZZJZ (2009) Porodi i prekidi trudnoće u 2008. godini. ZZJZ Osječko-baranjske županije, Osijek.

ZZJZ (2010) Porodi i prekidi trudnoće u rodilištima u Osječko-baranjskoj županiji u 2009. godini. ZZJZ Osječko-baranjske županije, Osijek.

ZZJZ (2011) Porodi u rodilištima u Osječko-baranjskoj županiji u 2010. godini. ZZJZ Osječko-baranjske županije, Osijek.

PRILOZI

Prilog 1 – WHO mapa prikaza procjene prevalencije anemije i deficita željeza prema državama svijeta u žena reproduktivne dobi

Prilog 2 – WHO mapa procjene prevalencije anemije i deficita željeza prema državama svijeta u trudnica

Prilog 3 – WHO podaci o prevalenciji anemije i deficita željeza u Hrvatskoj

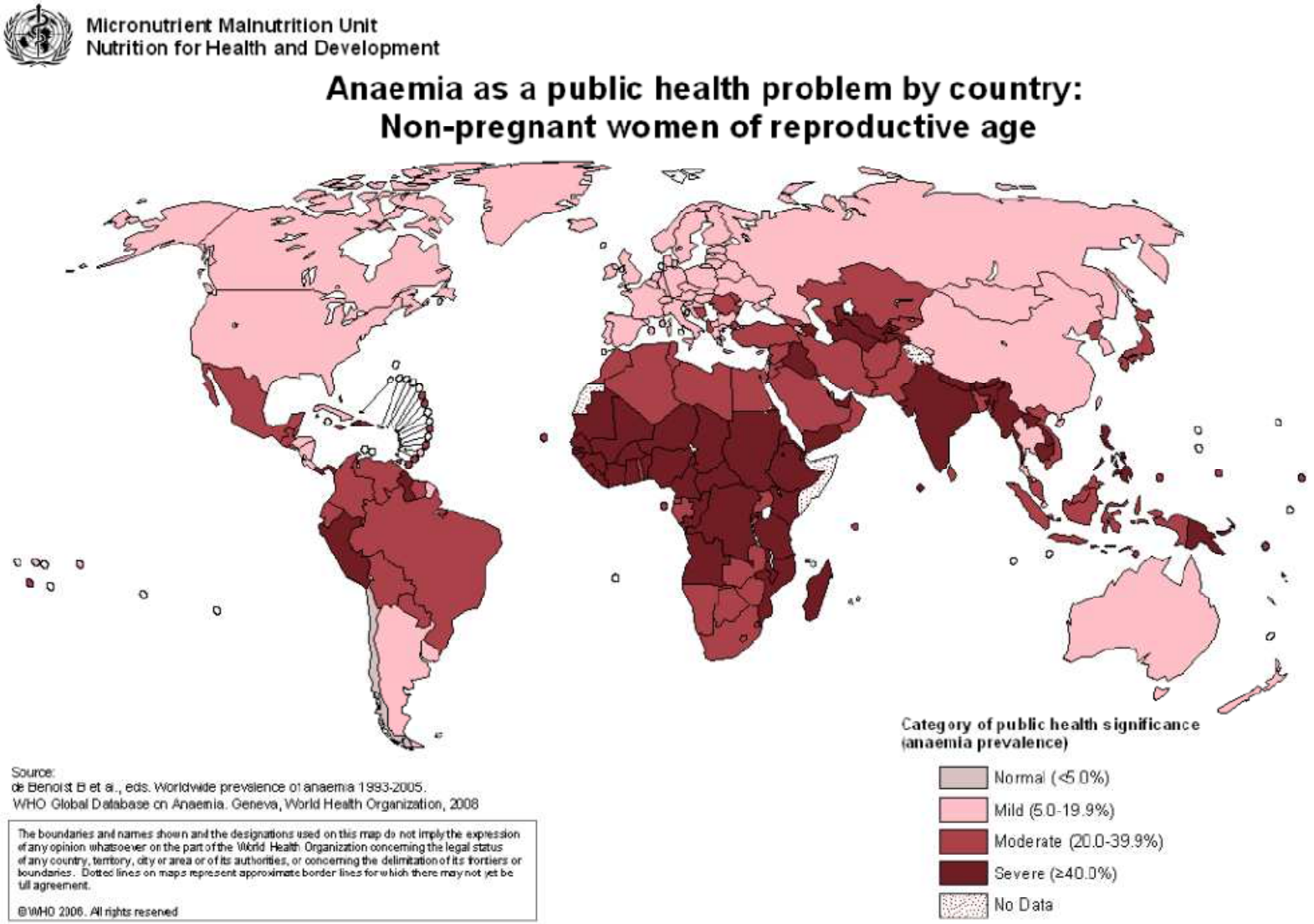
Prilog 4 – Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju

Prilog 5 – Opća anketa

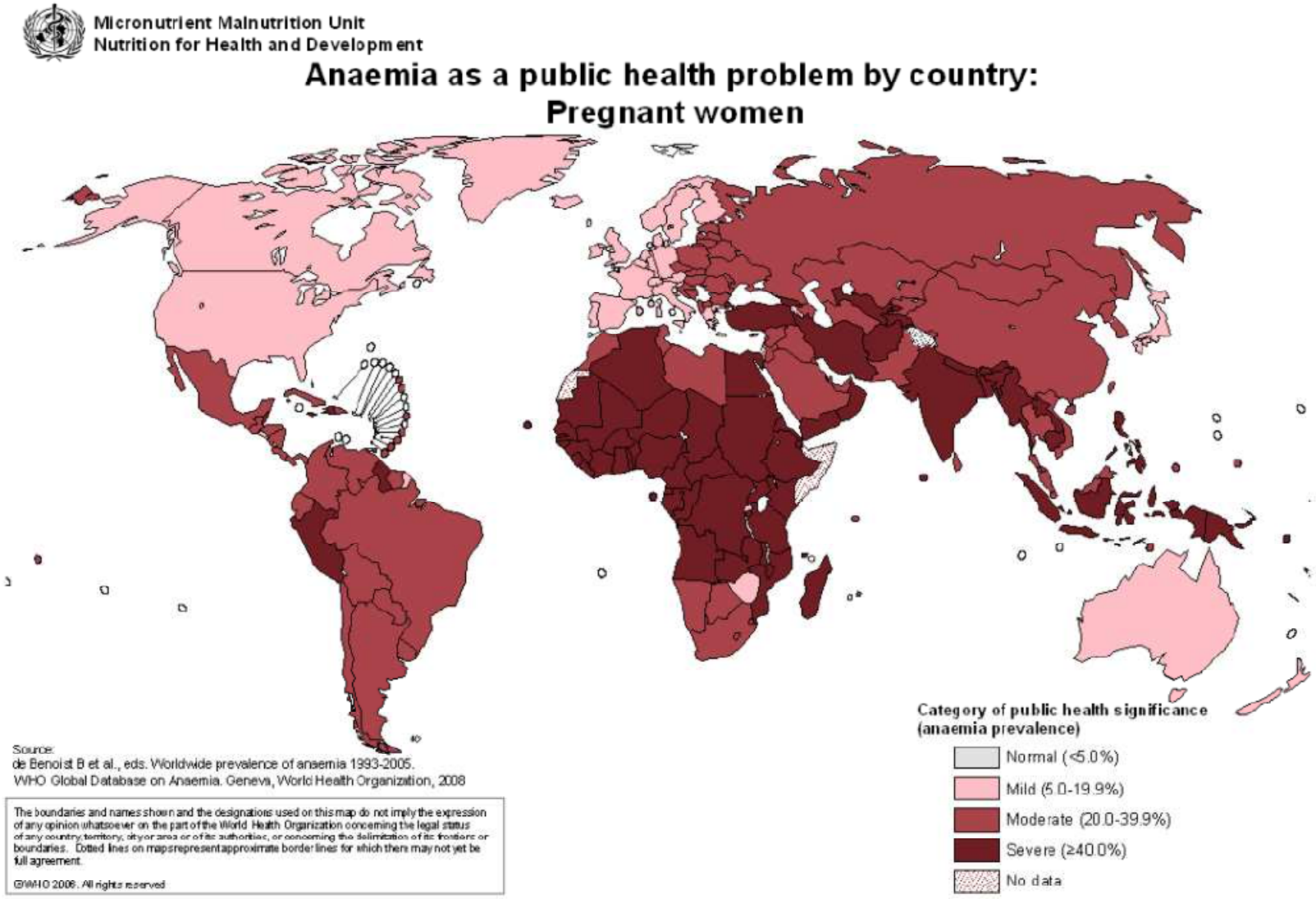
Prilog 6 – 24-satni upitnik

Prilog 7 – Sastav komercijalnih trudničkih dodataka prehrani koje su ispitanice uzimale u trudnoći

PRILOG 1


Micronutrient Malnutrition Unit
Nutrition for Health and Development
Anaemia as a public health problem by country:
Non-pregnant women of reproductive age
Category of public health significance
(anaemia prevalence)
Normal (<5.0%)
Mild (5.0-19.9%)
Moderate (20.0-39.9%)
Severe (≥40.0%)
No Data
Source:
de Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.
WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
©WHO 2006. All rights reserved

PRILOG 2


Micronutrient Malnutrition Unit
Nutrition for Health and Development
Anaemia as a public health problem by country:
Pregnant women
Source:
de Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.
WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
©WHO 2008. All rights reserved
Category of public health significance (anaemia prevalence)
Normal (<5.0%)
Mild (5.0-19.9%)
Moderate (20.0-39.9%)
Severe (≥40.0%)
No data

PRILOG 3

World Health Organization

Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS)

WHO Global Database on Anaemia

The database on Anaemia includes data by country on prevalence of anaemia and mean haemoglobin concentration

CROATIA

Last Updated: 2006-02-02

Level	Date	Region and sample descriptor	Sex	Age (years)	Sample size	Haemoglobin (g/L)									Reference	Notes	
						Proportion (%) of population with haemoglobin below:						Mean	SD	Method		General	Line
						70	100	110	115	120	130						
N	2001	SAC (1st grade): Total	B	7.00- 7.99	405					16.3		129	10	B	3338	*	
		SAC (7th grade): Total	B	13.00- 13.99	482					19.1		130	12				
		SAC (1st grade) by sex	F	7.00- 7.99	199					16.6							
		SAC (1st grade) by sex	M	7.00- 7.99	207					15.9							
		SAC (7th grade) by sex	F	13.00- 13.99	239					23.0							
		SAC (7th grade) by sex	M	13.00- 13.99	243					15.2							
D	1972 P	4 Villages: SAC	B	8.00- 15.99	155							138	10	NS	3767	*	1

PRILOG 4

SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE

1. Potvrđujem da sam u _____ (datum i mjesto) pročitala obavijest za znanstveno istraživanje pod nazivom **Prehrambeni unos i status željeza, te incidencija anemije u trudnica**, te sam imala priliku postavljati pitanja vezana uz istraživanje kako bih lakše donijela odluku.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica.
3. Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji i/ili osobnim podacima imaju pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegov mentor. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji i/ili osobnim podacima.
4. Pristajem da moj liječnik bude upoznat s mojim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.
5. Želim sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanice:

Ime i prezime (tiskanim slovima)_____

Potpis: _____

Datum:_____

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za ispitanika i suglasnost za sudjelovanje:

Glavni istraživač:

Ime i prezime: INES BANJARI.

Potpis: _____

Datum:_____

PRILOG 5

OSNOVNI PODACI	kontakt	
	Ime i prezime	
	tel	
	mjesto	

U kojem ste tjednu trudnoće?				
dob				
visina (cm)				
tjelesna masa (kg) prije trudnoće				
stručna sprema	NK	SSS	VŠS	VSS
prihodi po osobi	do 1500 kn	1500-4500 kn	više od 4500 kn	

1. Jeste li se prije trudnoće bavili nekim sportom (rukomet, košarka, odbojka, gimnastika, borilački sportovi, plivanje, veslanje i dr.) **ili ste odlazili u fittness centar** (na aerobic, fittness i sl.)**?**

1. NE
2. DA _____

2. Bavite li se nekim od oblika fizičke aktivnosti sada u trudnoći?

1. NE
2. DA, zaokružite:
   a) Laka fizička aktivnost (rekreacija za trudnice, joga)
   b) Umjerena (vožnja biciklom, plivanje, šetnja, pilates)
   c) Jaka (ples, aerobic, fittness, trčanje, jogging)

3. Pušite li?

1. ne, nikada nisam pušila
2. ne sada, ali sam pušila prije nego sam ostala trudna (koliko dugo?) _____
3. da, pušim (koliko dugo?) _____

4. Ako pušite i sada, koliko cigareta popušite?

1. s vremena na vrijeme
2. 1-4 cigarete dnevno
3. 4-15 cigareta dnevno
4. 15-24 cigareta dnevno
5. 25 i više cigareta dnevno

5. Uzimate li vitaminsko-mineralne preparate (suplemente)?

1. NE
2. DA, (koji?) _____

6. Koja vam je ovo trudnoća?

1. prva
2. druga
3. treća
4. drugo _____

7. Boluje li ili ste bolovali od neke bolesti?

1. NE
2. DA

Ako da od kojih bolesti (možete zaokružiti i više ponuđenih odgovora)?

1. Povišeni trigliceridi (masnoća u krvi)
2. Povišeni kolesterol u krvi
3. Povišeni krvni tlak
4. Niski krvni tlak
5. Srčani udar ili infarkt miokarda
6. Moždani udar
7. Debljina, pretilost (višak kilograma)
8. Proširene vene
9. Osteoporoza
10. Angina pektoris
11. Karcinom dojke
12. Neki drugi oblik karcinoma (koji?) _____
13. Nasljedne metaboličke bolesti
14. neka psihička bolest
15. drugo (koja bolest?) _____

PRILOG 6

Ime i prezime _____
Datum popunjavanja upitnika_____
Dan u tjednu na koji se upitnik odnosi: _____

Obrok	Namirnica/jelo koje je konzumirano	Količina
Doručak		
Međuobrok		
Ručak		
Međuobrok		
Večera		
Kasni obrok		

PRILOG 7

Komercijalni naziv, doziranje i sastav svih trudničkih dodataka prehrani koje su ispitanice uzimale u trudnoći

Preparati folne kiseline koje su trudnice uzimale u 1. tromjesečju trudnoće

komercijalni naziv/ proizvođač	**doziranje** (dnevno)	**sastav preparata**		
		folna kiselina (mg)	vitamin D (µg)	kalcij (mg)
Folna/Natural Wealth	1 – 2	0,4		
Folic plus/Calcia	3	0,133	2,5	267
Folna kiselina/Dietpharm	1	0,4		
Folna kiselina/Twinlab	1	0,8		
Folacin/JGL	1	5		

Svi trudnički dodaci prehrani koje su trudnice uzimale kroz 2. i 3. tromjesečje trudnoće

	Prenatal/ Natural Wealth	**Pregnital** Yves Ponroy	**Centrum materna** Rottendorf Pharma	**New Life/** Calivita	**Elevit Pronatal/** Bayer	**Centravit Prenatal/** Dietpharm	**HIPP Natal** Hipp	**Pre-natal Care/** Twinlab
	1 tab/dan	1 tab/dan	1 tab/dan	2 tab/dan	1 tab/dan	1 + 1	20 ml/dan	1 tab/dan
B1 (mg)	1,8	2,2	1,4	0,8	1,6	1,4	0,8	1,5
B2 (mg)	1,7		1,4	1	1,8	1,4	0,8	1,7
B6 (mg)	2,6	3	1,9	1	2,6	2	1	2
B12 (µg)	8000	3	2,6	1	4	2,6	1	6
Biotin (mg)			0,03	0,06	0,2	0,03	0,03	300
Niacin (mg)	20		18	9	19	18	5	20
A i/ili β-karoten (IU)	4000		1000 + 2500	2,5mg	3600			400
D (IE)	400		400		500	5µg		200
E (mg)	30		30	7,5	15	15	5	30
C (mg)	120		85	60	100	85		60
Folna (mg)	0,8	0,3	1	0,2	0,8	0,6	0,4	0,4
Ca (mg)	200		250	325	125	150		200
Fe (mg)	28	20	27	4	60	9	15	10
Mg (mg)		96	50	112,5	100		10	100
Cu (mg)			1	1	1	1		2
Se (µg)			30			60		
Zn (mg)	25		7,5	8	7,5	11	3	7,5
Mn (mg)			2	1	1			1
I (µg)			200	75			200	150
Linolna kis (mg)		120						
γ-linolenska (mg)		40						
α-linolenska (mg)		29						
Stearoleinska (µg)		7						
EPA (mg)					24			
DHA (mg)					172			
Fosfor (mg)					125			
Mo (µg)			50					
Cr (µg)			30					

ŽIVOTOPIS

Ines Banjari, dipl. ing. rođena je 10. prosinca 1982. godine u Osijeku. Osnovnu je školu završila u Dardi, a gimnaziju u Belom Manastiru. Godine 2001. upisuje studij *Prehrambene tehnologije i procesnog inženjerstva*, smjer *Prehrambeno inženjerstvo*, na *Prehrambeno-tehnološkom fakultetu Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku*. Diplomirala je 2006. godine kao prva u generaciji s radom pod naslovom *Dimenzije stanica zapornica puči u nekih vrsta roda Solanum sp.* pod mentorstvom prof. dr. sc. Mirjane Sabo. Iste je godine zaposlena kao znanstveni novak na projektu *Prehrana i životne navike u očuvanja zdravlja* voditeljice prof. dr. sc. Milene Mandić, a na Zavodu za ispitivanje hrane i prehrane Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek. Poslijediplomski znanstveni doktorski studij *Nutricionizam* na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu u Zagrebu upisala je 2007. godine.

Tijekom perioda zaposlenja kao asistent je uključena u izvedbu nastave (vježbe i seminari) na kolegijima *Funkcionalna hrana i dodaci prehrani, Kontrola kakvoće hrane* te *Biologija* na preddiplomskom studiju, te kolegijima *Fiziologija probave, Dijetoterapija, Antioksidansi u hrani*, te *Senzorske analize* na diplomskom studiju, a pomagala je i u izradi diplomskih radova.

Koautor je 4 rada iz skupine a1, 1 rad iz skupine a2, te jedan rad iz skupine a3. Sudjelovala je na 9 međunarodnih znanstvenih kongresa s ukupno 15 radova, te na 4 domaća znanstvena skupa s ukupno 6 radova, od kojih je s jednim radom 2012. godine osvojila nagradu za najbolji poster na Trećem studentskom kongresu „Prehrana i klinička dijetoterapija“. Također, koautor je 2 znanstvena rada u ostalim znanstvenim časopisima, te jednog rada u zborniku radova s domaćeg stručnog skupa. Osim toga održala je 7 pozvanih stručnih predavanja i aktivno sudjeluje u Festivalu znanosti.

U 2010. i 2011. godini boravila je na kraćim stručnim usavršavanjima na University of the Basque Country, San Sebastian, Španjolska.

POPIS ZNANSTVENIH I STRUČNIH RADOVA

(a1) Znanstveni radovi zastupljeni u bazama podataka Science Citation Index – Expanded i Current Content

1. **Banjari, I.**; Kenjerić, D., Mandić, M. L.; Nedeljko, M. (2011) Is fad diet a quick fix? An observational study in a Croatian student group. *Period biol*, 113(3), 377-381.
2. Sabo, M.; Potočnjak, M.; **Banjari, I.**; Petrović, D. (2011) Pollen analysis of honeys from Varaždin County, Croatia. *Turkish Journal of Botany*, 35(5), 581-587.
3. Kristek, B.; Kurbel. S.; **Banjari, I.** (2010) Characteristics of dietary sugars compared to their roles in body metabolism. *Adv Physiol Educ*, 34(2), 1043-1046.
4. Sabo, M.; Vasić, M.; **Banjari, I.**; Flanjak, I.; Bačić, T. (2008) Melissopalynologycal, Physicochemical and Sensory Characteristic of Honey of Three Floral Species in Croatia. *Deut Lebens-Rundsch*, 104(2), 78-82.

(a2) Znanstveni radovi zastupljeni u odgovarajućim sekundarnim publikacijama

1. Perl Pirički, A.; Boban, K.; Primorac, Lj.; **Banjari, I.** (2009) Acceptability of sweet potato dishes in preschool children. *Croatian Journal of Food Science and Technology*, 1(1), 36-39.

(a3) Znanstveni radovi u zbornicima radova s međunarodnih znanstvenih skupova

1. Čačić Kenjerić, D.; **Banjari, I.**; Mandić, M. L.; Nedeljko, M., Vojvodić, S. (2010) Iron content in different bakery products determined with AOAC method. U: Proceedings of the 5th International Congress FLOUR – BREAD`09. Ur. Ugarčić-Hardi, Ž.; Osijek, Hrvatska, 477-484.

Znanstveni radovi u ostalim časopisima

1. Sabo, M.; Gradiček, S.; **Banjari, I.** (2010) Pollen analysis of honey from Varaždin County. *Glasnik zaštite bilja*, 6, 62-69.
2. Sabo, M.; Hećimović, J.; **Banjari, I.**; Lenart, L.; Milaković, Z. (2010) Weed abundance in eco-production of *Galega orientalis* Lam. in the comparison to *Medicago sativa* L. and *Trifolium pratense* L. *Glasnik zaštite bilja*, 33(4), 92-99.

Sažeci u zbornicima sažetaka s međunarodnih znanstvenih skupova

1. **Banjari, I.**; Kenjerić, D.; Mandić, M. L. (2011) Nutritional intake and iron blood status in first trimester of pregnancy. Annals of Nutrition and Metabolism, 11th European Nutrition Conference (FENS) Abstracts. Ur. Marcos, A.; Martinez, A.; Gil, A.; Farre, R.; Lairon, D.. Spain, 174-174.
2. Kokanović, A.; Mandić, M. L.; **Banjari, I.** (2011) Impact of dietary intervention on cardiovascular risk in adolescents. Annals of Nutrition and Metabolism, 11th European Nutrition Conference (FENS) Abstracts. Ur. Marcos, A.; Martinez, A.; Gil, A.; Farre, R.; Lairon, D.. Spain, 285-286.
3. Milosavljević, D.; Mandić, M.; **Banjari, I.** (2011) Awareness of dietary recommendations among adolescents. Annals of Nutrition and Metabolism, 11th European Nutrition Conference (FENS) Abstracts. Ur. Marcos, A.; Martinez, A.; Gil, A.; Farre, R.; Lairon, D.. Spain, 192-193.
4. **Banjari, I.**; Kenjerić, D.; Mandić, M. L. (2011) Cereals and their products as source of energy and nutrients in early pregnancy. Book of abstracts 8th International Congress FLOUR-BREAD'11. Ur. Koceva Komlenić, D., Osijek, Hrvatska, 24-24.
5. **Banjari, I.**; Kenjerić, D.; Mandić, M. L. (2011) Maternal preconceptional body weight, pregnancy weight gain and delivery outcome. Obesity Reviews, Abstracts of the 18th European Congress on Obesity (ECO2011), Ur. Yor, D. A., Oxford, UK, 123-123.
6. Mandić, M. L.; Milosavljević, D.; **Banjari, I.** (2011) Eating habits and nutritional knowledge in adolescents. Obesity Reviews, Abstracts of the 18th European Congress on Obesity (ECO2011), Ur. Yor, D. A., Oxford, UK, 103-103.
7. Čačić Kenjerić, D.; **Banjari, I.**; Mandić, M. L.; Nedeljko, M., Vojvodić, S. (2010) Iron content in different bakery products determined with AOAC method. Proceedings of the 5th International Congress FLOUR – BREAD`09. Ur. Ugarčić-Hardi, Ž.; Osijek, Hrvatska.
8. Kenjerić, D.; **Banjari, I.**; Mandić, M. L.; Nedeljko, M. (2009) Individuals' classification according to BMI and BIA assessments. Obesity Facts, The European Journal of Obesity. Supplement, 123-123.
9. Kenjerić, D.; Nedeljko, M.; Mandić, M.L.; **Banjari, I.** (2009) Weight status assessment and its misclassification. Obesity Facts, The European Journal of Obesity. Supplement, 73-73.

10. Mandić, M.L., Kalpić, S., Kenjerić, D., Nedeljko, M., **Banjari, I.** (2009) Dietary and lifestyle habits of Croatian adolescents. 7th International Conference on Diet and Activity Methods, Washington DC, USA.
11. **Banjari, I.**; Čačić Kenjerić, D.; Mandić, M. L. (2008) Consumption pattern of fruit and vegetables in adult population from eastern Croatia. 4th Central European Congress on Food, 6th Croatian Congress of Food Technologists, Biotechnologists, and Nutritionists, Cavtat, Hrvatska.
12. Brajković, N.; Mandić, M.L.; **Banjari, I.** (2008) Consumption of supplements in elderly population in Vukovarsko-srijemska county. 4th Central European Congress on Food, 6th Croatian Congress of Food Technologists, Biotechnologists, and Nutritionists, Cavtat, Hrvatska.
13. **Banjari, I.**; Kenjerić, D.; Mandić, M. L. (2008) Faddy crash diets in student population. 16th European Congress on Obesity – ECO 2008, Geneva, Švicarska.
14. Perl Pirički, A.; Adam Perl, M.; **Banjari, I.**; Ivanković, S.; Naimarević, V. (2008) Sensory acceptability of strawberry and chocolate cornflakes by normal and overweight elderly people. 16th European Congress on Obesity – ECO 2008, Geneva, Švicarska.
15. Perl Pirički, A.; Boban, K.; Primorac, Lj.; **Banjari, I.** (2007) Differences at acceptance of sweet potatoes dumplings and cakes among different weight categories of pre-school children. International conference, the role of fruit and vegetables in the fight against obesity – EGEA IV, Brussels, Belgija.

Sažeci u zbornicima sažetaka s domaćih znanstvenih skupova

1. **Banjari, I.**, Petrović, I. (2012) Prepoznavanje funkcionalne hrane od strane potrošača. Treći studentski kongres „Prehrana i klinička dijetoterapija“ – Knjiga sažetaka. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska.
2. **Banjari, I.**, Jalšić, V., Juranić, S., Petrović, I., Prpić, I. (2011) Tjelesna aktivnost studentske populacije Sveučilišta u Osijeku. Drugi studentski kongres „Prehrana i klinička dijetoterapija“ – Knjiga sažetaka. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska.
3. Gradinjan, M., Gvozdanović, A., **Banjari, I.** (2010) Prehrambene navike trudnica s područja grada Osijeka. Prvi studentski kongres „Prehrana i klinička dijetoterapija“ – Knjiga sažetaka. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska.

4. Škoro, V., Stojanović, N., **Banjari, I.** (2010) Status uhranjenosti studenata sa Sveučilišta u Osijeku. Prvi studentski kongres „Prehrana i klinička dijetoterapija“ – Knjiga sažetaka. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska.
5. Sabo, M., Hećimović, J., **Banjari, I.**, Milaković, Z. (2009) Weed representation in eco-production of *Galega orientalis* Lam. in comparison to *Medicago sativa* L. and *Trifolium pratense* L. 6th Symposium of Plant Protection in Bosnia and Herzegovina, Tuzla, BIH.
6. Čačić Kenjerić D., **Banjari I.**, Mandić M. L., Nedeljko M., Glavaš A. (2008) Unos željeza različitim vrstama pekarskih proizvoda. XII Ružičkini dani, Vukovar, Hrvatska.

Radovi u zborniku radova s domaćeg stručnog skupa

1. **Banjari, I.** (2009) Željezo kao funkcionalni sastojak. Drugi stručni skup "Funkcionalna hrana u Hrvatskoj", Zagreb, Hrvatska, 16-20.

Pozvana predavanja

1. **Banjari, I.** Anemija u trudnoći. 1. Stručni skup Dani bolničke prehrane, Slavonski Brod, 13. travanj 2011.
2. **Banjari, I.** A što s prehranom? Predavanje za djecu osnovnih škola u sklopu obilježavanja Dječjeg tjedna, Osijek, 7. listopad 2010.
3. Pavić, E., **Banjari, I.** Utjecaj prehrane na poremećaje u ponašanju. Predavanje za roditelje djece s poteškoćama u razvoju u Centru za odgoj i obrazovanje“Ivan Štark”, Osijek, 9. kolovoz 2010.
4. **Banjari, I.** Bundeva – blago iz bakine škrinje. Bundevijada u Sloboštini, Sloboština, 10. listopad 2009.
5. **Banjari, I.** Željezo kao funkcionalni sastojak. Drugi stručni skup “Funkcionalna hrana u Hrvatskoj”, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Zagreb, Zagreb, 16. lipanj 2009.
6. **Banjari, I.** Hranom protiv anemije. Godišnja skupština Društva kemičara i tehnologa Belišće, Belišće, 4. lipanj 2009.
7. **Banjari, I.** Deficit željeza i tehnološka dostignuća u borbi protiv anemije. Godišnja skupština Društva kemičara i tehnologa Osijek, Osijek, 7. travanj 2008.