Epigenetske promjene i prehrana trudnica

Blažević, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:144412

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

I

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

Ana Blažević

EPIGENETSKE PROMJENE I PREHRANA TRUDNICA

Diplomski rad

Akademska godina:
2020./2021.

Mentor:
prof. dr. sc. Tea Bilušić

Split, studeni 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Dijetetika
Tema rada je prihvaćena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 26. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta i 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta
Mentor: prof. dr. sc. Tea Bilušić

EPIGENETSKE PROMJENE I PREHRANA TRUDNICA

Ana Blažević, broj indeksa: 174

Sažetak:

Cilj istraživanja: Pregledom znanstvene literature ukazati na utjecaj epigenetike i prehrane na razvoj fetusa te prikazati rezultate anketnog istraživanja o prehrambenim navikama trudnica s područja Splitsko-dalmatinske županije.

Materijali i metode: Anketno istraživanje se provelo u ginekološkoj ambulanti dr. Baldo Obad u Splitu i ginekološkoj ordinaciji dr. Antonio Pavić u Sinju od svibnja do srpnja 2020. godine. Ispitanice su dobrovoljno i anonimno odgovarale na anketna pitanja. Uzorak je sačinjavalo 50 žena, a jedini kriterij uključenja bila je trenutna trudnoća. Prikupljeni podaci su se unijeli i obradili u statističkom programu SPSS-*Statistical Package for the Social Sciences*. Svi rezultati su prikazani tablično s detaljnim opisom dobivenih podataka.

Rezultati: Većina trudnice iz Splitsko-dalmatinske županije uzima pravilan broj obroka, ali njihov izbor namirnica ne odgovara smjernicama za pravilnu prehranu tijekom trudnoće. Trudnice bi trebale povećati unos cjelovitih žitarica, mliječnih proizvoda, voća i povrća te izbaciti sendviče, pekarske proizvode i slatkiše. Trudnice trebaju povećati dnevni unos tekućine na 2 L. Alkohol i kava se trebaju izbjegavati za piće, a preporuka je da se piju voda i svježe cijeđeni voćni sokovi bez dodatka šećera. Iako pušenje tijekom trudnoće treba izbjegavati, 16% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije puši cigarete. Samo 52% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije smatra da se zdravo hrani, a 44% trudnica misli da je dovoljno jesti kao i prije trudnoće i uzimati dodatke prehrani za trudnice. Zabrinjavajući podaci su da 42% trudnica smatra da nisu dovoljno informirane o važnosti makronutrijenata i vitamina bitnih za razvoj djeteta te da 22% trudnica ne zna koji su makronutrijenti i vitamini važni za razvoj djeteta. Veliki postotak (78%) trudnica uzima dodatke prehrani uglavnom uz preporuku liječnika.

Zaključci: Trudnoća je razdoblje tijekom kojeg se u organizmu žene razvija jedan ili više potomaka. Prehrana i epigenetika imaju značajnu ulogu u rastu i razvoju fetusa. Nepravilna prehrana može promijeniti metabolički fenotip potomaka i povećati rizik za pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti hipoteza je razvojnog porijekla zdravlja i bolesti (DOHaD-*developmental origins of health and disease*). S obzirom da trudnice iz Splitsko-dalmatinske županije nemaju prehrambene navike u skladu sa smjernicama prehrane za trudnice, zdravstveni radnici trebaju trudnicama pružiti informacije o pravilnim prehrambenim navikama.

Ključne riječi: trudnoća, epigenetika, makronutrijenti, vitamini, minerali, voda, kava, alkohol, cigarete, dodaci prehrani, anketa
Rad sadrži: 72 stranice, 31 sliku, 7 tablica, 102 literaturne reference
Jezik izvornika: hrvatski
Sastav Povjerenstva za obranu:
1. Izv. prof . dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić predsjednica Povjerenstva
2. Izv. prof. dr. sc. Maja Valić član Povjerenstva
3. Prof. dr. sc. Tea Bilušić član – mentor

Datum obrane: 04. studenoga 2020.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska ul. 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

School of Medicine and Faculty of Chemistry and Technology
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area:	Biomedical sciences
Scientific field:	Pharmacy
Course title:	Dietetics
Thesis subject	was approved by the Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session 64 as well as by the Faculty Council of School of Medicine, session 26 and the Faculty Council of the Faculty of Chemistry and Technology, session 28
Supervisor:	Tea Bilušić, PhD, Full professor

EPIGENETIC CHANGES AND NUTRITION IN PREGNANCY

Ana Blažević, index number: 174

Summary:

Objectives: By review the scientific literature indicate the impact of epigenetics and nutrition on fetal development and present the results of survey about nutrition habits of pregnant women from the Split-Dalmatia county.

Materials and methods: The survey was conducted in the gynecological polyclinic dr. Baldo Obad in Split and the gynecological ordination dr. Antonio Pavić in Sinj from May to July 2020. The sample consisted of 50 women and the only inclusion criterion was current pregnancy. The collected data were entered and processed in the statistical program SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences.* All results are presented in a table with a detailed description of the obtained data.

Results: Most pregnant women from the Split-Dalmatia county take the correct number of meals, but their food choices is not in accordance with the guidelines for proper nutrition during pregnancy. Pregnant women should increase intake of whole grains, dairy products, fruits and vegetables and eliminate sandwiches, bakery products and sweets. Pregnant women should increase their daily fluid intake to 2 L. Alcohol and coffee should be avoided for drinking and it is recommended to drink water and freshly squeezed fruit juices without added sugar. Although smoking during pregnancy should be avoided, 16% of pregnant women from Split-Dalmatia county smoke cigarettes. Only 52% of pregnant women from the Split-Dalmatia county think that they eat healthily and 44% of pregnant women think that it is enough to eat as before pregnancy and take dietary supplements for pregnant women. Worrying data are that 42% of pregnant women think that they are not sufficiently informed about the importance of macronutrients and vitamins important for the development of the child and that 22% of pregnant women do not know which macronutrients and vitamins are important for the development of the child. A large percentage (78%) of pregnant women take dietary supplements mostly with a doctor's recommendation.

Conclusions: Pregnancy is a period during which one or more offspring develop in a woman's body. Nutrition and epigenetics play a significant role in fetal growth and development. Improper nutrition can change the metabolic phenotype of offspring and increase the risk of obesity, diabetes and cardiovascular disease - the hypothesis of the developmental origin of health and disease (DOHaD). Considering that pregnant women from the Split-Dalmatia county do not have nutritional habits in accordance with the dietary guidelines for pregnant women, health professionals should provide information to pregnant women about proper nutritional habits.

Keywords:	pregnancy, epigenetics, macronutrients, vitamins, minerals, water, coffee, alcohol, cigarettes, dietary supplements, survey
Thesis contains:	72 pages, 31 figures, 7 tables, 102 references
Original in:	Croatian

Defense committee:

1. Vedrana Čikeš Čulić, PhD, Associate professor	**Chair person**
2. Maja Valić, PhD, Assistant professor	**Member**
3. Tea Bilušić, PhD, Full professor	**Supervisor**

Defense date: November 4th, 2020.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in the Library of the School of Medicine Split, Šoltanska ul. 2.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1.Definicija trudnoće i podjela na tromjesečja 2

1.2.1. Prilagodba hematopoetskog sustava 3

1.2.2. Prilagodba kardiovaskularnog susutava 3

1.2.3. Prilagodba dišnog sustava 4

1.2.4. Prilagodba bubrežne funkcije 4

1.2.5. Prilagodba endokrinog sustava 4

1.2.6. Metaboličke prilagodbe 5

1.2.7. Mučnina i povraćanje 5

1.2.8. Razvoj posteljice 6

1.3. Epigenetika 6

1.3.1. Genomski imprinting (utisnuti geni) 8

1.3.2. Inaktivacija X kromosoma 10

1.3.3. Utjecaj *in utero* oksidativnog stresa na epigenetske obrasce 11

1.3.4. Utjecaj prenatalnog majčinog stresa na epigenetiku 13

1.3.5. Utjecaj prehrane na epigenetiku 15

1.3.5.1. Hranjive tvari uključene u metioninski ciklus 15

1.3.5.2. Utjecaj pothranjenosti 16

1.3.5.3. Utjecaj preuhranjenosti 16

1.3.5.4. Utjecaj alkohola 17

1.4. Prehrana trudnica 17

1.4.1. Dnevne potrebe za hranjivim tvarima u trudnoći 17

1.4.2. Porast tjelesne mase u trudnoći 18

1.4.3. Ugljikohidrati 19

1.4.4. Bjelančevine 20

1.4.5. Masti 20

1.4.6. Vitamini 21
1.4.6.1.Vitamin A 22
1.4.6.2. Vitamin D 23
1.4.6.3. Vitamin C 23
1.4.6.4. Vitamin B_9 24
1.4.6.5. Vitamin B_{12} 25
1.4.7. Minerali 25
1.4.7.1. Kalcij 26
1.4.7.2. Magnezij 27
1.4.7.3. Željezo 27
1.4.7.4. Jod 28
1.4.8. Unos vode 28
1.4.9. Unos alkohola 29
1.4.10. Unos kofeina 29
1.4.11. Dodaci prehrani u trudnoći 30
2.CILJ ISTRAŽIVANJA 31
2.1. Hipoteze 32
3. MATERIJALI I METODE 33
3.1. Ustroj i mjesto istraživanja 34
3.2. Subjekti istraživanja i kriteriji uključenja 35
3.3. Analiza podataka 35
4. REZULTATI 36
4.1. Dobna struktura 37
4.2. Tjelesna masa, visina i indeks tjelesne mase 37
4.3. Sociodemografska obilježja 38
4.4. Stresni događaj tijekom trudnoće 40
4.5. Prehrambene navike trudnica 40
4.6. Unos tekućine 46

4.7. Unos nikotina....48
4.8. Vlastito mišljenje o prehrani tijekom trudnoće....49
4.9. Uzimanje dodataka prehrani za trudnice....51
5. RASPRAVA....52
6. ZAKLJUČCI....52
7. POPIS CITIRANE LITERATURE....52
8. SAŽETAK....52
9. SUMMARY....52
10. ŽIVOTOPIS....52

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Tei Bilušić na pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Hvala ginekološoj ambulanti dr. Baldo Obad u poliklinici dr. Obad u Splitu i ginekološkoj ordinaciji dr. Antonio Pavić u Sinju na dopuštenju i pomoći pri provođenju anketnog ispitivanja. Hvala svim ispitanicama koje su izdvojile svoje vrijeme i ispunile anketu.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i profesorima na potpori tijekom mog obrazovanja.

1. UVOD

1.1.Definicija trudnoće i podjela na tromjesečja

Trudnoća je razdoblje tijekom kojeg se u organizmu žene razvija jedan ili više potomaka. Normalna trudnoća traje 40 tjedana ili 9 mjeseci- razdoblje od početka zadnje menstruacije do porođaja. Trudnoća je podijeljena na 3 tromjesečja (1). U svakom tromjesečju fetus će se susresti s određenim prekretnicama u razvoju.

Prvo tromjesečje traje do 12-og tjedna trudnoće i presudno je za djetetov razvoj. Pri začeću jajna stanica i spermij se spajaju u zigotu koja se implantira u stijenku maternice. Zigota postaje zametak kako se stanice dijele. Tijekom ovog razdoblja razvijaju se organski sustavi djeteta. Otkucaji srca ploda mogu se čuti već u osmom tjednu u liječničkoj ordinaciji, ali je vjerojatnije da će se to dogoditi oko 12-og tjedna. Također, formirat će se vanjske genitalije te će liječnik ultrazvukom vidjeti spol fetusa (2). Tijelo trudnice također prolazi kroz velike promjene tijekom prvog tromjesečja. Te promjene uzrokuju razne simptome poput: mučnine, umora, osjetljivosti dojki i učestalog mokrenja. Iako su to uobičajeni simptomi trudnoće, svaka je trudnoća specifična (3).

Drugo tromjesečje traje između 13-og i 26-og tjedna trudnoće. Pored glavnih struktura i organa, u drugom tromjesečju će se oblikovati i drugi važni dijelovi tijela uključujući: mišićno-koštani sustav, koža, obrve, trepavice, nokti, krvne stanice, okusni pupoljci i dlake. Ako je fetus muškog spola, testisi će se početi spuštati u skrotum. Ako je fetus ženskog spola, jajnici počinju formirati jajašca. Žene će se vjerojatno početi osjećati bolje. U većini slučajeva, jutarnja mučnina i umor počinju nestajati na početku drugog tromjesečja. Žudnja za određenom hranom se može nastaviti (2). Trbuh će se širiti kako dijete nastavlja rasti. Prije nego što ovo tromjesečje završi, trudnica će osjetiti kako se dijete počinje kretati. Tijelo trudnice se mijenja kako bi napravilo više mjesta za rast djeteta te trudnica može imati: bolove u leđima, trbuhu, preponama ili bedrima, strije na trbuhu, grudima, bedrima ili stražnjici, zatamnjenje kože oko bradavica, smanjenje peristaltike probavnih organa i žgaravicu (4).

Treće tromjesečje traje od 27-og tjedna do porođaja. Većina organa i tjelesnih sustava već se do tada formirala, ali oni će nastaviti rasti i sazrijevati tijekom trećeg tromjesečja. Fetalna pluća nisu u potpunosti formirana na početku ovog tromjesečja, ali bit će do porođaja. Neke od fizičkih promjena koje trudnice mogu osjetiti su: nedostatak daha, hemoroidi, urinarna inkontinencija, varikozne vene, curenje mlijeka iz grudi i nesanica (3).

1.2. Fiziološke promjene trudnica

Trudnica prolazi značajne fiziološke i anatomske prilagodbe kako bi se fetus razvio i majka pripremila za porođaj. Te promjene počinju nakon začeća i utječu na svaki organski sustav u tijelu. Neke od tih promjena utječu na normalne vrijednosti biokemijskih parametara

dok druge mogu oponašati simptome bolesti. Kod većine žena koje imaju trudnoću bez komplikacija, ove promjene se uklanjaju nakon trudnoće. Važno je razlikovati normalne fiziološke promjene od patoloških promjena (5).

1.2.1. Prilagodba hematopoetskog sustava

Hematopoetski sustav se sastoji od organa koji sudjeluju u stvaranju krvnih stanica, poput koštane srži, slezene, limfnih čvorova i timusa. Eritrociti su crvene krvne stanice, leukociti su bijele krvne stanice, a trombociti su krvne pločice. Najvažnija prilagodba hematopoetskog sustava je povećanje volumena plazme. Volumen plazme počinje se povećavati već u 6-om tjednu trudnoće i doseže vrhunac u 34-om tjednu kada povećanje iznosi 50%. Povećani volumen krvi omogućuje punjenje krvnih žila i uteroplacentni krvotok. Drugi važan razlog povećanja volumena plazme je kako bi se trudnici olakšalo da podnese gubitak krvi pri porođaju. Tijekom normalnog porođaja žena gubi oko 500 mL krvi, a nakon carskog reza oko 1000 mL krvi. Zbog toga što je povećanje volumena plazme veće od povećanja mase crvenih krvnih stanica, dolazi do pada koncentracije hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita. Upravo iz tog razloga povećavaju se potrebe za željezom pa treba imati na umu nadoknadu željeza zbog prevencije anemije. Broj trombocita postepeno opada tijekom trudnoće, iako uglavnom ostaje u granicama referentnih vrijednosti. Broj leukocita u trudnoći, a posebice u porođaju se povećava. Za trudnoću je normalno imati i znatno povišenu vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) (6).

Promjene u sustavu koagulacije dovode do fiziološkog hiperkoagulabilnog stanja u pripremi za hemostazu nakon poroda. Koncentracije nekih faktora zgrušavanja, posebno VIII, IX i X, su povećane. Razina fibrinogena se povećava za 50%, a fibrinolitička aktivnost je smanjena. Koncentracije endogenih antikoagulansa proteina S i antitrombina se smanjuju. Na taj način trudnoća predisponira trudnice za venske tromboze (7).

1.2.2. Prilagodba kardiovaskularnog susutava

Promjene u kardiovaskularnom sustavu započinju rano u trudnoći. Do osmog tjedna trudnoće srčani minutni volumen naraste za 20%. Primarni događaj je vjerojatno periferna vazodilatacija koja je posredovana dušikovim oksidom i prostaglandinima (PGI2). Periferna vazodilatacija dovodi do 25-30% pada perifernog vaskularnog otpora. To se kompenzira povećanjem srčane frekvencije za 10-15 otkucaja u minuti. Hipertrofija miokarda u trudnoći je dokazana histološki, a ultrazvučno se može dokazati povećanje mase srčanog mišića. Sve navedene promjene dovode do tipičnog sistoličkog šuma koji se može čuti na auskultacijskom nalazu (8).

1.2.3. Prilagodba dišnog sustava

Zbog povećanja stope metabolizma za 15%, povećava se potreba za kisikom. Ubrzana ventilacija i povećanje inspiracijskog volumena javljaju se kao posljedica učinka progesterona na centar za disanje. Majčina hiperventilacija uzrokuje porast arterijskog pO_2 i pad arterijskog pCO_2. To uzrokuje blagu respiracijsku alkalozu. Funkcionalni rezidualni kapacitet pluća smanjen je zbog podizanja dijafragme (8).

1.2.4. Prilagodba bubrežne funkcije

Kao posljedica bubrežne vazodilatacije, protok bubrežne plazme i brzina glomerularne filtracije (GFR- *glomerular filtration rate*) povećavaju se za 40-65%. Vaskularni otpor smanjuje se na bubrežnoj aferentnoj i eferentnoj arterioli te glomerularni hidrostatski tlak ostaje stabilan, izbjegavajući razvoj glomerularne hipertenzije. Kako GFR raste, serumske koncentracije uree i kreatinina se smanjuju (9). Pojačani bubrežni protok krvi dovodi do povećanja bubrežne veličine za 1-1,5 cm. Kao posljedica učinka progesterona, povećanog cirkulirajućeg volumena i mehaničkog utjecaja uterusa, dolazi do dilatacije bubrežne čašice i fiziološke hidronefroze u više od 80% trudnica (10).

1.2.5. Prilagodba endokrinog sustava

Povećava se proizvodnja globulina koji veže tiroksin (TBG - *thyroxine-binding globulin*), što rezultira povećanim razinama tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Serumske razine slobodnog tiroksina i trijodtironina su malo izmijenjene, ali obično nemaju klinički značaj. Serumske razine TSH su malo smanjene u prvom trimestru kao odgovor na tireotropne učinke humanog korionskog gonadotropina. Razine TSH povećavaju se na kraju prvog tromjesečja. Trudnoća je povezana s relativnim nedostatkom joda. Uzroci za to su aktivni fetoplacentarni prijenos i povećano izlučivanje u urin. Štitnjača je za 25% veća u pacijenata kojima nedostaje jod, pa prisutnost guše uvijek treba istražiti (11).

Nadbubrežne žlijezde proizvode: mineralokortikoide, glukokortikoide i spolne streoide. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav se stimulira zbog smanjenja krvnog tlaka i vaskularnog otpora, uzrokujući trostruko povećanje razine aldosterona u prvom tromjesečju i desetorostruko povećanje u trećem tromjesečju. Aktivnost renina je povećana 3 do 4 puta, a razine angiotenzina II su povećane 2 do 4 puta u odnosu na referentne vrijednosti žene koja nije trudna. Tijekom trudnoće dolazi do povećanja serumskih razina deoksikorikosterona, globulina koji veže kortikosteroide (CBG - *corticosteroid-binding globulin*), adenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. Ukupne razine kortizola su na kraju trudnoće 3 puta veće od vrijednosti kortizola u žena koje nisu trudne. Te promjene se klinički manifestiraju strijama, porastom krvnog tlaka ili oslabljenom tolerancijom glukoze (12).

Hipofiza se povećava u trudnoći i to uglavnom zbog proliferacije stanica koje proizvode prolaktin u prednjem režnju. Povećanje prolaktina najvjerojatnije nastaje zbog povećanja serumskih koncentracija estradiola tijekom trudnoće. Razine folikulstimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) su nemjerljive zbog negativnih povratnih informacija povećanih razina estrogena, progesterona i inhibina. Hipofiza proizvodi manje hormona rasta, ali serumska razina hormona rasta je povećana zbog proizvodnje hormona rasta iz placente. Stražnji režanj hipofize proizvodi oksitocin. Razine oksitocina su povećane i dosežu vrhunac pri kraju trudnoće (13).

1.2.6. Metaboličke prilagodbe

Trudnoća je dijabetogeno stanje i prilagodba metabolizma glukoze omogućuje dotok glukoze fetusu za razvoj. Beta-stanice gušterače koje izlučuju inzulin su podvrgnute hiperplaziji, što rezultira povećanim lučenjem inzulina i inzulinskom osjetljivošću u ranoj trudnoći, praćenom progresijom inzulinske osjetljivosti. Majčina inzulinska rezistencija započinje u drugom tromjesečju, a vrhunac dostiže u trećem tromjesečju. To je rezultat povećanog izlučivanja dijabetogenih hormona: kortizola, prolaktina i progestrona. Ako je trudničina endokrina funkcija gušterače narušena i ona ne može prevladati inzulinsku rezistenciju, razvija se gestacijski dijabetes (14).

U trudnoći dolazi do porasta koncentracije ukupnog serumskog kolesterola i triglicerida. Povećane razine triglicerida su posljedica povećane sinteze u jetri i smanjene aktivnosti lipoprotein lipaze. Razine lipoprotein niske gustoće (LDL - *low-density lipoprotein*) kolestrola su povećane za 50% na kraju trudnoće. Razine lipoproteina visoke gustoće se povećavaju u prvoj polovici trudnoće i padaju u trećem tromjesečju, ali koncentracije su 15% veće od koncentracija žena koje nisu trudne. Povećane razine triglicerida osiguravaju majčine potrebe za energijom dok se glukoza štedi za fetus. Povećani LDL kolesterol je važan za placentnu stereoidogenezu (15).

Aminokiseline se aktivno transportiraju kroz posteljicu kako bi se ispunile potrebe za razvoj fetusa. Katabolizam proteina je smanjen kako bi se zalihe masti koristile za energetski metabolizam (16).

1.2.7. Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje utječu na 50-90% trudnoća. Ovo može biti mehanizam prilagodbe, čiji je cilj prevencija trudnica od potencijalno teratogenih tvari jakog okusa. Točan mehanizam nastanka je nepoznat, ali bi hormoni povezani s trudnoćom kao što su humani korionski gonadotropin (hCG), estrogen i progesteron mogli biti uključeni u etiologiju. Razine hCG su najviše na kraju prvog tromjesečja kada trofoblast najaktivnije

proizvodi hCG, korelirajući sa simptomima mučnine. Tireoidni stimulirajući hormon (TSH), psihološki uzroci, imunološki faktori, genetska nepodudarnost i infekcija *Helicobacter pylori* su ostali predloženi etiološki čimbenici. Simptomi mučnine obično nestaju oko 20-og tjedna, ali 10-20% trudnica i dalje ima simptome nakon 20-og tjedna (17). Rast maternice uzrokuje mehaničke promjene u probavnom traktu. Tonus ezofagealnog sfinktera je smanjen i to predisponira simptome mučnine i povraćanja. Ove promjene su izraženije u žena koje već imaju gastrointestinalne probleme (18).

1.2.8. Razvoj posteljice

Posteljica je privremeni organ koji povezuje fetus sa stijenkom maternice tijekom trudnoće. Zrela posteljica je diskonkavnog oblika, prosječnog promjera 22 cm i težine otprilike 500 g. Njena glavna uloga je opskrba fetusa kisikom i hranjivim tvarima. Osim opskrbe hranjivim tvarima, posteljica ima ulogu toplinskog regulatora, uklanja otpadne tvari, proizvodi hormone i djeluje kao prepreka u borbi protiv infekcija (19).

1.3. Epigenetika

Epigenetika je znanost o nasljednim promjena genske ekspresije bez promjene u DNK slijedu. Sve stanice imaju istu DNK, ali se njihove vrste i funkcije razlikuju zbog razlika u ekspresiji gena. Epigenetske modifikacije utišavaju gene čija ekspresija nije potrebna, a aktiviraju gene koji su potrebni za diferencijaciju i funkciju stanica. Epigenetika je ključni čimbenik koji određuje rast i razvoj embrija (20). Najvažniji epigenetski mehanizmi su: DNK metilacija, modifikacije histona i djelovanje nekodirajućih RNK (*non-coding RNA*-ncRNA) (21).

DNK metilacija je najviše proučavana epigenetska modifikacija. To je kovalentna modifikacija DNK nastala dodavanjem metilne skupine na 5. ugljikov atom citozina, obično u kontekstu citozin-fosfo-gvanin (CpG) dinukleotida (22). Donor metilne skupine je S-adenozilmetionin (SAM). DNK metiltransferaze (DNMT) su enzimi koji kataliziraju DNK metilaciju. CpGi su najčešće promotorske regije te predstavljaju područja početka transkripcije. Promjene u statusu metilacije dovode do promjena transkripcijske aktivnosti. Hipermetilacija je normalni mehanizam koji se koristi prilikom trajnog utišavanja aktivnosti određenih gena kao što su geni na X kromosomu, geni u formi monoalela i onkogeni. Hipometilacija inače visokometiliranih CpG otoka ima za posljedicu pojačanu aktivnost gena koji su slabo aktivni ili neaktivni. Tijekom embrionalnog razvoja DNK metilacija prvenstveno služi za utišavanje genske aktivnosti (23).

DNK eukariota je pakirana u kromatin-strukturu koja kontrolira replikaciju, transkripciju i popravak DNK. Nukleosom je osnovna strukturna jedinica kromatina koja se

sastoji od 147 parova baza DNK omotanih oko oktamera jezgrinih histona (2 kopije H2A, H2B, H3 i H4). Postoji i histon H1 koji povezuje druge histone i DNK te sudjeluje u pakiranju kromatina u kromosom. Duljina spojne linije između 2 nukleosoma najčešće iznosi 10 parova baza DNK (24). Krajevi histona nazivaju se histonskim repovima i obično sadrže 15-38 aminokiselinskih ostataka. Oni se pružaju izvan globularne regije i na njima se događaju posttranslacijske modifikacije kao što su metilacija, acetilacija, fosforilacija, ubikvitinacija i deaminacija (25).

Metilacija histona je kovalentno vezanje metilne skupine na aminokiselinske ostatke arginina i lizina. Najčešći oblik metilacije histona je metilacija ε-amino grupe lizinskih ostataka i može dovesti do mono-, di- i tri-metiliranih stanja. Ove reakcije kataliziraju histon metiltransferaze (HMT). Iako se međusobno razlikuju po specifičnosti za histonske supstrate, sve HMT koriste S-adenozil-metionin (SAM) za donora metilne skupine i proizvode S-adenozil-homocistein (SAH) kao produkt. SAH je kompetitivni inhibitor SAM-a. Metilacija histona ne mijenja njihov naboj,već hidrofobni karakter. Demetilacija histona je uklanjanje metilnih skupina. Histon demetilaze su enzimi koji kataliziraju demetilaciju. Otkriće ovih enzima nam govori da je metilacija histona reverzibilan proces (26).

Acetilacija histona je reverzibilna histonska modifikacija pri kojoj se acetilna skupina prenosi s acetil-koenzima A (acetil-coA) na ε-amino skupinu lizinskog ostatka proizvodeći koenzim A (coA) kao produkt. Ova modifikacija neutralizira pozitivan naboj histona i smanjuje njihovo privlačenje s negativno nabijenim fosfatnim skupinama DNK. Time kondenzirani heterokromatin prelazi u nekondenzirani eukromatin, promotor postaje dostupniji transkripcijskim faktorima i transkripcija je omogućena. Ovu reakciju kataliziraju lizin acetiltransferaze (KAT), koje se obično nazivaju histon acetltransferaze (HAT). Histon deacetilaze (HDAC) su enzimi koji uklanjaju acetilne skupine s lizinskih ostataka. Iako su HAT uglavnom povezane s transkripcijskom aktivnošću, za pravilno reguliranu ekspresiju gena potrebna je aktivnost HAT-a i HDAC-a (26).

Više od 98% ljudskog genoma čine nekodirajuće sekvence. Nekodirajuće RNK su RNK molekule koje se ne prevode u protein. One uključuju tRNK (*transfer RNA*), rRNK (*ribosomal RNA*), lncRNK (*long non-coding RNA)* i Srnk (*small RNA*) kao miRNK (*microRNA*), snRNK (*small nuclear RNA*) i snoRNK (*small nucleoar RNA*) (27). Male RNK (miRNA) su jednolančane RNK molekule od 19 do 24 nukleotida, koje primarno djeluju tako da degradiraju mRNK ili inhibiraju translaciju mRNK u proteine. MiRNK mogu provoditi i transkripcijsko utišavanje metiliranjem CpG regija (28).

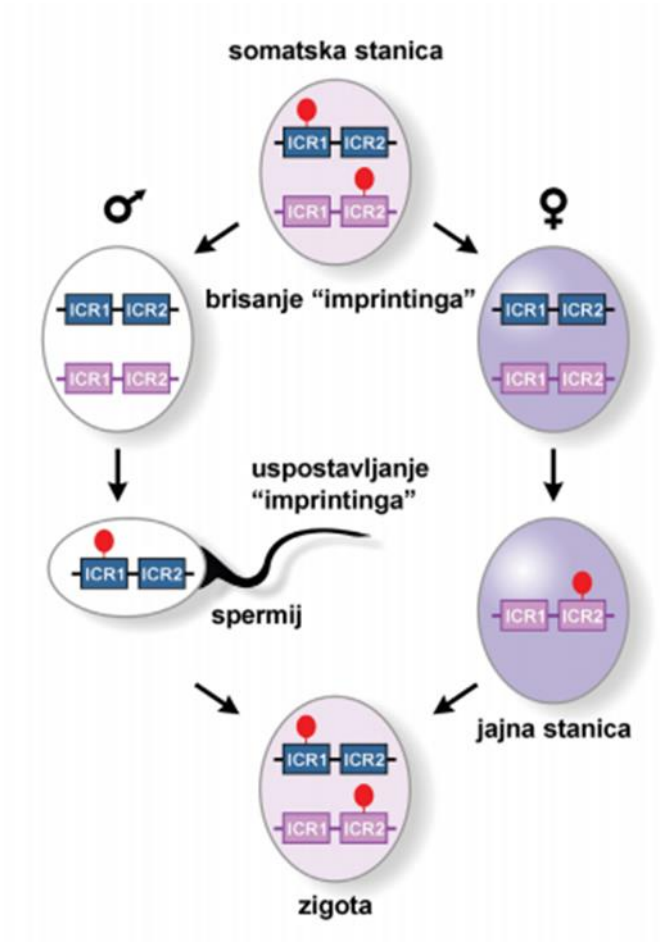
Duge nekodirajuće RNK (lncRNA) su RNK dulje od 200 nukleotida koji ne kodiraju proteinski produkt. One posreduju mnoge stanične procese, uključujući gensku ekspresiju, postranskripcijske modifikacije, utišavanje i inaktivaciju X kromosoma (29).

Epigenetske modifikacije su esencijalne za održavanje stanične sudbine, omogućujući istom genomu da programira različite stanične ishode. Epigenetska modulacija genske ekspresije je ključan mehanizam kojim stanice stabiliziraju svoj odgovor na okolišne čimbenike i hormonsku signalizaciju. Nije iznenađujuće da epigenetika ima bitan utjecaj na fetalni razvoj (30).

1.3.1. Genomski imprinting (utisnuti geni)

Genomski utisak je epigenetski proces koji rezultira monoalelnom ekspresijom gena ovisno o roditeljskom podrijetlu- neki geni su izraženi samo s alela naslijeđenog od majke, dok su ostali izraženi s alela naslijeđenog od oca. Osnovni princip genomskog utiska je DNK metilacija (20).

Roditeljski aleli su različito metilirani tijekom gametogeneze. Primordijalne zametne stanice (PGC - *primordial germ cells*) za vrijeme razvoja u spermije i jajne stanice prolaze demetilaciju- brisanje obrazaca genetskog utiska. Tijekom sazrijevanja gameta dolazi do *de novo* metilacije - uspostavljaju se različiti obrasci genomskog utiska ovisno o tome da li će se geni naslijediti od oca ili majke. Takvi geni nazivaju se utisnuti geni. Nakon oplodnje dolazi do ponovnog brisanja obrasca genetskog utiska i *de novo* metilacije u ranim fazama embrionalnog razvoja kada je određen spol djeteta. Utisnuti geni nisu podložni demetilaciji i njihova je metiliranost različita u žene i muškarca. Gen specifična metilacija nam omogućuje da odredimo da li je gen očev ili majčin (Slika 1). Metilacija također određuje i aktivnost gena. Metilirani geni su neaktivni (31).



Slika 1. Genomski utisak (20).

Iako čine 1% genoma čovjeka, utisnuti geni imaju ključnu ulogu u rastu i razvoju fetusa, kao i u postanatalnom ponašanju i metabolizmu. Utisnuti geni su također presudni za razvoj i funkciju placente (20). Tehnologijom prijenosa jezgre provedeni su eksperimenti na oplođenim jajnim stanicama miševa. Zigote koje se sastoje samo od majčina genoma (ginogenične zigote) pokazale su razvoj embrija, ali slab placentni razvoj. Zigote koje sadrže samo očev genom (androgenične zigote) pokazale su prekomjerni razvoj placente bez razvoja embrija. U oba slučaja razvoj embrija završava spontanim pobačajem. Rezultati eksperimentata su potvrdili da su za normalan razvoj embrija potrebni genomi oba roditelja (32).

Najistraživaniji utisnuti geni su Igf2 (*insulin-like growth factor 2* - inzulinu sličan faktor rasta 2) i H19 gen. H19 gen je smješten nizvodno od Igf2 gena. Igf2 gen je izražen s očevog alela, dok se H19 gen prepisuje (ali ne prevodi u protein) s majčinog alela. Igf2 gen se prevodi u prekursor hormona koji procesima dorade prelazi u Igf2 koji je osobito važan u placentnom i embrionalnom rastu. Svoj proliferacijski učinak ostvaruje vezanjem na Igf1-

receptor, dok vezanjem za Igf2-receptor dolazi do njegove razgradnje. Gen za Igf-2 receptor je također utisnut gen, izražen samo na majčinom kromosomu, ali smješten na drugom kromosomu od Igf2. Brojne nekodirajuće H19-mRNK pronađene u fetalnom tkivu uzrokuju razgradnju RNK ili potiskuju prevođenje u proteine (33).

DNK metilacija utječe na epigenetsku ekspresiju gena. Gen s metiliranim promotorom ne može biti izražen. H19 promotor je metiliran na očinskom kromosomu, inhibirajući transkripciju očinskog H19 (33). Tijekom razvoja Igf2 i H19 su izraženi u istim tkivima, što je dovelo do ideje o zajedničkim regulatornim elementima koji mehanički povezuju ove gene, na primjer pojačivači. Pojačivači su mali sljedovi DNK koji vežu transkripcijske faktore i povećavaju razinu transkripcije gena. Dva pojačivača su pronađena nizvodno od H19. Eksperimenti s ciljanom delecijom H19 pojačivača su pokazali da majčinski naslijeđena delecija pojačivača rezultira drastičnim sniženjem H19 te da delecija identičnog pojačivača na očinski naslijeđenom alelu rezultira smanjenjem Igf2. Ova delecija je pokazala da pojačivači djeluju na oba alela (34).

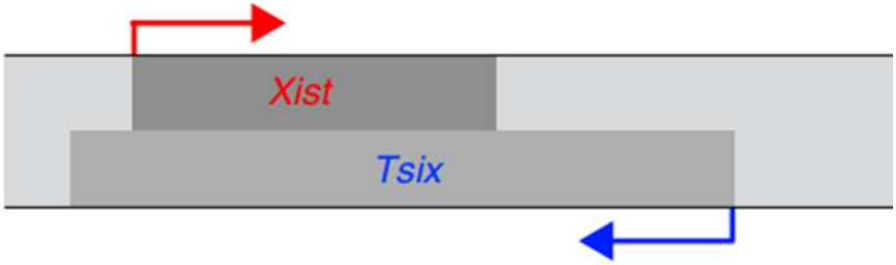
Utisak H19/Igf2 nakupine gena je važan u različitim vrstama karcinoma i sindromima koji uključuju poremećaje rasta. Prevelika razina Igf2 dovodi do koriokarcinoma, a smanjena razina uzrokuje intrauterini zastoj u rastu. Bolje razumijevanje bi moglo otkriti mehanizme i moguće liječenje (20).

1.3.2. Inaktivacija X kromosoma

Genom ženskog spola sadrži dva X kromosoma, a genom muškog spola sadrži jedan X i jedan Y kromosom. U žene je jedan X kromosom majčin, a drugi očev, dok je u muškarca Y kromosom naslijeđen od oca, a X kromosom od majke. Kako bi udio X-vezanih gena bio jednak u oba spola, razvio se mehanizam inaktivacije X kromosoma. Ovaj fenomen zove se „kompenzacija doze“. Kompenzacija doze se postiže utišavanjem gotovo svih gena X kromosoma. Inaktivni X kromosom tvori Barrovo tijelo vidljivo kao kondenzirana kromatinska struktura u jezgri (31). Inaktivacija X kromosoma je složen epigenetski proces koji se sastoji od 3 glavna koraka: inicijacije, širenja i održavanja (35).

X inaktivacijski centar (XIC-*X-inactivation centre*) je potreban za početak inaktivacije X kromosoma (XCI-*X-chromosome inactivation*). To je lokus na X kromosomu koji će biti inaktiviran. Ključni element unutar XIC-a je gen XIST koji kodira dugu nekodirajuću RNK (lncRNA) Xist (*X inactive-specific transcript* - X-inaktivni specifični transkript). Xist RNK oblaže budući inaktivni kromosom te predstavlja signal za širenje inaktivacije duž kromosoma koji potiče kromatinske promjene. Xist ekspresija je pod kontrolom duge nekodirajuće antisense RNK Tsix čiji se gen nalazi u XIC-u (35). TSIX se preklapa s XIST genom, ali se

transkripira u antisense smjeru u odnosu na XIST gen te se proteže preko XIST-ove promotorske regije (Slika 2). Na taj način Tsix djeluje kao negativni regulator Xist-a tako da sprječava transkripciju s XIST gena ili destabiliza Xist transkript. Sudbinu X kromosoma po pitanju aktivnosti određuju količine Xist-a i Tsix-a. X kromosom koji će ostati aktivan karakterizira povećana količina Tsix-a. Budući inaktivni kromosom imat će povećanu količinu Xist-a (37).



Slika 2. Transkripcija Xist-a i Tsix-a na X kromosomu (36).

Mehanizam kojim se Xist RNK širi duž kromosoma je nejasan. Mikroskopija je pokazala da stanice sadrže manje Xist RNK nego što se očekivalo. Nova istraživanja su identificirala proteine koji izravno ili neizravno olakšavaju utišavanje gena (35). Na primjer, histon deacetilaza HDAC3 je potrebna za utišavanje. Proteini EED iz grupe PRC2 (*polycomb repressive complex 2*) posreduju trimetilaciju histona H3 na poziciji 27 lizina (H3K27me3). Proteini Ring 1A/B su odgovori za ubikvitinaciju H2A (H2AK119ub) (37).

Za održavanje inaktivacije bitna je DNK metilacija X-vezanih gena. H3K27me3 predstavlja znak za regrutiranje faktora potrebnih za stvaranje stabilnog heterokromatina. Održavanje inaktivacije X kromosoma je također osigurano histonskim modifikacijama koje su dodane tijekom ranog razvoja. Kasniji događaji uključuju zamjenu histona H2A s represivnim makrohistonom H2A. Različiti geni postaju utišani u različito vrijeme u skladu s epigenetskim promjenama. Održavanje inaktivacije X kromosoma zahtijeva sinergiju Xist RNK, histonskih modifikacija i DNK metilacije (35).

1.3.3. Utjecaj *in utero* oksidativnog stresa na epigenetske obrasce

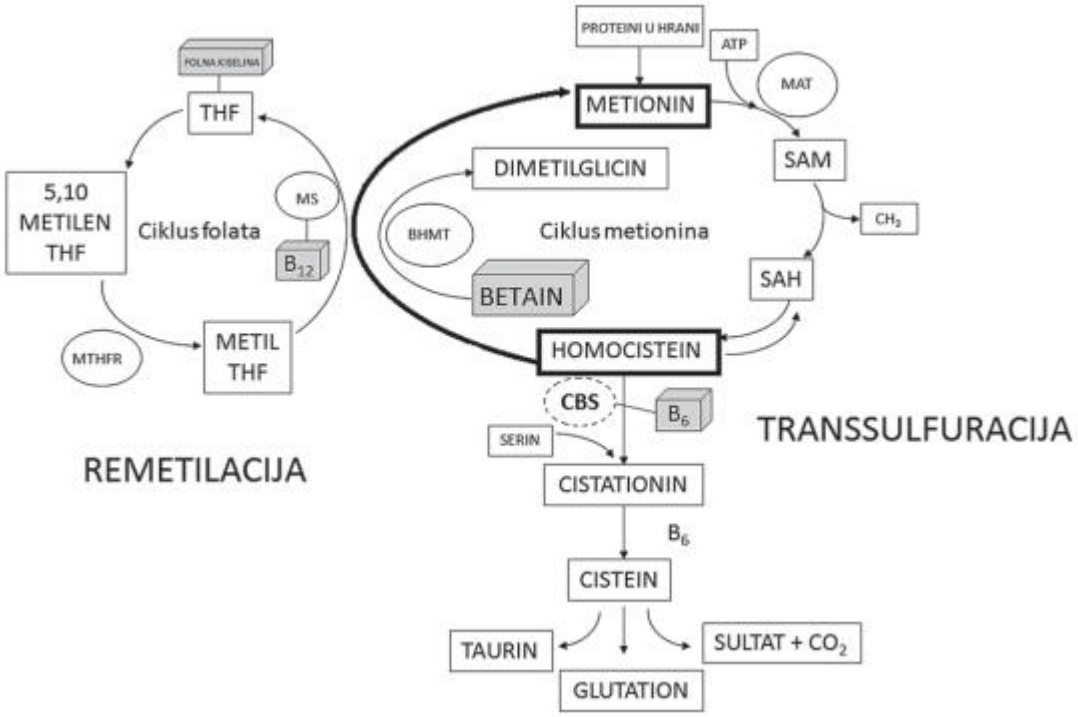
Eksperimentalna istraživanja su navela znanstvenike na postulat o hipotezama razvojnog porijekla zdravlja i bolesti (DOHaD - *developmental origins of health and disease*). Poznato je da intrauterini okoliš može utjecati na razvoj nezaraznih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom u odrasloj dobi (38). Ova saznanja dovela su do hipoteze da tijekom fetalnog razvoja dolazi do programiranja zbog prilagodbe na okolišne podražaje u organima i sustavima koje može povećati rizik za razvoj

bolesti kasnije u životu. Iako stanični i molekularni mehanizmi uključeni u ove promjene nisu dobro razumljivi, eksperimentalna istraživanja predlažu da su epigenetska procesi uključeni u DOHaD. Dijete može naslijediti epigenetske oznake od svojih roditelja i te oznake mogu biti promijenjene tijekom intrauterinog života (reprogramiranje) omogućujući djetetu da se prilagodi okolišnim čimbenicima (39). Snažan kandidat za modulatora epigenetskih oznaka mogao bi biti oksidativni stres (40).

Oksidativni stres je poremećaj ravnoteže prooksidansa (reaktivnih kisikovih vrsta-ROS (*Reactive Oxygen Species*)) i antioksidansa (vitamina E, vitamina C i antioksidacijskih enzima) u korist prooksidansa. Do poremećaja ravnoteže dolazi ukoliko je pojačano stvaranje radikala ili smanjena antioksidativna zaštita. U stanju oksidativnog stresa dolazi do porasta ROS-a i oštećenja DNK, proteina i lipida stanične membrane (41). Normalne trudnoće pokazuju blago povećanje razina biomarkera oksidativnog stresa, kao što su 8-izoprostani. Istodobno dolazi do smanjenja razina antioksidansa u serumu. Značajan porast proizvodnje ROS-a se događa oko 12-og tjedna trudnoće zbog razvoja posteljice i povećanja fetalnog aerobnog metabolizma (42). Prisutnost ROS-a može izravno i neizravno utjecati na metilaciju DNK i histona, rezultirajući trajnim transkripcijskim promjenama (40).

Izravno, hidroksilni radikal ($OH^{\cdot}$) može reagirati s gvaninom tvoreći 8-hidroski-gvanozin (8-OHdG)-modificiranu bazu koja može utjecati na interakciju DNK s transkripcijskim faktorima. 8-OHdG u CpG dinukleotidima inhibira metilaciju susjednih citozina kataliziranu DNK metiltransferazom (DNMT). Prisutnost 8-OHdG-a u DNK može smanjiti aktivnost DNMT, vodeći do promjena u obrascima metilacije (43).

Oksidativni stres može indirektno proizvesti globalne epigenetske promjene deregulacijom metaboličkih putova koji su uključeni u održavanje kofaktora potrebnih za uspostavljanje obrazaca DNK metilacije (40). Primarni kofaktor u procesu metilacije je S-adenozilmetionin (SAM), koji je glavni donor metilne grupe. SAM se sintetizira u metioninskom ciklusu i njegova dostupnost ovisi o staničnom metabolizmu i redoks stanju. Homocisteinski supstrat u SAM sintetskom putu je posrednik u sintezi glutationa (GSH)-antioksidansa proizvedenog u transsulfuracijskom putu (Slika 3). Proizvodnja GSH je povećana u odgovoru na višak ROS-a. Ovo povećanje može smanjiti dostupnost homocisteina za metioninski ciklus. Posljedično, razine SAM-a su smanjene i dolazi do smanjenja DNK metilacije (44).



Slika 3. Sinteza metionina i glutationa. ATP-adenozin trifosfat, MAT-S-metionin adenozil transferaza, SAH-S-adenozil homocistein, CBS-cistation β-sintaza, BHMT-betain-homocistein metiltransferaza, MS-metionin sintaza, THF-5,10 metilentetrahidrofolat, MTHFR-5,10 metilentetrahidrofolat reduktaza (45).

Oksidativni stres može oslabiti ekspresiju i aktivnost S-metionin adenoziltransferaze (MAT), pogotovo izoenzima MAT I/III. Ovaj enzim katalizira posljednju reakciju u sintezi SAM-a i smanjenje njegove aktivnosti dovodi do smanjenog kapaciteta proizvodnje SAM-a (46).

1.3.4. Utjecaj prenatalnog majčinog stresa na epigenetiku

Promjene okoliša maternice mogu inducirati dugotrajne posljedice na potomstvo u kasnijoj životnoj dobi. Prenatalni majčin stres može štetno utjecati na različite razvojne ishode u potomaka tijekom djetinjstva koji traju u odrasloj dobi. Epigenetika se smatra jednim od najvažnijih mehanizama uključenih u dugoročne učinke izloženosti prenatalnom stresu (47). Prenatalni period je osjetljivo razdoblje za fetalni razvoj kod ljudi. Izloženost fetusa majčinim glukokortikoidima, poput kortizola, kao rezultat prenatalnog stresa tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom za neurološke i kardiometaboličke bolesti kod izloženih potomaka. Najnovija klinička ispitivanja su pokazala da je prenatalni stres povezan s povećanim rizikom

za prijevremeni porođaj, smanjenje porođajne težine, manji opseg glave, pretilost, dijabetes tip 1, autizam, shizofreniju i oslabljeni kognitivni razvoj (48).

Već u 11-om tjednu trudnoće, dolazi do promjena u aktivnosti majčine hipotalamo-pituitarno-adrenalne (HPA) osi koje dovode do povećane proizvodnje majčinog kortizola. Razina kortizola nastavlja i dalje rasti dosežući gotovo tri puta veće razine u trećem tromjesečju, nego u žena koje nisu trudne (49). Tijekom trudnoće posteljica otpušta kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH - *corticotropin-releasing hormone*) u majčin krvotok. Iako kortizol negativno regulira izlučivanje hipotalamičnog CRH-a, porast majčinog kortizola potiče oslobađanje CRH-a iz placente, koji nadalje povećava razinu majčinog kortizola tijekom trudnoće (50). Ovo povećanje razine majčinih glukokortikoida je potrebno za normalnu organogenezu. Primjena sintetskih glukokortikoida značajno smanjuje morbiditet i mortalitet u djece rođene prije 34-og tjedna trudnoće ubrzavanjem sazrijevanja pluća (51).

Međutim, pretjerano izlaganje fetusa majčinim glukokortikoidima posreduje utjecaju prenatalnog stresa na dugotrajne zdravstvene ishode. Fetus je zaštićen od visokih razina majčinog kortizola preko primarne barijere koju čini posteljica. Enzim 11 β-hidroksisteroid dehidrogenaza tip 2 (HSD11B2) je izražen unutar posteljice. HSD11B2 katalizira pretvorbu aktivnog kortizola u inaktivni kortizon i na taj način štiti fetus od prekomjerne izloženosti kortizolu. Posljedično, fetalne razine kortizola su 10 do 13 puta niže od onih u majčinoj cirkulaciji (52, 53).

Majčin stres tijekom trudnoće može dovesti do promjena u ekspresiji placentne HSD11B2. Akutna izloženost kortizolu povećava ekspresiju HSD11B2 za zaštitu fetusa, ali kronična izloženost smanjuje njenu ekspresiji, što rezultira prekomjernom izloženošću fetusa majčinim glukokortikoidima. Ovo je popraćeno smanjenjem fetalne težine pri rođenju, smanjenjem razina ACTH i atrofijom nadbubrežnih žlijezda (54).

Iako precizni mehanizmi koji posreduju promjene u ekspresiji HSD11B2 ostaju nejasni, vjeruje se da epigenetika igra presudnu ulogu. Hipermetilacija promotora HSD11B2 uzrokuje smanjenje ekspresije HSD11B2. Novorođenčad sa smanjenim rastom je pokazala značajno povećanje metilacije HSD11B2 u odnosu na kontrolnu skupinu. Razina metilacije HSD11B2 je povećana kod djece s neurobihevioralnim teškoćama (problemi pamćenja, poremećaji spavanja, poremećaji svijesti–dezorijentacija, smetenost i psihičke promjene). Moguće je da bi epigenetski status HSD11B2 mogao biti koristan prediktor za nepovoljne ishode (53).

1.3.5. Utjecaj prehrane na epigenetiku

Majčina prehrana igra ključnu ulogu u rastu i razvoju fetusa. Trudnoća je povezana s povećanim prehrambenim potrebama zbog fizioloških promjena majke i metaboličkih potreba fetusa (55). Hipoteza o razvojnom podrijetlu zdravlja i bolesti predlaže da je rani razvoj osjetljiv na neadekvatnu prehranu, što dovodi do trajnih promjena koje mogu utjecati na zdravlje pojedinca u odrasloj dobi i rizik od bolesti (38). Eksperimentalna istraživanja su pokazala da prenatalna prehrana može promijeniti metabolički fenotip potomaka, što povećava rizika za pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Smatra se da epigenetski mehanizmi igraju važnu ulogu u ovim procesima (55).

1.3.5.1. Hranjive tvari uključene u metioninski ciklus

DNK metilacija ovisi o metioninskom ciklusu. Aktivnost enzima tog ciklusa ovisi o mikronutrijentima koji se dobivaju kroz prehranu. Metionin se pretvara u S-adenozilmetionin (SAM) djelovanjem S-metionin adenoziltransferaze (MAT). Metil-tetrahidrofolat djeluje kao donor metilne skupine i prekursor za pretvorbu homocisteina u metionin. Različite hranjive tvari uključene u metioninski ciklus, poput folata, vitamina B_2, vitamina B_6, vitamina B_{12}, kolina i metionina, imaju važnu ulogu u metilaciji DNK kroz utjecaj na razinu SAM-a (Slika 3) (56). Metioninski ciklus ima značajan utjecaj na razvoj bolesti. Smanjena aktivnost enzima metioninskog ciklusa dovodi do promijenjenih obrazaca DNK metilacije i povećanja plazmatske koncentracije homocisteina- toksičnog derivata koji uzrokuje oštećenja krvnih žila (57).

Smanjeni unos folata, metionina i vitamina B skupine uzrokuje inzulinsku rezistenciju, povišen krvni tlak i promijene metilacije gena uključenih u renin-angiotenzin sustav i homeostazu fosfolipida. Nedostatak folata i B_{12} tijekom trudnoće i dojenja rezultira smanjenom porođajnom težinom, povećanjem centralne adipoznosti, steatozom jetre i hipertrofijom miokarda potomaka. Temeljni molekularni mehanizmi povezani su sa smanjenom ekspresijom i aktivnošću SIRT1 (deacetilaza) i PRMT1 (protein arginin N-metiltransferaza 1) i posljedičnom hiperacetilacijom i hipometilacijom PGC-1α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) (58). PGC-1α je koaktivator PPAR- γ-a (peroksisom-proliferator aktivirani receptor gama) koji ima ulogu u β-oksidaciji masnih kiselina i pridonosi osjetljivosti stanica na inzulin (59).

Majčin prehrambeni unos vitamina B_2 pozitivno korelira s ZAC1 metilacijskim statusom. Gubitak metilacije ZAC1 gena je povezan s usporenim rastom i razvojem šećerne bolesti u prvim tjednima života pa bi B_2 mogao imati preventivnu ulogu (60).

Iznenađujuće, deficit kolina rezultira povećanjem razine globalne metilacije u potomaka. To je rezultat hipometilacije DNMT1 gena, što dovodi do prekomjerne ekspresije ovog gena i povećanja razine DNK metilacije (60). Kolin igra važnu ulogu razvoju mozga fetusa i smanjeni unos kolina tijekom trudnoće mijenja epigenom fetalnog mozga i uzrokuje doživotne promjene u pamćenju (61).

1.3.5.2. Utjecaj pothranjenosti

Prehrambena neravnoteža uzrokuje trajne fiziološke promjene. Majčina pothranjenost tijekom rane trudnoće uzrokuje smanjenu porođajnu težinu, povećani rizik za koronarne bolesti, hipertenziju, šećernu bolest tipa 2 i pretilost u odrasloj dobi (60).

Pothranjenost majke u perikoncepcijskom razdoblju (razdoblju neposredno prije začeća i odmah nakon začeća) uzrokovala je smanjenje metilacije Igf2-a, dok pothranjenost u kasnom razdoblju trudnoće (barem 10 tjedana prije porođaja) nije utjecala na DNK metilaciju Igf2-a. Bez obzira na razlike u DNK metilaciji, potomci majki izloženih glađu u perikoncepcijskom razdoblju imali su normalnu porođajnu težinu. Potomci majki koje su bile izložene glađu u kasnom razdoblju trudnoće imali su manju porođajnu težinu (62).

Majčin smanjen unos ugljikohidrata uzrokuje povećanu razinu DNK metilacije RXRα (*retinoid X receptor alpha* - retinoidni X receptor alfa) gena. RXRα je ligand PPAR-a i njegova povećana DNK metilacija je marker pretilosti u odrasloj dobi (63).

Metabolizam aminokiselina, poput glicina, histidina, metionina i serina, igra ključnu ulogu u opskrbi metil donora za sintezu DNK i proteina. Majčina prehrana sa smanjenim udjelom proteina je povezana sa smanjenjem fetalnog rasta i razvojem pretilosti, šećerne bolesti i hipertenzije u potomaka (58).

Nedostatak proteina u majčinoj prehrani uzrokuje smanjenje razine DNK metilacije promotora AT1b-a (angiotenzin II receptor podtip 1b). To uzrokuje porast ekspresije AT1b mRNK i proteina u nadbubrežnoj žlijezdi. Povećanje AT1b ekspresije uzrokuje hipertenziju potomaka. Hipertenzija može biti spriječena primjenom inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili antagonista angiotenzinskih receptora. Ovo znači da renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) ima bitnu ulogu u patogenezi hipertenzije (64).

1.3.5.3. Utjecaj preuhranjenosti

Preuhranjenost majke također je povezana s drugim metaboličkim bolestima, poput hipertenzije, hiperlipidemije, inzulinske rezistencije i šećerne bolesti u potomaka (58). Majčina prehrana s visokim udjelom masti uzrokuje smanjenje ekspresije SIRT1-a (sirtuin 1). SIRT1 ima ključnu ulogu u regulaciji lučenja inzulina stimuliranog glukozom, povećanju

tolerancije na glukozu i povećanju inzulinske osjetljivosti. Smanjenje njegove ekspresije dovodi do predispozicije za inzulinsku rezistenciju i razvoj šećerne bolesti potomaka (65, 66).

1.3.5.4. Utjecaj alkohola

Postoji izravna poveznica između izloženosti etanolu i promjena u DNK metilaciji. Prekomjerni unos alkohola smanjuje bioraspoloživost folata. Alkohol smanjuje aktivnost metionin sintaze i posljedično razine metionina i SAM-a su niske. Iz navedenih podataka zaključujemo da konzumiranje etanola u trudnoći uzrokuje globalnu hipometilaciju fetalne DNK (58).

1.4. Prehrana trudnica

Nutrijenti su sastojci hrane koji imaju specifične metaboličke učinke. S obzirom na količinu u kojoj ih unosimo u tijelo, dijele se na makronutrijente i mikronutrijente (67).

Makronutrijenti su hranjive tvari koje se u organizam unose u velikim količinama. U makronutrijente pripadaju: ugljikohidrati, bjelančevine i masti. Prema preporukama Instituta za medicinu u Washingtonu, ugljikohidrati trebaju osigurati 45-65%, bjelančevine 10-35%, a masti 20-35% ukupne dnevne energije. Oni svojom razgradnjom osiguravaju energiju i esencijalne nutrijente potrebne organizmu (67).

Mikronutrijenti su hranjive tvari koje se u organizam unose u vrlo malim količinama. Iako su potrebni u malim količinama, njihove uloge nisu manje bitne. Ulogom kofaktora, koenzima, antioksidansa i strukturnih sastavnica, oni osiguravaju da se reakcije u tijelu odvijaju na pravilan način. Mikronutrijenti se dijele na vitamine i minerale (67).

1.4.1. Dnevne potrebe za hranjivim tvarima u trudnoći

Pravilna prehrana je važan dio zdravog života, a osobito je važna prije začeća i tijekom trudnoće. Prehrana majke ima posljedice za zdravlje djeteta tijekom cijelog njegovog života. Budući da se tijekom trudnoće stanice ubrzano dijele, adekvatna prehrana je bitna za rast i razvoj fetusa. Osima za rast fetusa, prehrana je bitna i za trudnicu. Kod trudnica dobrog nutritivnog statusa rjeđe se javlja anemija, opća slabost i druge tegobe svojstvene trudnoći (68).

Iako je uvriježena izreka da trudnica jede za dvoje, to je pogrešno. Unos kalorija bi se tijekom trudnoće trebao povećati za približno 300 kcal/dan. Ova vrijednost je izvedena iz procjene da je oko 80 000 kcal potrebno u trudnoći. Međutim, energetske potrebe u prvom tromjesečju su iste kao i prije začeća. U drugom tromjesečju energetske potrebe narastu za 340 kcal/dan, a u trećem tromjesečju se povećaju za 452 kcal/dan. Energetske potrebe se znatno razlikuju ovisno o ženinoj dobi, težini i tjelesnoj aktivnosti pa dnevni unos kalorija treba biti individualan (69).

1.4.2. Porast tjelesne mase u trudnoći

Najvidljivija promjena tijela trudnice je porast tjelesne mase. Najveći dio porasta tjelesne mase se odnosi na: zalihe masnog tkiva, povećanje volumena krvi, povećanje tkiva maternice, amnionsku tekućinu, razvoj posteljice i povećanje dojki. Novorođenče u prosjeku ima 3,4 kg (Tablica 1) (68).

Tablica 1. Raspodjela porasta tjelesne mase tijekom trudnoće (68).

Približna raspodjela porasta tjelesne mase tijekom trudnoće	
Fetus	3,4-3,8 kg
Zalihe masnog tkiva i bjelančevina	3,4 kg
Povećanje volumena krvi	1,8 kg
Povećanje tkiva maternice	0,9 kg
Amnionska tekućina	0,8 kg
Posteljica i pupkovina	0,7 kg
Povećanje dojki	0,5 kg

Uhranjenost trudnice prije začeća i tijekom trudnoće utječe na rast i razvoj fetusa. Indeks tjelesne mase (BMI - *Body Mass Index*) je pokazatelj stupnja uhranjenosti. Izračunava se tako da tjelesnu masu u kilogramima podijelimo s kvadratom visine u metrima (70). Pothranjene trudnice imaju veći rizik od prijevremenih porođaja, rođenje novorođenčeta niske porođajne mase i smrti novorođenčeta. Međutim, ni pretjerana tjelesna masa nije poželjna. Pretilost povećava rizik od preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, hipertenzije, makrosomije (masa novorođenčeta pri porodu veća od 4000 g) i potrebe za carskim rezom (71).

Preporuka je da se povećanje tjelesne mase u trudnoći bazira na osnovi indeksa tjelesne mase majke prije trudnoće (Tablica 2). Što je BMI manji, to je preporučeni porast tjelesne mase veći (72). Svim ženama koje nemaju normalnu tjelesnu masu, a planiraju trudnoću, savjetuje se postizanje normalne tjelesne mase prije začeća kako bi se smanjio rizik od komplikacija i bolesti (71).

Tablica 2. Prikaz poželjnog porasta tjelesne mase u trudnoći (72).

BMI prije trudnoće (kg/m²)	Preporučeni porast tjelesne mase u trudnoći	Stopa porasta tjelesne mase u drugom i trećem tromjesečju
<18,5-pothranjenost	12,5-18 kg	0,5 kg/tjedan
18,5-24,9-normalna tjelesna masa	11,5-16 kg	0,4 kg/tjedan
25-29,9-prekomjerna tjelesna masa	7-11,5 kg	0,3 kg/tjedan
≥30-pretilost	7-9 kg	0,2 kg/tjedan

1.4.3. Ugljikohidrati

Ugljikohidrati su glavni izvor energije tijelu, i što je najvažnije mozgu. Oni štite bjelančevine od razgradnje jer u prisutnosti dovoljne količine omogućuju da se bjelančevine maksimalno iskorištavaju za izgradnju tkiva, a minimalno kao izvor energije. Jedan gram ugljikohidrata ima energetsku vrijednost 4 kcal (67).

Ugljikohidrati se dijele u 3 skupine: monosaharide, oligosaharide i polisaharide. Monosaharidi su jednostavni šećeri sastavljeni od jedne molekule ugljikohidrata. Najpoznatiji monosaharidi su glukoza i fruktoza (voćni šećer). Glukoza je glavni monosaharid u krvi čija se koncentracija mora kretati unutar raspona 3,5-5,5 mmol/L kako bi se svim tkivima osigurao dovoljan izvor energije. Oligosaharidi su sastavljeni od 2 do 10 jedinica monosaharida. Napoznatiji disaharidi (sastavljeni od 2 monosaharida) su laktoza (mliječni šećer) i saharoza (stolni šećer). Polisaharidi su složeni ugljikohidrati sastavljeni od velikog broja monosaharida. Njihova najčešća gradivna jedinica je glukoza. Najpoznatiji polisaharidi su: škrob, glikogen i celuloza. Škrob predstavlja biljni, a glikogen životinjski rezervni ugljikohidrat. Celuloza je poznato prehrambeno vlakno koje poboljšava peristaltiku crijeva, snizuje LDL- kolesterol i regulira tjelesnu masu (67).

Preporučeni dnevni unos ugljikohidrata (RDI - *Recommended Daily Intake*) raste u trudnoći s 130 g na 175 g dnevno. Kod većine trudnica unos ugljikohidrata je adekvatan. Adekvatan unos ugljikohidrata je važan jer je glukoza glavni izvor energije za rast fetusa (71). Važno je da trudnica uzima ugljikohidrate niskog glikemijskog indeksa (GI), koji se nalaze u cjelovitim žitaricama, voću i povrću. Ugljikohidrati također mogu biti u obliku dodanih šećera kao što su stolni šećer, med, zaslađeni sokovi i slatkiši. Sve žene, uključujući trudnice, trebale bi ograničiti unos ovih šećera jer osiguravaju kratkotrajni izvor energije (72). U prehranu je

potrebno uključiti što više vlakana kako bi se smanjio rizik od konstipacije. Preporuka je unijeti 28 g vlakana dnevno (71).

1.4.4. Bjelančevine

Bjelančevine (proteini) su makronutrijenti koji izgrađuju tjelesna tkiva, sudjeluju u proizvodnji hormona i enzima, pomažu u regulaciji acidobazne ravnoteže tjelesnih tekućina, sudjeluju u prijenosu lipida kroz krv, osiguravaju imunitet (imunoglobulini i protutijela) i služe kao izvor energije (73).

Gradivne jedinice bjelančevina su aminokiseline. S obzirom na to može li ih tijelo samostalno sintetizirati, dijele se na esencijalne i neesencijalne aminokiseline. Esencijalne aminokiseline tijelo ne može samostalno proizvesti pa se trebaju unositi prehranom. Neesencijalne aminokiseline su one koje tijelo može sintetizirati (74). Namirnice životinjskog podrijetla (meso, jaja, riba, mlijeko i njihovi proizvodi) sadrže sve esencijalne aminokiseline pa se smatraju punovrijednim bjelančevinama. Namirnice biljnog podrijetla (grah, grašak, leća, mahuna, slanutak, soja) ne sadrže sve esencijalne aminokiseline pa nisu punovrijedne bjelančevine. Vegeterijancima treba preporučiti kombiniranje što više biljnih namirnica kako bi se osigurao unos svih esencijalnih aminokiselina (67).

Adekvatan unos bjelančevina tijekom trudnoće je važan jer plod za rast i razvoj treba aminokiseline. Preporučeni dnevni unos za bjelančevine tijekom trudnoće je 1,1 g/kg tjelesne mase ili 71 g proteina dnevno, što je porast u odnosu na 0,8 g/kg potrebnih bjelančevina za žene koje nisu trudne. Trudnice trebaju otprilike 25 g proteina više od žena koje nisu trudne. Najveće potrebe za bjelančevinama su pred kraj trudnoće. Bez obzira na povećane potrebe, većina trudnica unosi dovoljnu ili povećanu količinu bjelančevina kroz prehranu (71,72).

1.4.5. Masti

Masti su važan izvor energije, osiguravaju esencijalne masne kiseline, omogućuju apsorpciju vitamina topivih u mastima, sastavni su dio hormona, staničnih struktura i lipoproteina. Masno tkivo služi kao toplinski izolator i pruža mehaničku zaštitu tjelesnim organima. Jedan gram masti ima energetsku vrijednost 9 kcal (67).

Masti su po kemijskom sastavu triglieridi-esteri glicerola i dugolančanih masnih kiselina (75). Prema zasićenosti veza ugljika s drugim atomima, masne kiseline se dijele na zasićene, jednostruko nezasićene i višestruko nezasićene masne kiseline. Zasićene masne kiseline ne sadržavaju dvostruke veze. Izvor zasićenih masnih kiselina je uglavnom hrana životinjskog podrijetla. Jednostruko nezasićene masne kiseline imaju jednu dvostruku vezu. Najpoznatiji primjer je oleinska kiselina prisutna u maslinovom ulju. Višestruko nezasićene

masne kiseline sadrže dvije ili više dvostrukih veza. Najpoznatiji predstavnici skupine su linolna i linolenska kiselina (67).

Ljudima je nužan unos dvije esencijalne nezasićene masne kiseline- linolenske (omega-3 masna kiselina) i linolne (omega-6 masne kiseline) jer ih organizam ne može sintetizirati. Omega-3 masne kiseline su bitne za kardiovaskularno zdravlje i sniženje razine triglicerida. *Trans* masne kiseline su nezasićene masne kiseline nastale proizvodnjom čvrstih masti iz tekućih biljnih ulja. Izuzetno su štetne za zdravlje pa ih treba izbjegavati (75).

Trudnoća ne zahtijeva povećan unos masti. Važno je paziti da unesene masti zadovolje potrebu za esencijalnim masnim kiselinama (71). Omega-3 masne kiseline su ključne za razvoj mozga te su povezane s poboljšanim vidom u novorođenčadi i boljim kardiovaskularnim životom u odrasloj dobi. Glavni izvor omega-3 masnih kiselina je riba. Živa, prisutna kao onečišćenje u ribi, uzrokuje poremećaj pamćenja, učenja i ponašanja. Idealno bi bilo kad bi trudnice konzumirale ribe koje imaju malu količinu žive i veliku količinu omega-3 masnih kiselina kao što su losos, sardine i inćuni. Ribe s visokom količinom žive poput morskog psa, sabljarki i skuše treba izbjegavati (69).

1.4.6. Vitamini

Vitamini su organske tvari potrebne u malim količinama za normalno funkcioniranje organizma. Oni se ne mogu sintetizirati u dovoljnim količinama u organizmu pa ih treba unositi hranom. Svaki vitamin ima različite uloge, a nedostatak pojedinog vitamina uzrokuje specifično oboljenje. Danas je poznato 13 vitamina, a prema topljivosti dijele se na vitamine topljive u mastima (vitamini A, D, E i K) i vitamine topljive u vodi (vitamini B skupine i vitamin C) (76). Vitamini B skupine uključuju 8 vitamina: tiamin (vitamin B_1), riboflavin (vitamin B_2), niacin (vitamin B_3), pantotensku kiselinu (vitamin B_5), biotin (vitamin B_7), kolin (vitamin B_8), folnu kiselinu (vitamin B_9) i cijanokobalamin (vitamin B_{12}) (77). Za vrijeme trudnoće potreba za vitaminima je povećana (Tablica 3) (69).

Tablica 3. Prikaz preporučenih dnevnih količina vitamina prije trudnoće i u trudnoći (69).

Naziv vitamina	Preporučena dnevna količina prije trudnoće	Preporučena dnevna količina u trudnoći
Vitamin A	700 μg	770 μg
Vitamin D	5 μg	15 μg
Vitamin E	15 mg	15 mg
Vitamin K	90 μg	90 μg
Vitamin C	75 mg	85 mg
Vitamin B_1	1,1 mg	1,4 mg
Vitamin B_2	1,1 mg	1,1 mg
Vitamin B_3	14 mg	18 mg
Vitamin B_6	1,3 mg	1,9 mg
Vitamin B_8	425 mg	450 mg
Vitamin B_9	400 μg	600 μg
Vitamin B_{12}	2,4 μg	2,6 μg

1.4.6.1.Vitamin A

Vitamin A je vitamin topljiv u mastima koji se dobiva iz retinoida ili provitamina karotenoida. Retinoidi se dobivaju iz namirnica životinjskog podrijetla, uključujući jaja, mliječne proizvode, jetru i ulje riblje jetre. Beta- karoteni se nalaze u žutom i tamnozelenom povrću poput kelja i mrkve. Fiziološke funkcije vitamina A uključuju: vid, rast, imunološku funkciju i antioksidacijsko djelovanje (76).

Hipovitaminoza A uzrokuje noćno sljepilo. Nedostatak vitamina A tijekom trudnoće uzrokuje zaostajanje u rastu i smrtnost novorođenčeta. Vitamin A ima ulogu u diferencijaciji astrocita iz pluripotentnih prekursora živčanih stanica. On pojačava acetilaciju histona oko STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*) veznog mjesta u gfap promotoru koji kodira astrocitni marker glija fibrilarni kiseli protein. Acetilacija histona korelira s pojačanom genskom aktivnošću. Faktor inhibicije leukemije (*LIF-leukemia inhibitory factor*) - član obitelji citokina interleukin-6 (IL-6) potiče diferencijaciju astrocita aktivirajući STAT3. Ovo je primjer kako različiti signalni putevi sinergistički djeluju na razvoj mozga (78). Međutim, prekomjerne doze retinola (>10 000 IU/dan ili 300 μg) su teratogene i povezane s povećanim rizikom za oštećenje usne i nepca, hidrocefalus i oštećenje srca. Beta-karoten nije povezan s toksičnim učinkom pa se preferira tijekom trudnoće. Dodaci vitamina A ne

preporučuju se u trudnoći zbog teratogenog učinka, posebno u razvijenim zemljama gdje je nedostatka vitamina A rijedak (72, 76).

1.4.6.2. Vitamin D

Vitamin D je vitamin topljiv u mastima poznat po svojoj ulozi u održavanju integriteta kostiju i homeostaze kalcija i fosfora. Uključen je u metabolizam glukoze, angiogenezu, imunološki odgovor i regulaciju transkripcije gena. Uglavnom se sintetizira u koži nakon izlaganja ultraljubičastom zračenju. Nakon sinteze vitamin D se hidroksilira u jetri u 25-hidroksivitamin D, koji se u bubrezima hidroksilira u biološki aktivni oblik 1,25-dihidroksivitamin D. Mliječni proizvodi i riblje meso su namirnice bogate vitaminom D (76).

Nedostatak vitamina D uzrokuje ostomalaciju kod odraslih i rahitis kod djece. Procjenjuje se da 40-98% trudnica ima nedostatak vitamina D. To se može pripisati smanjenom unosu putem hrane i nedovoljnom izlaganju sunčevoj svjetlosti zbog sjedilačkog načina života. Nedostatak vitamina D povećava rizik od preeklampsije, gestacijskog dijabetesa i prijevremenog porođaja (76). Potomci trudnica s nedostatkom vitamina D imaju hipermetiliran i slabo izražen Vldl (*Very low density lipoprotein receptor*) gen i demetiliran i visoko izražen Hif1α (*Hypoxia inducible factor 1 alpha subunit*) gen. Vldl gen kodira lipoproteinski receptor koji ima važnu ulogu u metabolizmu lipida, dok je Hif1α uključen u energetski metabolizam, angiogenezu i metaboličku prilagodbu na hipoksiju. Promjene ekspresije Vldl i Hif1α gena uzrokuju pretilost i povećanu plazmatsku koncentraciju triglicerida i LDL (*low-density lipoprotein*) kolesterola potomaka (79).

1.4.6.3. Vitamin C

Vitamin C (L-askorbinska kiselina) je najjači antioksidans među vitaminima topljivim u vodi. Osim antioksidacijskog djelovanja, ima važnu ulogu u sintezi kolagena, ublažava simptome i trajanje prehlade, povećava apsorpciju željeza, snižava razinu histamina i kao kofaktor sudjeluje u mnogim enzimskim reakcijama (75, 71, 80).

Ljudski organizam ne može sintetizirati vitamin C pa ga mora unositi hranom. Najviše vitamina C ima u šipku, limunu, naranči, mandarini i kiselom kupusu. Prva posljedica nedostatka vitamina C je oslabljen imunitet i sklonost gripi i prehladi (80). Nekoliko istraživanja ukazuje da je prenatalna izloženost upali povezana s hipertenzijom u odrasloj dobi. Lipopolisaharid je toksična sastavnica stanične stijenke gram-negativnih bakterija. Ovaj nespecifični upalni pokretač uzrokuje smanjenu aktivnost histon deacetilaze 1 (HDAC1), povećavajući tako acetilaciju histona H3 (H3AC) na ACE1 (*angiotensin-converting enzyme 1*) promotoru. Acetilacija histona H3 uzrokuje povećanu ekspresiju ACE1 i hipertenziju. Vitamin C smanjuje oksidativni stres i normalizira ACE1 ekspresiju preko deacetilacije

promotorske regije ACE1, smanjujući time krvni tlak. Uzimanje vitamina C tijekom trudnoće trebao bi biti novi pristup prevenciji fetalnog programiranja hipertenzije (81). Kroničan nedostatak vitamina C uzrokuje skorbut- lomljive kosti, krvarenje zubnog mesa i anemiju. Pušači imaju smanjenu razinu vitamina C, zbog čega im je potreban povećan unos vitamina C (80). Zbog povećanog volumena krvi i velikog iskorištenja za razvoj ploda, koncentracije vitamina C u trudnica se smanjuju za 50%. Nadopuna vitamina C smanjuje rizik od preeklampsije, anemije i smanjenog rasta fetusa (75).

1.4.6.4. Vitamin B_9

Naziv vitamin B_9 se odnosi na folnu kiselinu - sintetski oblik i folat - oblik koji se nalazi u hrani. Namirnice bogate folnom kiselinom su zeleno lisnato povrće, mahunarke, agrumi, integralne žitarice i meso. Najvažnija uloga folne kiseline je sinteza DNK. Također je uključena u metabolizam aminokiselina, sintezu proteina i dijeljenje stanica. Sudjeluje u sintezi crvenih krvnih stanica i njen nedostatak uzrokuje megaloblastičnu anemiju. Folna kiselina zajedno s B_6 i B_{12} sudjeluje u pretvorbi homocisteina u metionin ili cistein, te njen nedostatak dovodi do nakupljanja homocisteina koje se povezuje s bolestima srca i preeklampsijom (82).

S obzirom da sinteza DNK i dioba stanica ovise o folnoj kiselini, njen adekvatan unos je posebice bitan na početku trudnoće kad se stanice embrija najviše dijele. Neadekvatan unos folne kiseline prije i tijekom trudnoće uzrokuje defekt neuralne cijevi (71). Defekt neuralne cijevi je najčešća kongenitalna malformacija središnjeg živčanog sustava. Mozak i kralježnica se razvijaju iz neuralne cijevi koja se formira pregibom neuralne ploče 15 dana nakon začeća. Ako ne dođe do pravilnog zatvaranja neuralne cijevi, nastaje defekt neuralne cijevi (83). Ovisno o tome koji dio neuralne cijevi nije uspješno zatvoren, razlikujemo anencefaliju i *spinu bifidu*. Otvor na donjem dijelu kralježnice uzrokuje *spinu bifidu*, a potpuni neuspjeh mozga da se razvije uzrokuje anencefaliju. Kritična razdoblja za razvoj malformacije su do 28-og dana nakon začeća (72). Kako bi se smanjio rizik od pojave defekta neuralne cijevi, trudnicama se savjetuje uzimanje dodataka folne kiseline uz konzumiranje prehrane bogate izvorima folata. Suplementacija folne kiseline prije začeća i u početku trudnoće može spriječiti 40-80% defekta neuralne cijevi. Preporučuje se unos 0,4 mg /dan folne kiseline od najmanje mjesec dana prije začeća do najmanje 12-og tjedna trudnoće. Doze od 4 g/dan se preporučuju ženama koje već imaju dijete s neuralnim defektom ili uzimaju lijekove protiv epilepsije ili šećerne bolesti (76, 84).

Postoji poveznica između uzimanja folne kiseline i rascjepa usne i nepca. Rascjep usne i nepca nastaje kada se usne i nepce ne uspiju pravilno spojiti tijekom razvoja, ostavljaljući

otvor. To se događa između 6-og i 9-og tjedna trudnoće. Ova malformacija ostavlja posljedice na govor, sluh, izgled i psihu pojedinca. Liječenje uključuje kirurški zahvat nakon trećeg mjeseca života. Čak i kada se kirurški ispravi, komplikacije poput perzistentnih upala uha, oštećenja govora i deformiteta lica često ostaju. Uzimanje 0,4 mg folne kiseline tijekom prvih 12 tjedana trudnoće sprječava rascjep usne i nepca (85).

Nedostatak folne kiseline može uzrokovati spontani porođaj, smanjenu porođajnu masu, prijevremeni porod i preeklampsiju (71).

1.4.6.5. Vitamin B_{12}

Skupini vitamina B_{12} pripadaju hidroksilkobalamin, metilkobalamin, adenozilkobalamin i cijanokobalamin. Vitamin B_{12} je koenzim u sintezi DNK i zajedno s folatima sudjeluje u sintezi metionina. Potreban je za metabolizam proteina i održavanje normalne funkcije mijelinskih ovojnica živčanog sustava. Sudjeluje u regeneraciji folata (82, 86).

Nedostatak vitamina B_{12} je rijedak, ali se javlja kod vegetrijanaca i vegana jer ga nema u namirnicama biljnog podrijetla. Glavni izvori vitamina B_{12} su: meso i mesni proizvodi, jetra, riba, školjkaši i žumanjak. S obzirom da se vitamin B_{12} veže s unutarnjim faktorom u želucu, njegov je nedostatak uglavnom posljedica nedovoljne sekrecije unutarnjeg faktora zbog oštećenja želuca (86). Simptomi nedotataka su: umor, depresija, demencija, slabo pamćenje, glotitis i gubitak apetita. Nedostatak vitamina B_{12} onemogućuje pretvorbu metiltetrahidrofolata u tetrahidrofolat-aktivni oblik vitamina B_9. Zbog toga je pogoršana dioba stanica. Nedostatak vitamina B_{12} tijekom trudnoće povećava rizik od smanjene porođajne težine novorođenčeta i prijevremenog poroda (87). Nedostatak vitamina B_{12} uzrokuje hipometilaciju promotora SREBP1 (*sterol regulatory element-binding protein 1*) i LDLR (*low density lipoprotein receptor*) te njihovu povećanu ekspresiju, uzrokujući tako povećane koncentracije ukupnog i LDL kolesterola i adipoznost potomaka (88).

1.4.7. Minerali

Minerali su esencijalni kemijski elementi neophodni za normalno funkcioniranje organizma. U tijelu su prisutni u ionskom obliku ili kao sastavni dio organskih spojeva (hormoni, enzimi). Svaki mineral ima specifičnu ulogu, kao što je održavanje ravnoteže tjelesnih tekućina, regulacija metabolizma, kontrakcija mišića, prijenos živčanih impulsa i izgradnja kostiju (89).

Prema dnevnoj potrebnoj količini se dijele na makroelemente i mikroelemente. Glavni minerali ili makrominerali su potrebni u količinama većim od 100 mg/dan. Njihovi predstavnici su: natrij (Na), klor (Cl), kalcij (Ca), magnezij (Mg), kalij (K), sumpor (S) i

fosfor (P). Mikrominerali ili elementi u tragovima su potrebni u količinama manjim od 100 mg/dan. U skupinu mikroelemenata se ubrajaju: željezo (Fe), bakar (Cu), cink (Zn), krom (Cr), mangan (Mn), jod (I) i fluor (F) (89).

Kalcij, magnezij, željezo i jod su bitni tijekom trudnoće (77). Tablica 4 prikazuje preporučene dnevne količine minerala prije i tijekom trudnoće (69, 90).

Tablica 4. Prikaz preporučenih dnevnih količina minela prije i tijekom trudnoće (69, 90).

Naziv minerala	Preporučene količine prije trudnoće	Preporučene količine tijekom trudnoće
Kalcij	800 mg/dan	1000-1500 mg/dan
Magnezij	300 mg/dan	350-600 mg/dan
Željezo	14 mg/dan	27-30 mg/dan
Cink	11 µg/dan	11-15µg /dan
Fosfor	700 mg/dan	700 mg/dan
Jod	150 µg/dan	220 µg /dan

1.4.7.1. Kalcij

Kalcij je esencijalni nutrijent za mineralizaciju kostiju i glavna unutarstanična komponenta za reguliranje prijenosa tvari kroz staničnu membranu. Uključen je i u prijenos živčanih impulsa, mišićnu kontrakciju i regulaciju otpuštanja neurotransmitera i hormona (76).

Mlijeko i mliječni proizvodi su glavni izvor kalcija, a također se nalazi u zelenom lisnatom povrću i orašastim plodovima (76). Nedovoljan unos prehranom, smanjena apsorpcija i nedostatak vitamina D uzrokuju hipokalcijemiju. Hipokalcijemija uzrokuje smanjenu gustoću kostiju, povećani rizik od prijeloma kostiju i osteoporozu (90).

Metabolizam kalcija značajno se mijenja tijekom trudnoće. Zbog potreba za mineralizacijom kostiju fetusa, kalcij se aktivno prenosi preko posteljice iz majčine cirkulacije. Ta potreba doseže vrhunac u trećem tromjesečju. Fiziološke prilagodbe zbog korištenja kalcija za fetalni rast uključuju povećanu apsorpciju kalcija stimuliranu hormonima (estrogen, vitamin D, laktogen, prolaktin) i smanjeno bubrežno izlučivanje kalcija (76). Stoga povećane potrebe za kalcijem mogu biti zadovoljene prehranom. Međutim, trudnice prehranom unose oko 75% preporučenog dnevnog unosa kalcija. Zbog toga se trudnicama savjetuje uzimanje dodataka prehrane koji sadrže kalcij (76, 90).

Nedovoljan unos kalcija u trudnoći uzrokuje uzrokuje osteopeniju, mišićne grčeve i tremor trudnica, kao i smanjenu porođajnu masu i mineralizaciju fetusa. Suplementacija

kalcija smanjuje rizik od preeklampsije za više od 50% kod svih trudnica, neovisno o njihovom unosu kalcija ili riziku za hipertenziju. Učinci kalcija su bili istaknutiji kod žena sa smanjenim unosom kalcija i povećanim rizikom za hipertenziju. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO - *World Health Organization*) preporučuje unos 1,5-2 g/dan kalcija trudnicama s povećanim rizikom od preeklampsije (76, 91).

1.4.7.2. Magnezij

Magnezij kao kofaktor sudjeluje u više od 300 enzimski kataliziranih reakcija. Bitan je za izgradnju kostiju, održavanje električnih potencijala živčanih i mišićnih stanica, transport iona i regulaciju tjelesne temperature (75, 92).

Pravilna prehrana može zadovoljiti potrebe za magnezijem. Namirnice bogate magnezijem su: mliječni proizvodi, žitarice, mahunarke i meso. Znakovi nedostatka magnezija su: mučnina, gubitak apetita, slabost, grčevi mišića, nepravilan rad srca i nesanica (90, 92).

Serumske razine magnezija su značajno smanjene nakon 18-og tjedna trudnoće. Postizanje preporučene dnevne količine magnezija je bitno jer magnezij smanjuje rizik od preeklampsije, usporenog rasta fetusa, smanjene porođajne težine novorođenčeta i prijevremenog poroda (92). Nedostatak magnezija uzrokuje hipermetilaciju promotora gena za 11 β-hidroksisteroid dehidrogenazu tip 2 (HSD11B2) i smanjenu ekspresiju gena. Promjene u ekspresiji HSD11B2 doprinose značajnom povećanju djelovanja glukokortikoidnog hormona u tkivima fetusa, uzrokujući inzulinsku rezistenciju i metabolički sindrom u odrasloj dobi (93).

1.4.7.3. Željezo

Željezo je kofaktor za sintezu hemoglobina i mioglobina. Njegova najvažnija funkcija je prijenos kisika do svake stanice. Potreban je za stanično disanje, rast i pravilno funkcioniranje enzima ovisnih o željezu. Unutarstanična homeostaza i pravilna ravnoteža skladištenja željeza su strogo regulirane. Ipak, nedostatak željeza je najčešći nedostatak pojedinačnog hranjivog sastojka u svijetu. Nedostatak željeza zbog neadekvatne prehrane, smanjene apsorpcije ili gubitka krvarenjem uzrokuje anemiju. Zeleno lisnato povrće sadrži ne-hem željezo, ali hem-željezo iz mesa i ribe ima veću bioraspoloživost i bolju apsorpciju, što ga čini glavnim prehrambenim izvorom željeza. Apsorpciju željeza smanjuju fitati, kalcij i tanini iz čaja, a vitamin C i fruktoza je olakšavaju (76, 90).

Potrebe za željezom u trudnoći su povećane zbog stvaranja velikog broja crvenih krvnih stanica i rasta fetusa i posteljice. U prvom tromjesečju potrebe za željezom su povećane za 0,8 mg/dan, u drugom tromjesečju za 4-5 mg/dan, a u trećem tromjesečju za 6

mg/dan. Kompenzacijski mehanizam na povećane potrebe je gubitak menstruacije i povećana apsorpcija željeza. Podaci govore da većina žena prije trudnoće ima niske razine željeza pa kompenzacijski mehanizmi često nisu dovoljni. Preporučuje se prenatalna suplementacija 30-60 mg/dan željeza zbog sprječavanja anemije, a 60 mg/dan u područjima gdje je uobičajena anemija. Postizanje adekvatnih količina željeza je bitno jer manjak željeza uzrokuje smanjenu porođajnu masu novorođenčeta, prijevremeni porod, smanjene kognitivne sposobnosti i razvoj anemije djeteta (76, 90). Nedostatak željeza tijekom ranog fetalnog života uzrokuje trimetilaciju lizina na poziciji 27 (K27me3) i trimetilaciju lizina na poziciji 4 (K4me3) histona u promotorskoj regiji gena za BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). BDNF ima važnu ulogu u razvoju mozga te smanjenje njegove ekspresije ima negativne učinke na pamćenje, učenje, osjećaje i socijalno ponašanje u odrasloj dobi. Suplementacija kolina tijekom kasne trudnoće poništava ove epigenetske promjene te se koristi kao dopunska terapija uz željezo (94).

1.4.7.4. Jod

Jod je nutrijent potreban za biosintezu hormona štitnjače tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Tijekom trudnoće metaboličke potrebe i povećanje proizvodnje majčinog tiroksina za 50% uzrokuju povećane zahtjeve za jodom. Fetalni tiroidni stimulirajući hormon (TSH) se ne sintetizira do 10-og tjedna trudnoće, otprilike u isto vrijeme kada je fetalna štitnjača sposobna koncentrirati jod i sintetizirati hormone. Prisutno je i povećano bubrežno izlučivanje joda za 30-50%. Stoga, fetus se oslanja na majčine hormone štitnjače u početku trudnoće. Kad je majčin unos joda neadekvatan, majčina proizvodnja hormona je niska. Hormoni štitnjače su bitni za razvoj živčanih stanica, mijelinizaciju i stvaranje sinapsi tijekom fetalnog i ranog postnatalnog života (72, 76).

Nedostatak joda u trudnoći uzrokuje ireverzibilna oštećenja mozga, mentalnu retardaciju, kretenizam, povećan rizik od spontanog pobačaja i gušu majke i djeteta. Ozbiljnost oštećenja mozga ovisi o vremenu izloženosti i količini joda koji nestaje. Ozbiljni nedostatak joda uzrokuje gubitak IQ-a za 13,5 bodova. Kako bi se spriječio nedostatak joda, kuhinjska sol se jodira. Trudnicama se savjetuje uzimati 150 μg/dan joda prije začeća i 100-200 μg/dan u trudnoći (95).

1.4.8. Unos vode

Voda čini dvije trećine tjelesne mase organizma. U tijelu odrasle žene udio vode iznosi 55-65%. Udio vode kod novorođenčeta je 85%. Voda regulira tjelesnu temperaturu, pomaže probavi i apsorpciji hranjivih tvari, prenosi hranjive tvari i kisik stanicama, djeluje kao otapalo za vitamine, minerale, glukozu i aminokiseline, služi kao medij za kemijske reakcije,

eliminira štetne tvari i glavna je sastavnica sluzi i tekućina za podmazivanje. Potrebe za vodom su povećane u trudnoći zbog fetalne cirkulacije, rasta i razvoja ploda, stvaranja amnionske tekućine i povećanog volumena krvi trudnice (75, 96).

Preporučeni dnevni unos tekućine je 2 L/dan. Općenito se smatra da unos tekućine treba biti 1,5 mL za svaku unesenu kaloriju. S obzirom da se u trudnoći savjetuje unos dodatnih 300 kalorija, trudnice trebaju unijeti još najmanje 300 mL tekućine u odnosu na žene koje nisu trudne. Najviše se preporučuje piti običnu vodu, ali se mogu konzumirati i svježi voćni sokovi (75, 96).

1.4.9. Unos alkohola

Alkohol je teratogen popularan zbog svog opuštajućeg učinka. Pretjerana konzumacija uzrokuje ozbiljne zdravstvene i socijalne probleme. Konzumiranje alkohola u trudnoći predstavlja specifične rizike za razvoj ploda. Alkohol lako prolazi kroz placentu i fetalne razine alkohola u krvi dosežu majčine razine unutar 2 sata od majčinog unosa. Pored toga, fetalni metabolizam alkohola je sporiji nego u majke pa više razine alkohola mogu biti duže prisutne u fetalnoj nego u majčinoj krvi. Prvo tromjesečje je najkritičnije za razvoj malformacija jer se tada razvijaju organi (97).

Povremeno konzumiranje alkohola u trudnoći uzrokuje povećani rizik za spontani pobačaj, prijevremeni porod, smanjeni fetalni rast, hiperaktivnost i poteškoće s učenjem. Kronični alkoholizam uzrokuje fetalni alkoholni sindrom (FAS). Obilježja FAS-a su: abnormalne crte lica, mikrocefalija, zastoj rasta, disfukncija središnjeg živčanog sustava, poteškoće s koncentracijom, učenjem i sluhom. Ne zna se u kojoj količini alkohol uzrokuje pojedini učinak, ali se savjetuje apstinencija od unosa alkohola tijekom trudnoće (71, 97).

1.4.10. Unos kofeina

Kofein je jedan od najčešće korištenih stimulansa. Nalazi se u kavi, čaju, čokoladi, energetskim pićima i lijekovima protiv gripe, prehlade, bolova i za gubitak kilograma. Zabrinutost oko unosa kofeina tijekom trudnoće postoji zato što kofein prolazi kroz placentu, poluvrijeme eliminacije kofeina se povećava u trudnoći i fetus nema dovoljno enzima za metabolizam kofeina (98).

Ranija istraživanja koja su pokazala da kofein povećava rizik od spontanog pobačaja, prijevremenog poroda i rođenja mrtvorođenčeta su opovrgnuta. Rizik od navedenih ishoda se povećava pri konzumiranju visokih doza kofeina, npr. više od 4 šalice kave dnevno (69). Prekomjerni unos kofeina može uzrokovati vazokonstrikciju maternice i aritmiju fetusa (76). Međutim, noviji podaci govore da konzumiranje kofeina u dozi 300 mg/dan ili manje ne

povećavaju rizik od štetnih ishoda trudnoće. Količina kofeina po šalici kave varira između proizvoda, ali konzumiranje 1 do 2 šalice kave na dan nije zabrinjavajuće (98).

1.4.11. Dodaci prehrani u trudnoći

Budući da su tijekom trudnoće povećane potrebe za nutijentima, mnoge trudnice ne uspijevaju dostići potrebne razine pa im se savjetuje uzimanje dodataka prehrani. Dodaci prehrani se savjetuju posebno ženama s vegeterijanskim i veganskim načinom života. Uzimanje dodataka prehrane prije i nakon začeća smanjuje rizik od preeklampsije, fetalnih malformacija, prijevremenog poroda i niske porođajne težine djeteta (71).

Iako se dodaci prehrani za trudnice razlikuju u sastavu, svi trebaju zadovoljiti posebne potrebe za nutrijentima u trudnoći. Kritični nutrijenti poput folne kiseline, B_6, B_{12}, omega-3 masnih kiselina (DHA i EPA), željeza, joda, vitamina D, kalcija i magnezija trebaju biti zastupljeni u adekvatnim količinama. Udio vitamina A ne smije prelaziti preporučenu dozu. Dodaci prehrani koji sadrže samo željezo i folnu kiselinu su se najviše koristili u prošlosti, ali većina istraživanja je otkrila da bolji učinak imaju multivitaminsko-multimineralni dodaci prehrani (71, 99).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj diplomskog rada je pregledom znanstvene literature ukazati na utjecaj epigenetike i prehrane na razvoj fetusa te prikazati rezultate anketnog istraživanja o prehrambenim navikama trudnica s područja Splitsko-dalmatinske županije.

2.1. Hipoteze

Hipoteze anketnog istraživanja su da trudnice imaju loše prehrambene navike i da nisu dovoljno informirane o važnosti prehrane tijekom trudnoće.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i mjesto istraživanja

Anketno istraživanje se provelo tijekom perioda izrade ovog rada. Podaci su se prikupljali u ginekološkoj ambulanti dr. Baldo Obad u Splitu i ginekološkoj ordinaciji dr. Antonio Pavić u Sinju od svibnja do srpnja 2020. godine. Ispitanice su dobrovoljno i anonimno odgovarale na anketna pitanja (Slika 4). Nije postojao sukob interesa tijekom istraživanja.

ANONIMNA ANKETA ZA TRUDNICE

Dob:
Trenutna masa (kg):
Masa prije trudnoće (kg):
Visina (cm):
Razina obrazovanja:
a) osnovna škola
b) SSS-srednja stručna sprema
c) VŠS-viša stručna sprema
d) VSS-visoka stručna sprema
Radni odnos:
a) zaposlena
b) nezaposlena
Životni status:
a) samac
b) u zajednici/braku
Koliko osoba živi u Vašem kućanstvu, uključujući i Vas?
Koliko djece ima u obitelji?
Mjesečni prihodi u obitelji:
a) ispodprosječni
b) prosječni
c) iznadprosječni
Jeste li za vrijeme trudnoće imali neki stresni događaj (razvod braka, gubitak posla, smrt bliske osobe, teške fizičke ozljede i slično)?
a) ne
b) da
Koliko obroka konzumirate tijekom dana?
a) 1-2
b) 2-3
c) 3-5
d) iznad 5
Koje obroke najčešće jedete?
a) kuhana, domaća jela
b) proizvodi iz pekare (pizza, bubtla, peciva)
c) jela iz restorana
Koliko često doručkujete?
a) svaki dan
b) 1-2 puta tjedno
c) do 5 puta tjedno
d) nikada
Što najčešće doručkujete:
a) žitarice
b) voće
c) pecivo
d) sendvič
e) nešto drugo. Ako da, što?
Koliko često večerate?
a) svaki dan
b) 1-2 puta tjedno
c) do 5 puta tjedno
d) nikada
Što najčešće večerate?
a) voće
b) žitarice
c) sendvič
d) ostatke od ručka
e) nešto drugo. Ako da, što?
Jeste li skloni jedenju čak i nakon što osjetite sitost?
a) da
b) ne
c) uglavnom da
Koliko često konzumirate voće?
a) 3 i više puta dnevno
b) 1-2 puta dnevno
c) do 5 puta tjedno
d) 1-2 puta tjedno
e) nikada
Koliko često konzumirate povrće?
a) više od jednom dnevno
b) jednomdnevno
c) do 5 puta tjedno
d) 1-2 puta tjedno
e) nikada
Koliko često konzumirate brzu hranu (sendvič, hamburger, hot-dog, burek i slično)?
a) više puta dnevno
b) jednomdnevno
c) 3-5 puta tjedno
d) 2 puta tjedno
e) 2 puta mjesečno
f) nikada



Koliko često jedete slatkiše?
a) više puta dnevno
b) jednom dnevno
c) 3-5 puta tjedno
d) 2 puta tjedno
e) 2 puta mjesečno
f) nikada
Dodajete li šećer u napitke, žitarice i slično?
a) nikada
b) 1 malu žličicu/ kockicu šećera
c) 2 male žličice/ kockice šećera
d) 3 i više žličica/ kockica šećera
Koliko vode popijete tijekom dana?
a) ne pijem vodu
b) do 0,5 l
c) do 1 l
d) 1,5-2 l
e) više od 3 l
Koliko sokova popijete tijekom dana?
a) ne pijem sokove
b) do 0,5 l
c) do 1 l
d) 1,5-2 l
e) više od 3 l
Koliko često pijete kavu?
a) više od jednom dnevno
b) jednom dnevno
c) do 3 puta tjedno
d) nikada
Od kako ste trudni pijete li alkohol?
a) nikada
b) samo u posebnim prilikama (rođendani, vjenčanja, krštenja i slično)
c) jednom dnevno popijem 1-2 pića (2 dl vina, 3 dl piva, 0,3 dl žestokih pića)
d) jednom tjedno popijem 1-2 pića (2 dl vina, 3 dl piva, 0,3 dl žestokih pića)
e) jednom mjesečno popijem 1-2 pića (2 dl vina, 3 dl piva, 0,3 dl žestokih pića)
Jeste li pušač?
a) da. Koliko godina?
b) ne sada, no prije sam pušila. Koliko dugo?
c) ne, nikada nisam pušila
Ako i sada pušite, koliko cigareta popušite:
a) nekoliko cigareta tjedno
b) 1-5 cigarete dnevno
c) 5-15 cigareta dnevno
d) 15-25 cigareta dnevno
e) više od 25 cigareta dnevno
Smatrate li da se zdravo hranite?
a) da
b) ne
c) ne znam
Kakva bi prema Vašem mišljenju trebala biti prehrana trudnica?
a) trudnica treba jesti za dvoje
b) trudnica treba jesti za dvoje i obavezno uzimati suplemente za trudnice
c) trudnica treba jesti kao i prije trudnoće
d) trudnica treba jesti kao i prije trudnoće i uzimati suplemente za trudnice
e) treba samo povećati unos voća i povrća
f) drugo. Napišite svoje mišljenje.

Znate li za neke makronutrijente i vitamine koji su bitni za razvoj djeteta (npr. nedostatak folne kiseline uzrokuje zečju usnu)?
a) da
b) ne
c) nisam dovoljno informirana
Uzimate li ili ste uzimali suplemente?
a) ne
b) da, samo prvo tromjesečje
c) da, samo u trećem tromjesečju
Navedite ime proizvoda i koliko dugo ste ga uzimali.

Slika 4. Anonimna anketa za trudnice**.**

3.2. Subjekti istraživanja i kriteriji uključenja

Uzorak je sačinjavalo 50 žena. Jedini kriterij uključenja bila je trenutna trudnoća. Uzorak je prigodan-trudnice koje su došle na pregled kod specijalista ginekologije bile su informirane o anketnom ispitivanju te su dobrovoljno ispunile podatke.

3.3. Analiza podataka

Prikupljeni podaci su se unijeli u statistički program SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences* i u njemu su statistički obrađeni podaci. Podaci o dobi, tjelesnoj masi, visini, indeksu tjelesne mase i sociodemografskim odrednicama prikazani su uporabom deskriptivne statistike. Ostali podaci su se prikazali u obliku učestalosti i postotka. Svi rezultati su prikazani tablično ili grafički s opisom dobivenih podataka.

4. REZULTATI

4.1. Dobna struktura

Tablica 5. Prikaz dobi ispitanica.

Dob (godine)	Broj odgovora	Aritmetička sredina ± Standardna devijacija
	41	29,15 ± 3,839

41 ispitanica od ukupno 50 ispitanica (82%) je navela broj godina. Raspon godina ispitanica je od 25,311 do 32,989, a prosječna dob ispitanica je 29,15 godina.

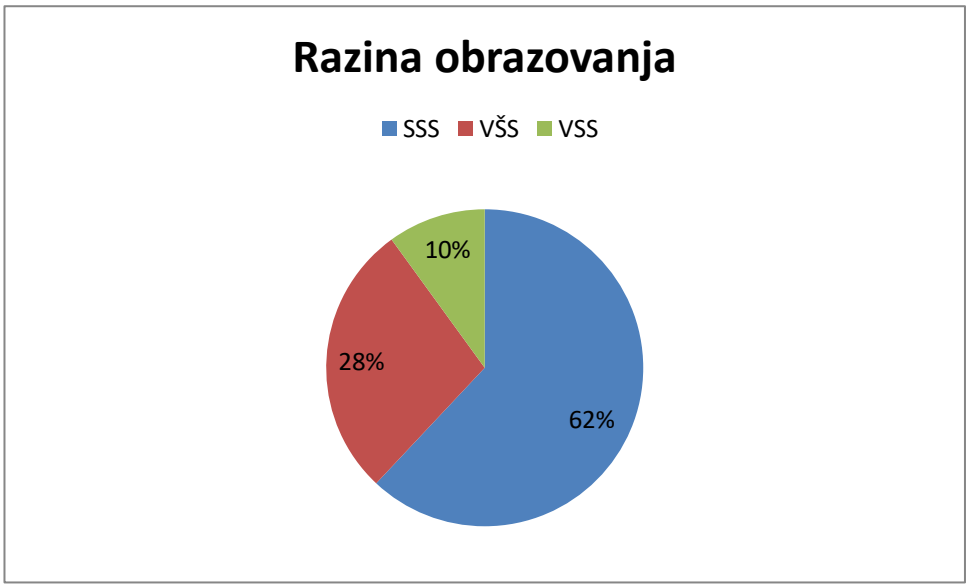
4.2. Tjelesna masa, visina i indeks tjelesne mase

Tablica 6. Prikaz podataka o tjelesnoj masi, visini i indeksu tjelesne mase.

	Broj odgovora	Aritmetička sredina ± Standardna devijacija
Trenutna masa (kg)	50	78,41 ± 14,593
Masa prije trudnoće (kg)	50	69,92 ± 14,644
Razlika mase u trudnoći i prije trudnoće	50	8,49 ± 5,999
Visina (cm)	50	170,88 ± 5,749
BMI prije trudnoće (kg/m^2)	50	23,92 ± 4,713
BMI tijekom trudnoće (kg/m^2)	50	26,82 ± 4,550

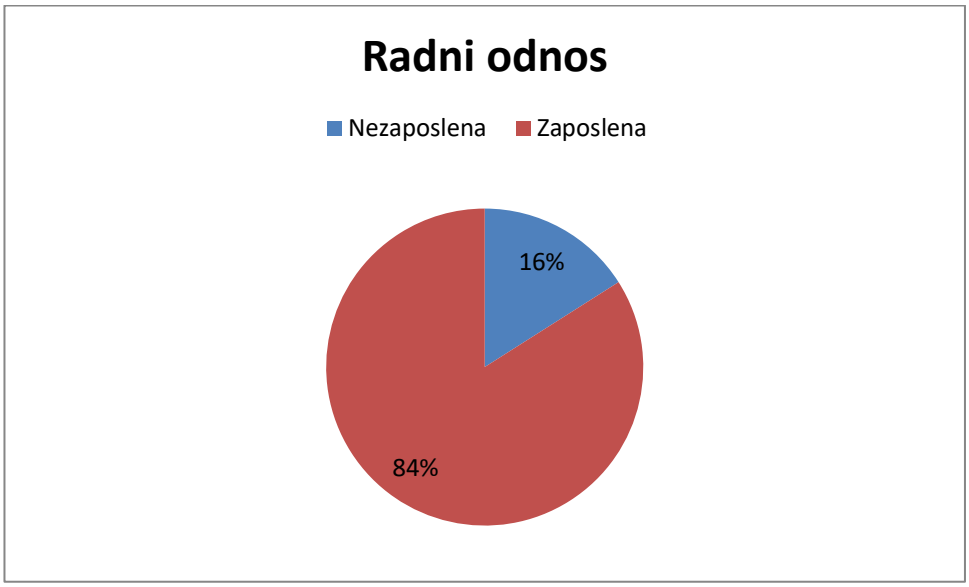
Sve ispitanice su odgovorile na pitanja o tjelesnoj masi i visini. Prosječna tjelesna masa trudnica je 78,41 kg, a kreće se u rasponu od 63,817 do 93,003 kg. Prosječna masa žena prije trudnoće je bila 69,92 kg, a kretala se u rasponu od 55,276 do 84,564 kg. Žene su se u prosjeku u trudnoći udebljale 8,49 kg. Prosječna visina ispitanica je 170,88 cm. BMI žena prije trudnoće je bio u prosjeku 23,92 kg/ m^2, a kretao se u rasponu od 19.207 do 28,633 kg/ m^2. BMI trudnica se kreće u rasponu od 22.27 do 31,37 kg/m^2, a prosjek iznosi 26.82 kg/m^2.

4.3. Sociodemografska obilježja



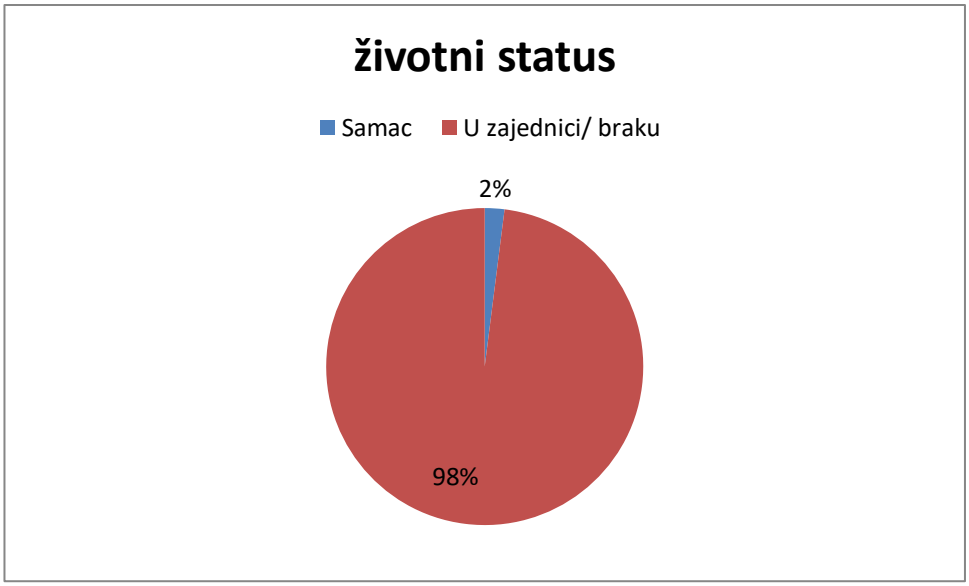
Slika 5. Prikaz razine obrazovanja.

31 trudnica (62%) ima srednju stručnu spremu, 14 trudnica (28%) ima višu stručnu spremu, a 5 trudnica (10%) ima visoku stručnu spremu.



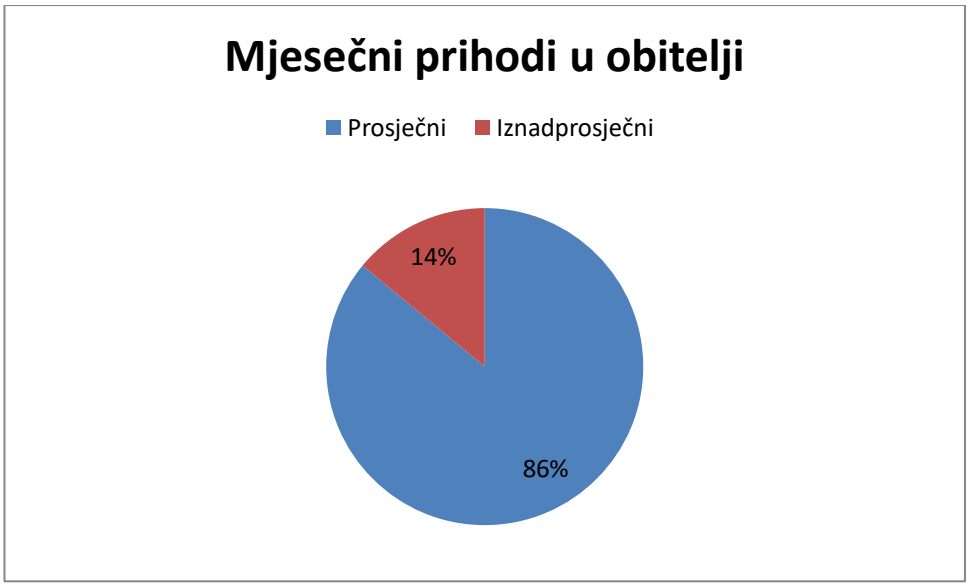
Slika 6. Prikaz radnog odnosa.

8 trudnica (16%) je bez posla, a 42 trudnice (84%) su u radnom odnosu.



Slika 7. Prikaz životnog statusa.

1 trudnica (2%) živi sama, a ostale (98%) žive u zajednici/braku.



Slika 8. Prikaz mjesečnih prihoda u obitelji.

43 trudnice (86%) imaju prosječna mjesečna primanja, a 7 trudnica (14%) ima iznadprosječna primanja.

Tablica 7. Prikaz broja članova kućanstva.

	Broj odgovora	Minimalan broj osoba	Maksimalan broj osoba	Aritmetička sredina ± Standardna devijacija
Ukupan broj osoba u kućanstvu	46	1	9	3,13 ± 1,310
Broj djece	46	0	4	0,93 ± 0,929

46 trudnica je odgovorilo na pitanja o broju članova kućanstva. Broj članova kućanstva se kreće od 1 do 9 osoba. Broj djece u kućanstvu je od 0 do 4.

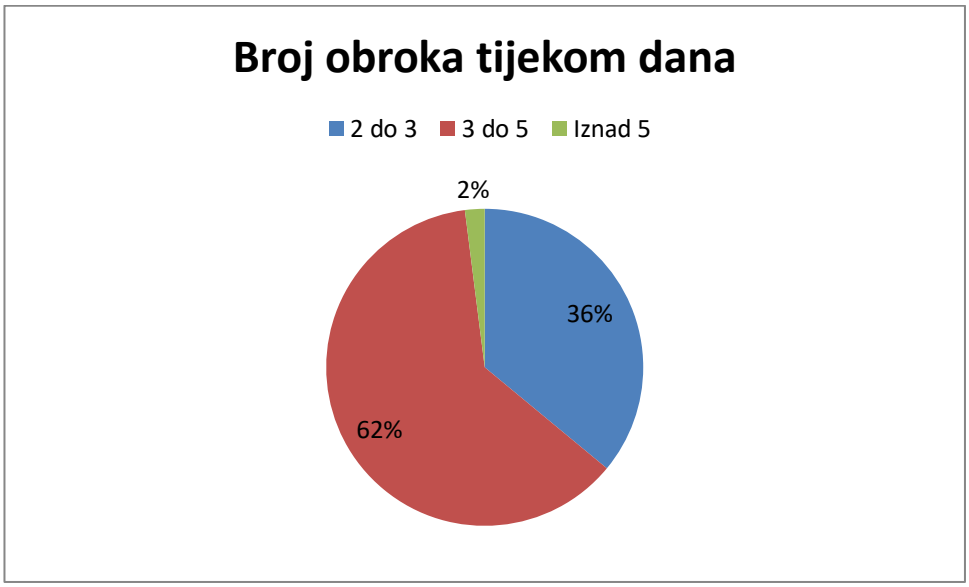
4.4. Stresni događaj tijekom trudnoće



Slika 9. Prikaz stresnog događaja.

5 trudnica (10%) je imalo razvod braka, gubitak posla, smrt bliske osobe ili neki drugi stresni događaj. 45 trudnica (90%) nije doživjelo stres tijekom trudnoće.

4.5. Prehrambene navike trudnica



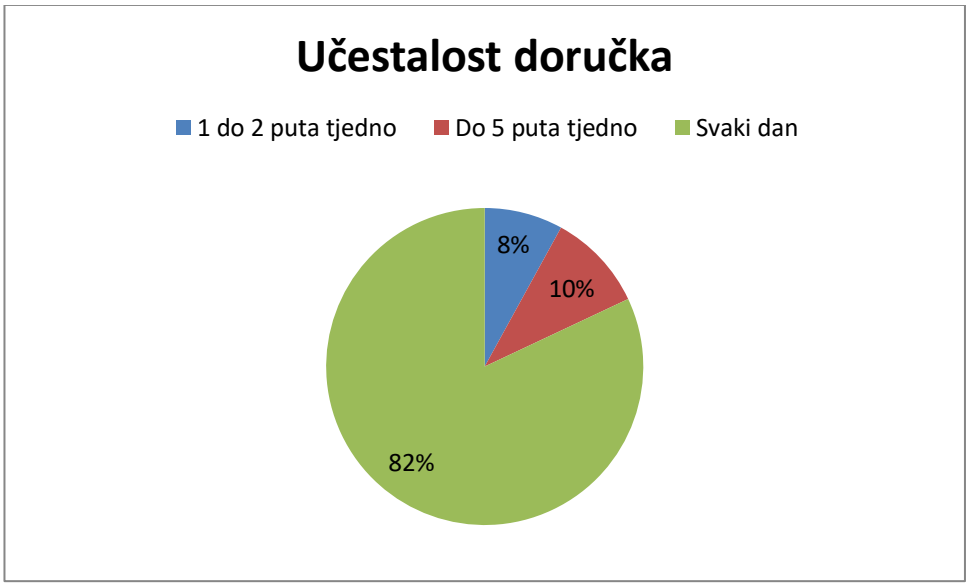
Slika 10. Prikaz broja obroka tijekom dana.

Nijedna trudnica (0%) ne konzumira 1-2 obroka dnevno, 18 trudnica (36%) konzumira 2-3 obroka dnevno, 31 trudnica (62%) konzumira 3-5 obroka, a samo 1 trudnica (2%) konzumira više od 5 obroka dnevno.



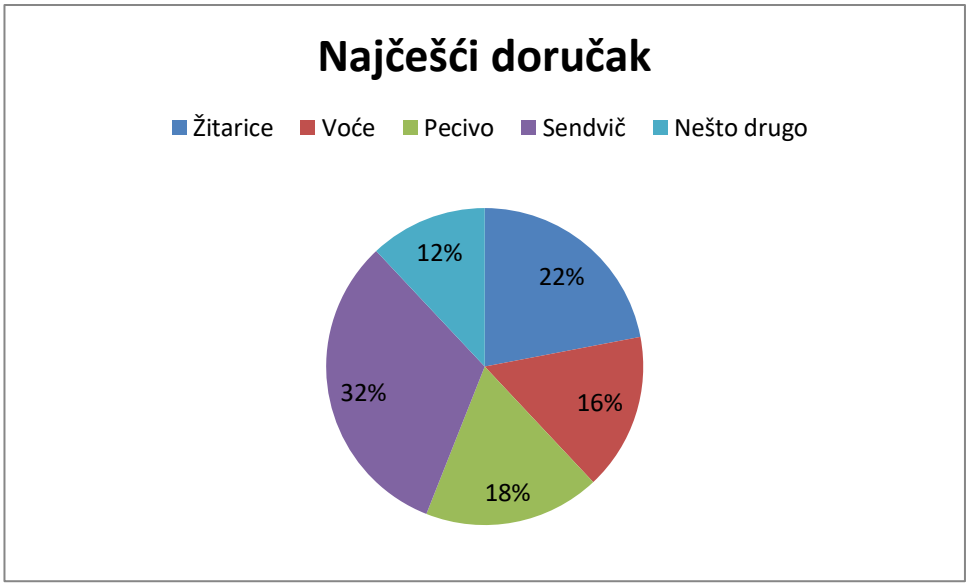
Slika 11. Prikaz najčešćih obroka.

49 trudnica (98%) najčešće jede kuhana, domaća jela, a 1 trudnica (2%) jede jela iz restorana.



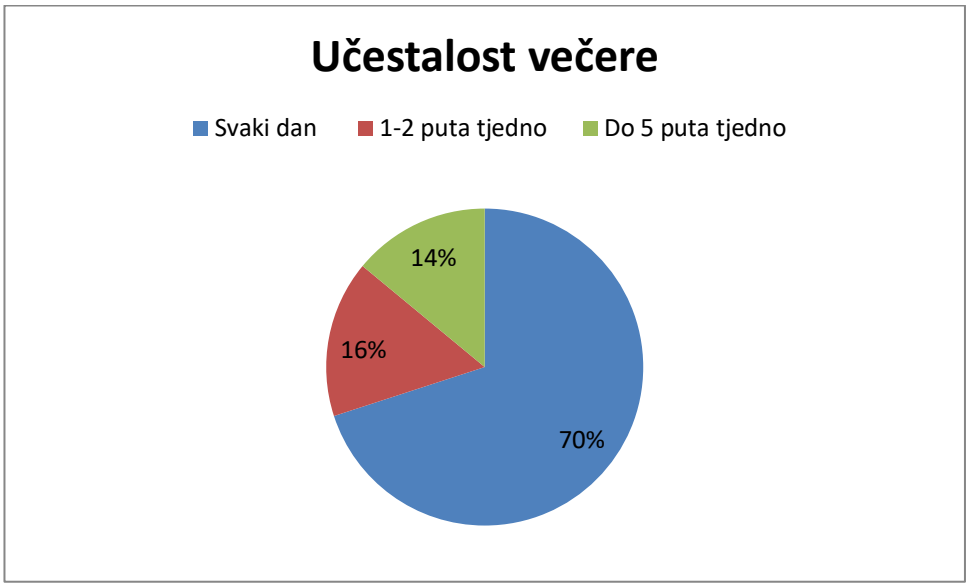
Slika 12. Prikaz učestalosti doručka.

4 trudnice (8%) doručkuju 1-2 puta tjedno, 5 trudnica (10%) doručkuje do 5 puta tjedno, a 41 trudnica (82%) doručkuje svaki dan.



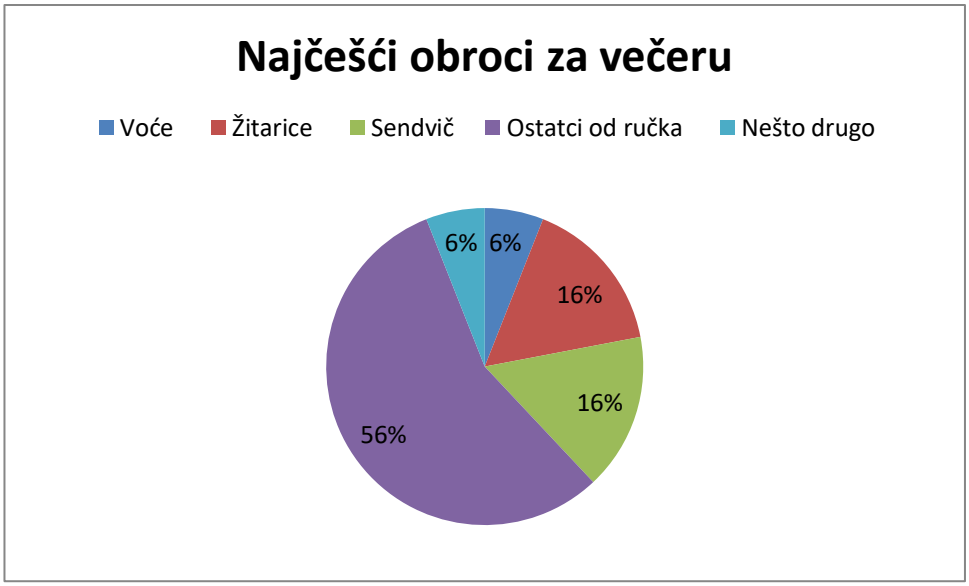
Slika 13. Prikaz najčešćeg doručka.

11 trudnica (22%) jede žitarice za doručak, 8 trudnica (16%) jede voće, 9 trudnica (18%) jede pecivo, 16 trudnica (32%) jede sendvič, a 6 trudnica (12%) jede mliječne proizvode.



Slika 14. Prikaz učestalosti večere.

35 trudnica (70%) večera svaki dan, 8 trudnica (16%) konzumira večeru 1-2 puta tjedno, a 7 trudnica (14%) večera do 5 puta tjedno.



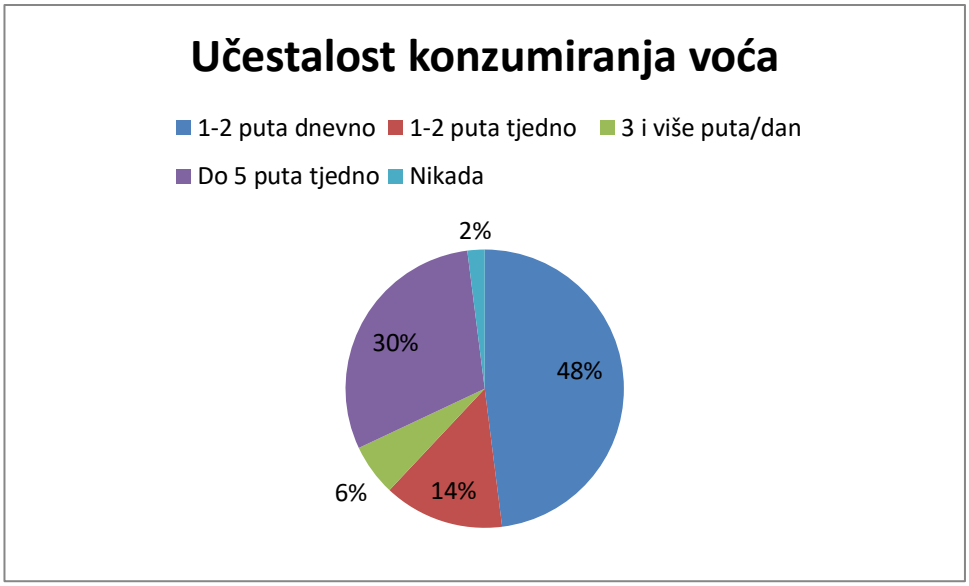
Slika 15. Prikaz najčešćih obroka za večeru.

Većina trudnica (56%) večera ostatke od večere, 8 trudnica (16%) večera žitarice, 8 trudnica večera sendvič, 3 trudnice (6%) večeraju voće, 3 trudnice večeraju mliječne proizvode.



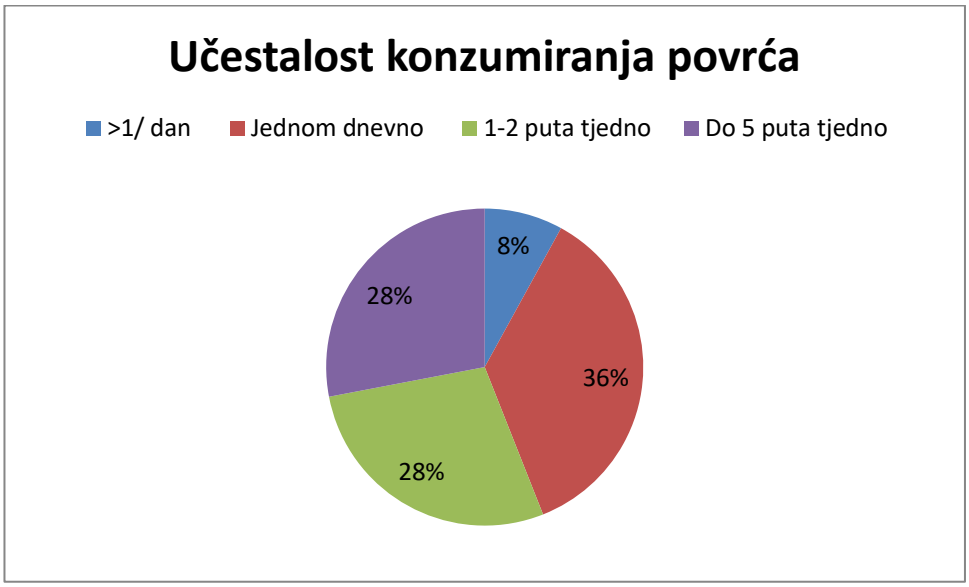
Slika 16. Prikaz sklonosti jedenju nakon osjećaja sitosti.

Većina trudnica (84%) nema sklonost jedenju nakon osjećaja sitosti, 4 trudnice (8%) imaju sklonost jedenju nakon osjećaja sitosti te 4 trudnice uglavnom jedu iako imaju osjećaj sitosti.



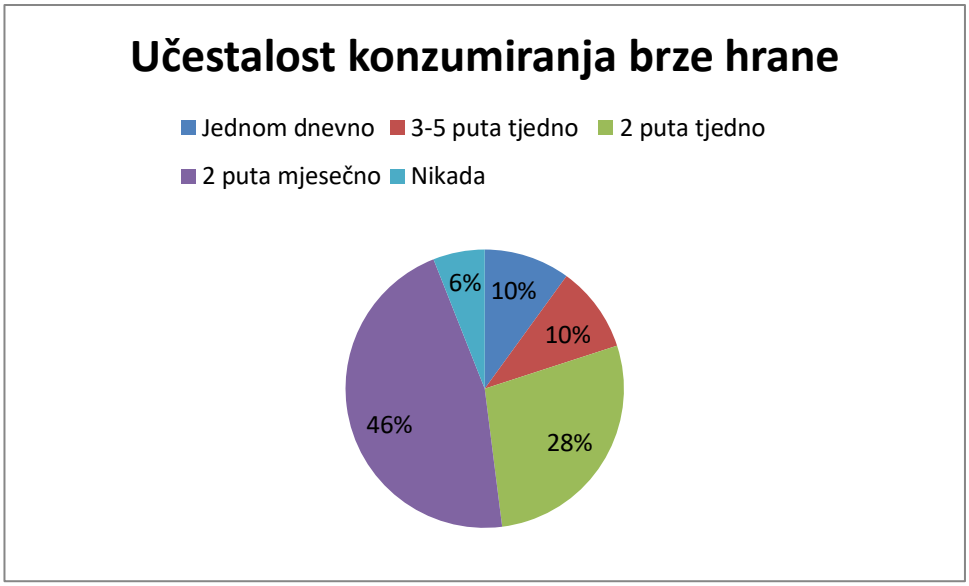
Slika 17. Prikaz učestalosti konzumiranja voća.

24 trudnice (48%) jedu voće 1-2 puta dnevno, 15 trudnica (30%) jede voće do 5 puta tjedno, 7 trudnica (14%) jede voće 1-2 puta tjedno, 3 trudnice (6%) jedu voće 3 ili više puta dnevno, a jedna trudnica (2%) uopće ne konzumira voće.



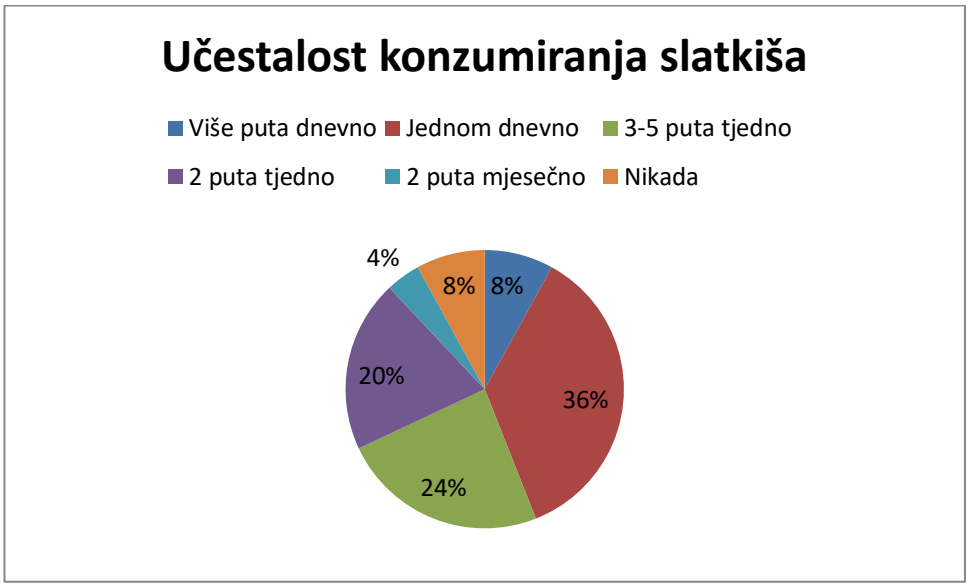
Slika 18. Prikaz učestalosti konzumiranja povrća.

4 trudnice (8%) jedu povrće više od jednom dnevno, 18 trudnica (36%) jede povrće jednom dnevno, 14 trudnica (28%) jede povrće 1-2 puta tjedno te 14 trudnica jede povrće do 5 puta tjedno.



Slika 19. Prikaz učestalosti konzumiranja brze hrane.

5 trudnica (10%) konzumira brzu hranu jednom dnevno, 5 trudnica jede brzu hranu 3-5 puta tjedno, 14 trudnica (28%) jede brzu hranu 2 puta tjedno, 23 trudnice (46%) jedu brzu hranu, a 3 trudnice (6%) nikada ne jede brzu hranu.



Slika 20. Prikaz učestalosti konzumiranja slatkiša.

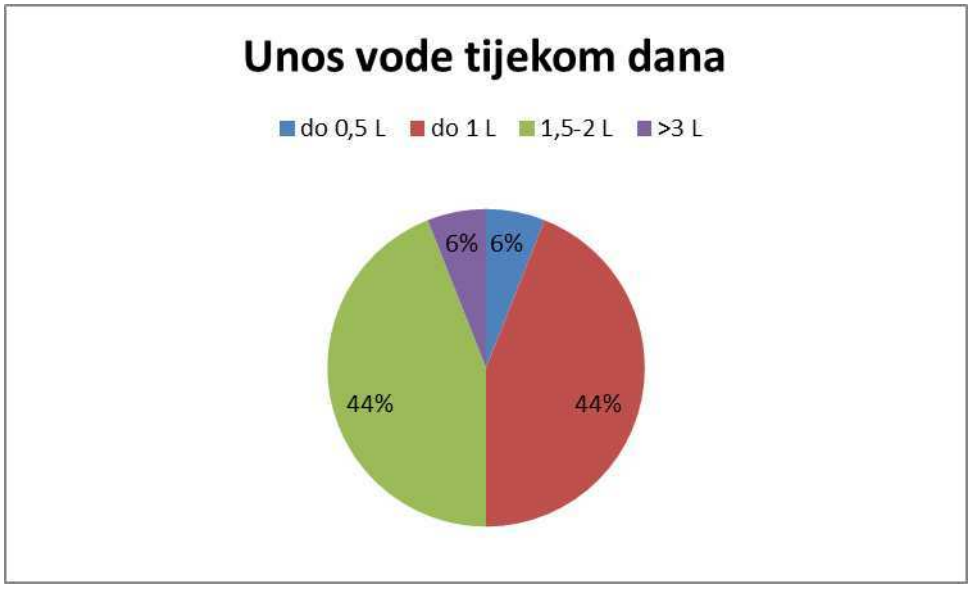
4 trudnice (8%) jedu slatkiše više puta dnevno, 18 trudnica (36%) jede slatkiše jednom dnevno, 12 trudnica (24%) jede slatkiše 3-5 puta tjedno, 10 trudnica (20%) jede slatkiše 2 puta tjedno, 2 trudnice (4%) jedu slatkiše 2 puta mjesečno, a 4 trudnice (8%) ne jedu slatkiše nikada.



Slika 21. Prikaz količine dodanog šećera u napitke i hranu.

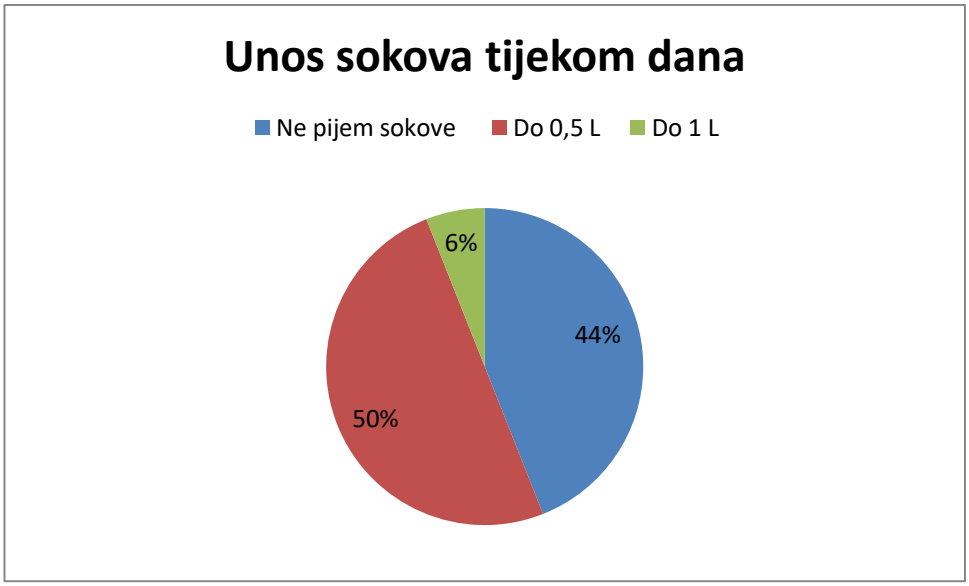
29 trudnica (58%) nikada ne dodaje šećer u hranu, 16 trudnica (32%) dodaje 1 malu žličicu/kockicu šećera, 5 trudnica (10%) dodaje 2 male žličice/kockice šećera, a nijedna trudnica (0%) ne dodaje 3 ili više žličica/kockica šećera.

4.6. Unos tekućine



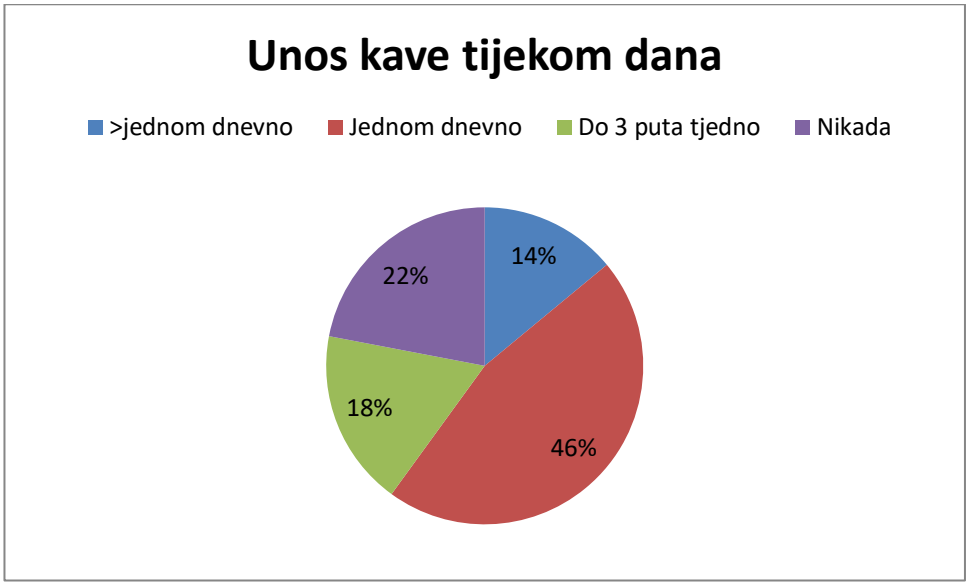
Slika 22. Prikaz količine unosa vode.

3 trudnice (6%) pije do 0,5 L vode dnevno, 22 trudnice (44%) piju do 1 L vode dnevno, 22 trudnice piju 1,5-2 L vode dnevno i 3 trudnice piju više od 3 L vode dnevno.



Slika 23. Prikaz unosa sokova.

22 trudnice (44%) ne pije sokove, 25 trudnica (50%) pije do 0,5 L soka tijekom dana i 3 trudnice (6%) konzumiraju do 1 L soka tijekom dana.



Slika 24. Prikaz unosa kave.

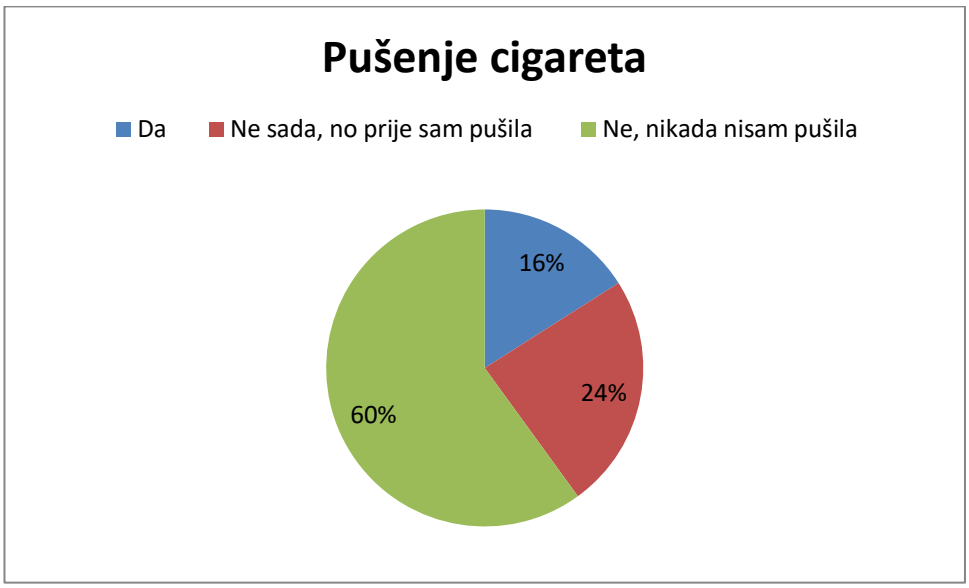
11 trudnica (22%) nikada ne pije kavu, 9 trudnica (18%) pije kavu do 3 puta tjedno, 23 trudnice (46%) piju kavu jednom dnevno, a 7 trudnica (14%) pije kavu više puta tijekom dana.



Slika 25. Prikaz unosa alkohola.

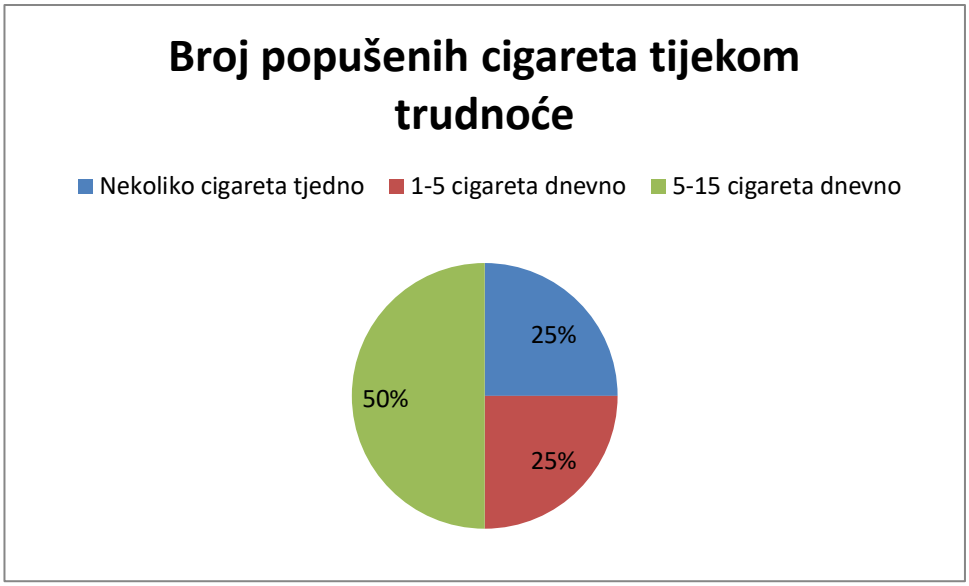
45 trudnica (90%) nikada ne pije alkohol, 4 trudnice (8%) pije alkohol samo u posebnim prilikama (rođendani, vjenčanja, krštenja i slično) i 1 trudnica (2%) popije 1-2 pića jednom mjesečno.

4.7. Unos nikotina



Slika 26. Prikaz pušenja cigareta.

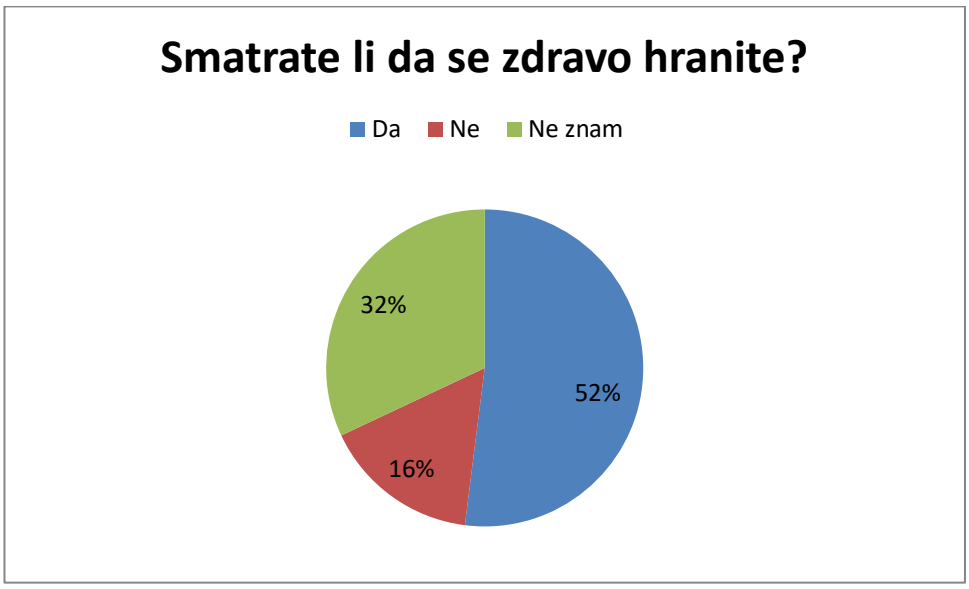
30 trudnica (60%) nikada nije pušilo cigarete, 12 trudnica (24%) ne puši tijekom trudnoće, a 8 trudnica (16%) puši tijekom trudnoće.



Slika 27. Prikaz broja popušenih cigareta tijekom trudnoće.

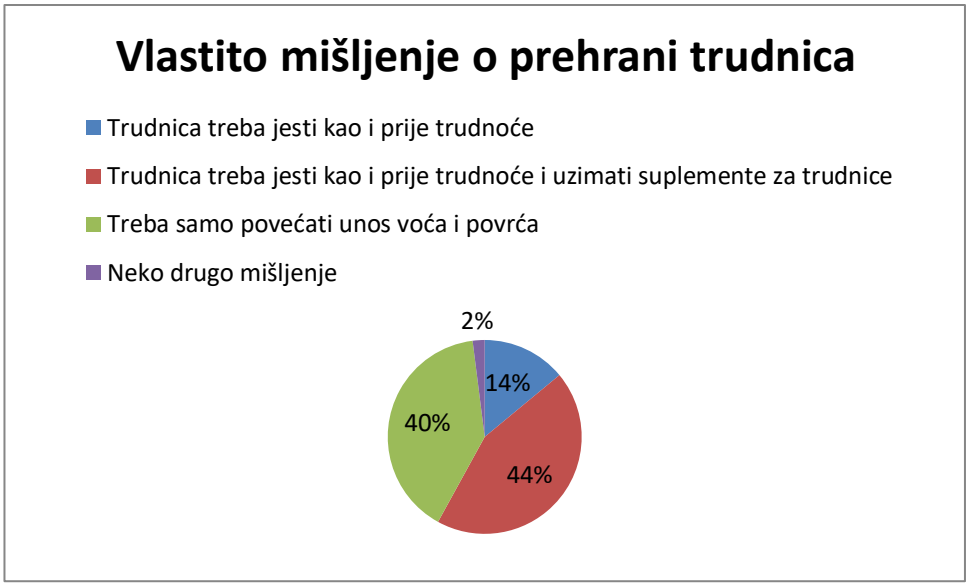
Od 8 trudnica koje puše cigarete tijekom trudnoće, 4 trudnice (50%) puše 5-15 cigareta dnevno, 2 trudnice (25%) puše 1-5 cigareta dnevno i 2 trudnice puše nekoliko cigareta tjedno.

4.8. Vlastito mišljenje o prehrani tijekom trudnoće



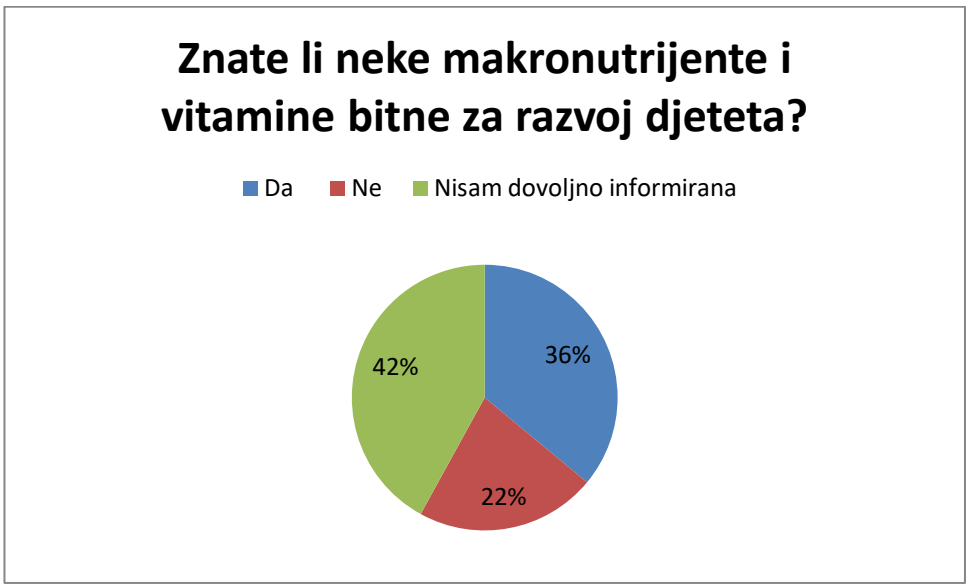
Slika 28. Vlastito mišljenje o vlastitim prehrambenim navikama.

26 trudnica (52%) misli da se zdravo hrani, 8 trudnica (16%) ne misli da se zdravo hrani i 16 trudnica (32%) ne može procijeniti kakve prehrambene navike ima.



Slika 29. Vlastito mišljenje o prehrani trudnica.

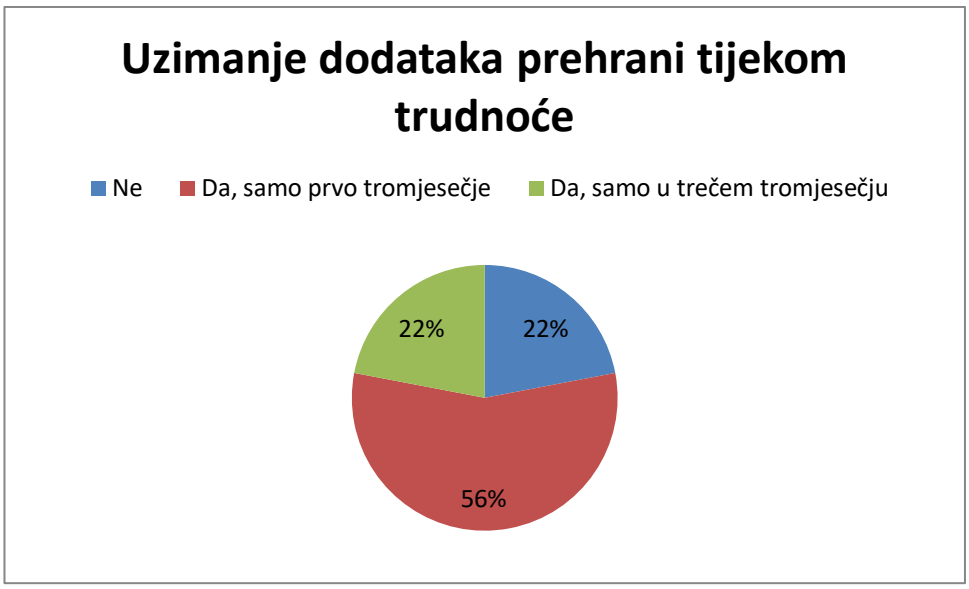
7 trudnica (14%) misli da tijekom trudnoće ne treba mijenjati prehrambene navike, 22 trudnice (44%) misle da trudnica treba jesti kao i prije trudnoće i uzimati suplemente za trudnice, 20 trudnica (40%) misli da tijekom trudnoće treba samo povećati unos voća i povrća, a 1 trudnica (2%) misli da je bitno da se jede raznovrsna i zdrava hrana.



Slika 30. Prikaz poznavanja makronutrijenata i vitamina bitnih za razvoj djeteta.

18 trudnica (36%) poznaje neke makronutrijente i vitamine bitne za razvoj djeteta, 11 trudnica (22%) ne poznaje makronutrijente i vitamine bitne za razvoj djeteta. a 21 trudnica (42%) smatra da nije dovoljno informirana o bitnim makronutrijentima i vitaminima za razvoj djeteta.

4.9. Uzimanje dodataka prehrani za trudnice



Slika 31. Prikaz uzimanja dodataka prehrani za trudnice.

11 trudnica (22%) ne uzima dodatke prehrani za trudnice, 28 trudnica (56%) uzima dodatke prehrani za trudnice u prvom tromjesečju i 11 trudnica (22%) uzima dodatke prehrani za trudnice u trećem tromjesečju. Najčešće korišteni dodaci prehrani za trudnice su: Elevit Pronatal, Elebaby, Natural Wealth Prenatal, Novalac Prenatal i Amalgea Prenatal Omega 3+.

5. RASPRAVA

Pravilna prehrana je sastavni dio zdravog života, a osobito je bitna tijekom trudnoće. Osim što je važna za pravilan rast i razvoj fetusa, prehrana može uzrokovati epigenetske promjene koje imaju posljedice na zdravlje pojedinca u odrasloj dobi (38, 68). Upravo je i ideja samog istraživanja proizašla iz činjenice o značajnoj važnosti prehrane na zdravlje ljudi. Hipoteza istraživanja je bila da trudnice imaju loše prehrambene navike zbog užurbanog i stresnog načina života. Rezultati su bolji od očekivanih, no više se pažnje treba posvetiti prehrambenim navikama.

Prosječna dob ispitanica je 29,15 godina te većina trudnica ima 1 dijete ili im je ovo bila prva trudnoća. Najveći postotak trudnica (62%) ima srednju stručnu spremu, posao (84%) i prosječna primanja (86%). Ovi rezultati se mogu povezati s činjenicom da mladi planiraju obitelj nakon što završe školu, pronađu posao i steknu uvjete za život bez roditeljske pomoći. Prosječni indeks tjelesne mase (23,92 kg/m^2) žena s područja Splitsko-dalmatinske županije prije trudnoće ukazuje na normalnu tjelesnu masu. Anketni podaci pokazuju da 90 % trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije nije imalo stresan događaj tijekom trudnoće.

Najviše trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije uzima 3-5 obroka, što je podatak koji ukazuje na svijest o potrebi konzumacije više obroka dnevno. Konzumacija manjih, ali češćih obroka tijekom dana smanjuje učestalost mučnine i žgaravice. Trudnicama se savjetuje ostati u uspravnom položaju oko sat vremena nakon obroka kako bi se dodatno smanjila pojava žgaravice (100). Preporučuje se da polovicu tanjura čini voće i povrće, četvrtinu cjelovite žitarice i četvrtinu izvor nemasnih proteina, a uz svaki obrok preporuka je uzeti mliječne proizvode (101). Prema dobivenim rezultatima 98% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije konzumira kuhana jela što predstavlja pozitivan trend. Nadalje, 82% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije doručkuje svaki dan, ali njihov izbor namirnica za doručak nije dobar jer 32% trudnica doručkuje sendvič, 18% trudnica doručkuje pecivo, a 22% trudnica doručkuje žitarice i samo 12% trudnica doručkuje mliječne proizvode. Žitarice bi trebale biti izbor za doručak jer su bogate vlaknima, željezom i vitaminima B skupine. Barem polovica unesenih ugljikohidrata trebala bi dolaziti iz cjelovitih žitarica, kao što su zobene pahuljice, tjestenina od cjelovitog žita i smeđa riža. Mliječni proizvodi su dobar izbor za doručak jer su bogat izvor kalcija, proteina i vitamina D (101). Rezultati pokazuju da 70% trudnica s područja Splitsko-dalmatinske županije večera svaki dan, a 16% trudnica večera 1-2 puta tjedno. Njihovu najčešću večeru čine ostatci od ručka (56%). Jedan dio ispitanica za večernji obrok konzumira sendvič ili žitarice (16%), a 6% trudnica konzumira za večeru voće ili mliječne proizvode. Pozitivan podatak je da 84% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije nema sklonost jedenju nakon osjećaja sitosti. Samo 24% trudnica iz Splitsko-dalmatinske

županije konzumira voće 1-2 dnevno te bi ova skupina trebala povećati unos voća. Voće je važan izvor vitamina, minerala i prehrambenih vlakana. Zatvor se javlja kao posljedica nedovoljne konzumacije vlakana (100). Na području Splitsko-dalmatinske županije 22% ispitanih trudnica konzumira povrće jednom ili više puta dnevno. Unos povrća treba povećati jer je zeleno povrće izvor folata i prehrambenih vlakana (100). Podaci pokazuju da 28% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije jede brzu hranu 2 puta tjedno, iako preporuke govore da se brza hrana izbjegava. Nadalje, 36% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije konzumira slatkiše jednom dnevno, iako bi trudnice trebale izbjegavati slatkiše. Pozitivan podatak je da 58% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije nikada ne dodaje šećer u jela i napitke i da 32% trudnica dodaje 1 malu žličicu/ kockicu šećera u jela i napitke.

U pogledu unosa vode u organizam 6% ispitanih trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije pije do 0,5 L vode tijekom dana, 44% trudnica pije do 1 L vode tijekom dana, 44% trudnica pije 1,5-2 L vode tijekom dana i 6% trudnica pije više od 3 L vode tijekom dana. Polovina ukupnog broja ispitanica pije 0,5 L soka tijekom dana, a 44% trudnica ne pije sokove. Trudnice unose manje od preporučenog dnevnog unosa tekućine pa ih treba osvijestiti o važnosti unosa 2 L tekućine tijekom dana. Posebnu pažnju treba obratiti na dodane šećere u sokovima te je preporuka unositi svježe cijeđene voćne sokove. Jednu šalicu kave tijekom dana popije 46% ispitanih trudnica. Kofein konzumiran u umjerenim količinama (do 300 mg/dan) ne predstavlja problem. Trudnicama je važno napomenuti da i neka druga pića i hrana (zeleni čaj, crni čaj, enrgetski napitci i čokolada) sadrže kofein te u slučaju istodobne konzumcije može doći do prekoračenja dopuštene doze kofeina (100). Pozitivan podatak je da 90% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije ne pije alkohol, 1 trudnica (2%) popije 1-2 pića mjesečno, a 4 trudnice (8%) piju alkohol samo u posebnim prilikama. Alkohol se treba izbjegavati tijekom trudnoće jer uzrokuje povećani rizik za spontani pobačaj, prijevremeni porod, smanjeni fetalni rast, hiperaktivnost, poteškoće s učenjem i fetalni alkoholni sindrom (71, 97, 100).

Iako pušenje tijekom trudnoće treba izbjegavati zbog negativnog ishoda na rast i razvoj fetusa, 16% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije puši cigarete. Zabrinjavajući je podatak da 50% ovih trudnica puši 5-15 cigareta dnevno.

Samo 52% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije smatra da se zdravo hrani, a 44% trudnica misli da je dovoljno jesti kao i prije trudnoće i uzimati dodatke prehrani za trudnice. Dobiveni podaci koji govore da 42% trudnica smatra da nisu dovoljno informirane o važnosti makronutrijenata i vitamina bitnih za razvoj djeteta te da 22% trudnica ne zna koji koji su makronutrijenti i vitamini važni za razvoj djeteta ukazuju na potrebu da zdravstveni djelatnici

trebaju pružiti više podataka o važnosti pravilne prehrane ženama koje planiraju trudnoću ili su trudne.

Veliki postotak trudnica (78%) iz Splitsko-dalmatinske županije uzima dodatke prehrani za trudnice. Trudnice treba upozoriti da uzimanje dodataka prehrani nikako ne može biti zamjena za pravilnu i raznoliku prehranu. Dodaci prehrani su potrebni u rizičnim trudnoćama, kod trudnica s kratkim razmakom između trudnoća, trudnica koje su već rodile novorođenčad niske porođajne mase, trudnica koje konzumiraju alkohol, trudnica pušača i blizanačkih trudnoća (100).

Slično anketno istraživanje o prehrambenim navikama trudnica je provedeno na području Banja Luke. Ispitanice iz Banja Luke su imale sličnu prosječnu dob, razinu obrazovanja i indeks tjelesne mase kao trudnice iz Splitsko-dalmatinske županije. Trudnice s područja Banja Luke imaju drugačiji izbor namirnica za doručak u usporedbi s trudnicama iz Splitsko-dalmatinske županije te čak 71,1% trudnica doručkuje žitarice. Pozitivan podatak je da je 68% trudnica iz Banja Luke konzumiralo mliječne proizvode za večernji obrok. Prema dostupnim podacima 82,7% trudnica iz Banja Luke konzumiralo je voće više puta dnevno, što je sukladno s prehrambenim smjernicama za prehranu trudnica. Trudnice iz Banja Luke bi trebale povećati unos povrća jer 49% ispitanica konzumira povrće manje od jednom dnevno. Najveći dio ispitanica (55,8%) konzumira 1 do 2 L tekućine tijekom dana, a trećina ispitanica konzumira manje od 1 L tekućine tijekom dana. Glavna tekućina koju konzumira ova skupina trudnica je voda (68,3% trudnica), 18,3% trudnica konzumira svježi cijeđeni sok bez dodatka šećera, a 10,6% trudnica konzumira sok sa dodatkom šećera. Većina trudnica pridržava se preporuka o konzumaciji kave te 74% ispitanica konzumira manje od je 1 šalice kave na dan. Zadovoljavajuće visok udio (90,4%) trudnica ne puši cigarete. Većina ispitanica (70%) uzima dodatke prehrani za trudnice. Najviše trudnica uzima dodatke prehrani po preporuci liječnika (102).

6. ZAKLJUČCI

1. Trudnoća je razdoblje tijekom kojeg se u organizmu žene razvija jedan ili više potomaka. Prehrana i epigenetika imaju značajnu ulogu u rastu i razvoju fetusa.
2. Epigenetika je znanost o nasljednim promjena genske ekspresije bez promjene u DNK slijedu. Najvažniji epigenetski mehanizmi su: DNK metilacija, modifikacije histona i djelovanje nekodirajućih RNK. Epigenetske modifikacije omogućuju istom genomu da programira različite stanične ishode.
3. Trudnoća je povezana s povećanim prehrambenim potrebama zbog fizioloških promjena majke i metaboličkih potreba fetusa. Nepravilna prehrana može promijeniti metabolički fenotip potomaka, što povećava rizika za pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti- hipoteza razvojnog porijekla zdravlja i bolesti (DOHaD- *developmental origins of health and disease*).
4. Trudnice iz Splitsko- dalmatinske županije nemaju prehrambene navike u skladu sa smjernicama prehrane za trudnice (neadekvatan izbor namirnica za doručak, neadekvatan dnevni unos tekućine, neadekvatan unos voća i povrća, visok postotak trudnica konzumira cigarete).
5. Zdravstveni radnici trebaju trudnicama pružiti informacije o pravilnim prehrambenim navikama.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. About Pregnancy [citirano 21.03.2020.]. Dostupno na: https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/conditioninfo
2. Medical News Today: Health News [Internet]. Pregnancy trimesters: A guide [citirano 21.03.2020.]. Dostupno na: https://www.medicalnewstoday.com/articles/323742#1
3. UCSF Health [Internet]. Pregnancy the three trimesters [citirano 21.03.2020.]. Dostupno na: https://www.ucsfhealth.org/conditions/pregnancy/trimesters
4. Office on Women's Health [Internet]. Stages of pregnancy [citirano 21.03.2020.]. Dostupno na: https://www.womenshealth.gov/pregnancy/youre-pregnant-now-what/stages-pregnancy
5. Locktich G. Clinical biochemistry of pregnancy. Crit Rev Clin Lab Sci. 1997;34:6.
6. Rodger M, Sheppard D, Gandara E, Tinmouth A. Haematological problems in obstetrics. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol 2015 Jul; 29(5):671–684.
7. Ramsay M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium. In Pavord S, Hunt B (ed). The Obstetric Hematology Manual. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. str. 3–12.
8. Škrablin S. Fiziološke promjene u tijelu trudnice- prilagodba na trudnoću. U:Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš S,i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 63-67.
9. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(3):209–214.
10. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1988;27(3):249–259.
11. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev. 1997 Jun;18(3):404-33.
12. Bentley-Lewis R1, Graves SW, Seely EW. The renin-aldosterone response to stimulation and suppression during normal pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2005;24(1):1-16.
13. Prager D, Braunstein GD. Pituitary disorders during pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995 Mar;24(1):1-14.
14. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL Jr, Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. Diabetes. 2015 Feb;64(2):327-334.
15. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, i sur. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999;181: 430.

16. Duggleby SL, Jackson AA. Protein, amino acid and nitrogen metabolism during pregnancy: how might the mother meet the needs of her fetus?. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002 Sep;5(5):503-539.
17. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update. 2005 Sep-Oct;11(5):527-539.
18. Koch KL. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2002 May;186(5):198-203.
19. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015 Mar 5. doi: 10.1098/rstb.2014.0066. [Epub ahead of print]
20. Nina Pereza, Saša Ostojić. Funkcionalna nejednakost roditeljskih genoma u etiologiji gestacijskih trofoblastičnih bolesti. Medicina Fluminensis. 2008;44(1):22-37.
21. Zhang G, Pradhan S. Mammalian epigenetic mechanisms. IUBMB Life. 2014 Apr;66(4):240-56.
22. Lorincz MC, Schübeler D. Evidence for Converging DNA Methylation Pathways in Placenta and Cancer. Dev Cell. 2017 Nov 6;43(3):257-258.
23. Traube FR, Carell T. The chemistries and consequences of DNA and RNA methylation and demethylation. RNA Biol. 2017 Sep 2;14(9):1099-1107.
24. Kornberg RD. Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. Science. 1974 May 24;184(4139):868-71.
25. Van HT, Santos MA. Histone modifications and the DNA double-strand break response. Cell Cycle. 2018;17(21-22):2399-2410.
26. Fan J, Krautkramer KA, Feldman JL, Denu JM. Metabolic regulation of histone post-translational modifications. ACS Chem Biol. 2015 Jan 16;10(1):95-108.
27. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. Adv Exp Med Biol. 2016;937:3-17.
28. Irfan A. Qureishi, Mark F. Mehler. Epigenetic mechanisms underlying nervous system diseases. Handb Clin Neurol. 2018; 147: 43–58.
29. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, Miralles F, Vaiman D. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. Int J Mol Sci. 2019 Jun 11;20(11):2837.
30. Jonathan D Best, Nessa Carey. The epigenetics of normal pregnancy. Obstet Med. 2013 Mar;6(1):3-7.

31. Kranjčec M. Uloga metilacije DNA u embrionalnom razvoju životinja [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2009 [pristupljeno 23.05.2020.]. Dostupno na: https://zir.nsk.hr/islandora/object/pmf%3A3742/datastream/PDF/view
32. Barton SC, Surani MA, Norris ML. Role of paternal and maternal genomes in mouse development. Nature. 1984 Sep 27-Oct 3;311(5984):374-6.
33. Nordin M, Bergman D, Halje M, Engström W, Ward A. Epigenetic regulation of the Igf2/H19 gene cluster. Cell Prolif. 2014 Jun;47(3):189-99.
34. Leighton PA, Saam JR, Ingram RS, Stewart CL, Tilghman SM. An enhancer deletion affects both H19 and Igf2 expression. Genes Dev. 1995 Sep 1;9(17):2079-89.
35. Disteche CM, Berletch JB. X-chromosome inactivation and escape. J Genet. 2015 Dec;94(4):591-9.
36. Panning B. X-chromosome inactivation: the molecular basis of silencing. J Biol. 2008 Oct 27;7(8):30.
37. Kralj I. Epigenetsko utišavanje X kromosoma [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2011 [pristupljeno 23.05.2020.]. Dostupno na: https://zir.nsk.hr/islandora/object/pmf%3A4194/datastream/PDF/view
38. Hoffman DJ, Reynolds RM, Hardy DB. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. Nutr Rev. 2017 Dec 1;75(12):951-970.
39. Loke YJ, Novaković B, Ollikainen M, Wallace EM, Umstad MP, Permezel M, i sur. The Peri/postnatal Epigenetic Twins Study (PETS). Twin Res Hum Genet. 2013 Feb;16(1):13-20.
40. Ávila JG, Echeverri I, de Plata CA, Castillo A. Impact of oxidative stress during pregnancy on fetal epigenetic patterns and early origin of vascular diseases. Nutr Rev. 2015 Jan;73(1):12-21.
41. Institut Ruđer Bošković [Internet]. Laboratorij za oksidacijski stres [citirano 25.05.2020.]. Dostupno na: https://www.irb.hr/Zavodi/Zavod-za-molekularnu-medicinu/Laboratorij-za-oksidacijski-stres
42. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial bloodflow and placental oxidative stress; a possible factor in human early pregnancy failure. Am J Pathol. 2000 Dec;157(6):2111-22.
43. Maltseva DV, Baykov AA, Jeltsch A, Gromova ES. Impact of 7,8-dihydro-8-oxoguanine on methylation of the CpG site by Dnmt3a. Biochemistry. 2009 Feb 17;48(6):1361-8.
44. Lertratanangkoon K, Orkiszewski RS, Scimeca JM. Methyl-donor deficiency due to chemically induced glutathione depletion. Cancer Res. 1996 Mar 1;56(5):995-1005.

45. Muačević Katanec D, Merkler A, Fumić K, Barić I, Merkler M, Reiner Ž. Homocistinurija u odraslih bolesnika - važnost ranog prepoznavanja u dječjoj i adolescentnoj dobi. Paediatr Croat. 2014;58(3):208-15.
46. Corrales FJ, Perez-Mato I, Sanchez Del Pino MM, Ruiz F, Castro C, Ruiz García-Trevijano E, i sur. Regulation of mammalian liver methionine adenosyltransferase. J Nutr. 2002 Aug;132(8):2377-2381.
47. Eriksson JG. Early programming of later health and disease: factors acting during prenatal life might have lifelong consequences. Diabetes. 2010 Oct;59(10):2349-50.
48. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. Clin Obstet Gynecol. 2008 Jun;51(2):333-48.
49. Myers B, McKlveen JM, Herman JP. Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback. Cell Mol Neurobiol. 2012 Feb 1. doi: 10.1007/s10571-012-9801-y. [Epub ahead of print]
50. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. Neuroendocrinology. 2013;98(2):106-15.
51. Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. Obstet Gynecol. 1977 Aug;50(2):186-90.
52. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. Lancet. 1998 Aug 29;352(9129):707-8.
53. Togher KL, O'Keeffe MM, Khashan AS, Gutierrez H, Kenny LC, O'Keeffe GW. Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development. Epigenetics. 2014 Jun;9(6):816-22.
54. Welberg LA, Thrivikraman KV, Plotsky PM. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. J Endocrinol. 2005 Sep. doi: 10.1677/joe.1.06374. [Epub ahead of print]
55. Wang J, Wu Z, Li D, Li N, Dindot SV, Satterfield MC, i sur. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. Antioxid Redox Signal. 2012 Jul 15;17(2):282-301.
56. Chango A, Pogribny IP. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. Nutrients. 2015 Apr 14;7(4):2748-70.
57. Blom HJ, Smulders J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. J Inherit Metab Dis. 2011 Feb;34(1):75–81.

58. Lee HS. Impact of Maternal Diet on the Epigenome During In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. Nutrients. 2015 Nov 17;7(11):9492-507.
59. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. J Adv Pharm Technol Res. 2011 Oct-Dec; 2(4):236–240.
60. Geraghty AA, Lindsay KL, Alberdi G, McAuliffe FM, Gibney ER. Nutrition During Pregnancy Impacts Offspring's Epigenetic Status-Evidence from Human and Animal Studies. Nutr Metab Insights. 2015; 8(1):41–47.
61. Niculescu MD, Craciunescu CN, Zeisel SH. Dietary choline deficiency alters global and gene-specific DNA methylation in the developing hippocampus of mouse fetal brains. FASEB J. 2006 Jan;20(1):43–49.
62. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, i sur. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2008 Nov 4;105(44):17046-9.
63. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, i sur. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. Diabetes. 2011 May;60(5):1528-34.
64. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJL. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. Circ Res. 2007 Mar 2;100(4):520-6.
65. Nguyen LT, Chen H, Zaky A, Pollock C, Saad S. SIRT1 overexpression attenuates offspring metabolic and liver disorders as a result of maternal high-fat feeding. J Physiol. 2019 Jan;597(2):467-480.
66. Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO, i sur. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. Physiol Rev. 2012 Jul;92(3):1479-514.
67. Bender DV, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. Medicus. 2008 Jan;17(1):19-25.
68. Savjetovalište za prehranu nutricionizam.hr [Internet]. Prehrana trudnica [citirano 13.06.2020.]. Dostupno na: https://www.nutricionizam.hr/clanci/prehrana-trudnica
69. Kominiarek MA, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. Med Clin North Am. 2016 Nov;100(6):1199-1215.

70. Vitamini.hr [Internet]. Što nam govori indeks tjelesne mase? [citirano 13.06.2020.]. Dostupno na: https://vitamini.hr/blog/vitaminoteka/sto-nam-govori-indeks-tjelesne-mase-4915/
71. Matoković V. Rani prenatalni i postanatalni čimbenici u populaciji trudnica i novorođenčadi s područja grada Osijeka. [Internet]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek; 2017 [pristupljeno 13.06.2020]. Dostupno na: https://zir.nsk.hr/islandora/object/ptfos%3A1169/datastream/PDF/view
72. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. Obstet Gynecol Surv. 2016 Aug;71(7):413-26.
73. Jurić D. Utjecaj trudnoće na zdravstveno ponašanje [Internet]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2018 [pristupljeno 13.06.2020]. Dostupno na: https://repozitorij.mefos.hr/islandora/object/mefos%3A711/datastream/PDF/view
74. Kreni zdravo [Internet]. Aminokiseline- što su i zašto ih trebamo? [citirano 14.06.2020.]. Dostupno na: https://www.krenizdravo.rtl.hr/prehrana/dodaci-prehrani/aminokiseline-sto-su-i-zasto-ih-trebamo
75. Kraljić N. Prehrana trudnica [Internet]. Varaždin: Sveučilište Sjever, Odjel za sestrinstvo; 2016 [pristupljeno 14.06.2020.]. Dostupno na: https://repozitorij.unin.hr/islandora/object/unin%3A2068/datastream/PDF/view
76. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. Nutrients. 2019 Feb 20;11(2):443.
77. Keleminec L. Fiziološke promjene u tijelu trudnice i prehrana u trudnoći [Internet]. Split: Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; 2014 [pristupljeno 16.06.2020.]. Dostupno na: https://repo.ozs.unist.hr/islandora/object/ozs%3A125/datastream/PDF/view
78. Asano H, Aonuma M, Sanosaka T, Kohyama J, Namihira M, Nakashima K. Astrocyte differentiation of neural precursor cells is enhanced by retinoic acid through a change in epigenetic modification. Stem Cells. 2009 Nov;27(11):2744-52.
79. Wen J, Hong Q, Wang X, Zhu L, Wu T, Xu P, i sur. The effect of maternal vitamin D deficiency during pregnancy on body fat and adipogenesis in rat offspring. Sci Rep. 2018 Jan 10;8(1):365.
80. Vaše zdravlje [Internet]. Vitamin C- najpoznatiji među vitaminima [citirano 16.06.2020.]. Dostupno na: https://www.vasezdravlje.com/hrana-i-zdravlje/vitamin-c-najpoznatiji-medu-vitaminima#Ucinci-vitamina-C-u-organizmu

81. Wang J, Yin N, Deng Y, Wei Y, Huang Y, Pu X, i sur. Ascorbic Acid Protects against Hypertension through Downregulation of ACE1 Gene Expression Mediated by Histone Deacetylation in Prenatal Inflammation-Induced Offspring. Sci Rep. 2016 Dec 20;6:39469.
82. InPharma [Internet]. Vitamini B skupine – uloga, važnost i preporučene količine [citirano 18.06.2020.]. Dostupno na: http://www.inpharma.hr/index.php/news/59/19/Vitamini-B-skupine-uloga-vaznost-i-preporucene-kolicine
83. Czeizel AE, Dudás I, VereczkeyA, Bánhidy F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. Nutrients. 2013 Nov 21;5(11):4760-75.
84. Greene NDE, Copp AJ. Neural Tube Defects. Annu Rev Neurosci. 2014;37:221-42.
85. Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. Br J Gen Pract. 2012 Jul;62(600):466-72.
86. Definicija hrane [Internet]. Vitamin B12 [citirano 20.06.2020.]. Dostupno na: https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-b12/
87. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MFF, Yajnik CS, Krishnaveni GV, Poston L, i sur. Maternal vitamin B12 in pregnancy and risk of preterm birth and low birth weight: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Am J Epidemiol. 2017 February 01;185(3):212–223.
88. Adaikalakoteswari A, Finer S, Voyias PD, McCarthy CM, Vatish M, Moore J, i sur. Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. Clin Epigenetics. 2015 Feb 27;7(1):14.
89. Definicija hrane [Internet]. Minerali [citirano 20.06.2020.]. Dostupno na: https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/minerali/
90. InPharma [Internet]. Dodaci prehrani u trudnoći [citirano 20.06.2020.]. Dostupno na: http://www.inpharma.hr/index.php/news/76/20/Dodaci-prehrani-u-trudnoci
91. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 1. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5. [Epub ahead of print]
92. Zarean E, Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. Adv Biomed Res. 2017 Aug 31;6:109.
93. Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. AIMS Public Health. 2015 Dec 4;2(4):793-803.

94. Tran PV, Kennedy BC, Lien YC, Simmons RA, Georgieff MK. Fetal iron deficiency induces chromatin remodeling at the Bdnf locus in adult rat hippocampus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Feb 15;308(4):276-82.
95. Glinoer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. Public Health Nutr. 2007 Dec;10(12A):1542-6.
96. Montgomery KS. Nutrition Column An Update on Water Needs During Pregnancy and Beyond. J Perinat Educ. Summer 2002;11(3):40-42.
97. Dejong K, Olyaei A, Lo JO. Alcohol Use in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2019 Mar;62(1):142-155.
98. Morgan S, Koren G, Bozzo P. Is Caffeine Consumption Safe During Pregnancy? Can Fam Physician. 2013 Apr;59(4):361-2.
99. Vitamini.hr [Internet]. Dodaci prehrani za trudnice [citirano 20.07.2020.]. Dostupno na: https://vitamini.hr/blog/vitaminoteka/dodaci-prehrani-za-trudnice-12168/
100. Hrvatski zbor nutricionista [Internet]. Pravilna prehrana u trudnoći i razdoblju dojenja [citirano 20.10.2020.]. Dostupno na: http://www.udruga-hzn.com/uploads/4/8/2/9/48294743/_pravilna_prehrana_u_trudnoći_i_razdoblju_dojenja.pdf
101. Live Science [Internet]. Pregnancy Diet & Nutrition: What to Eat, What Not to Eat [citirano 20.10.2020.]. Dostupno na: https://www.livescience.com/45090-pregnancy-diet.html
102. Tubić-Banović M. Prehrambene navike trudnica s područja Banja Luke. [Internet]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek; 2018 [pristupljeno 21.10.2020.]. Dostupno na: https://zir.nsk.hr/islandora/object/ptfos%3A1495/datastream/PDF/view

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Pregledom znanstvene literature ukazati na utjecaj epigenetike i prehrane na razvoj fetusa te prikazati rezultate anketnog istraživanja o prehrambenim navikama trudnica s područja Splitsko-dalmatinske županije.

Materijali i metode: Anketno istraživanje se provelo u ginekološkoj ambulanti dr. Baldo Obad u Splitu i ginekološkoj ordinaciji dr. Antonio Pavić u Sinju od svibnja do srpnja 2020. godine. Ispitanice su dobrovoljno i anonimno odgovarale na anketna pitanja. Uzorak je sačinjavalo 50 žena, a jedini kriterij uključenja bila je trenutna trudnoća. Prikupljeni podaci su se unijeli i obradili u statističkom programu SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*. Svi rezultati su prikazani tablično s detaljnim opisom dobivenih podataka.

Rezultati: Većina trudnice iz Splitsko-dalmatinske županije uzima pravilan broj obroka, ali njihov izbor namirnica ne odgovara smjernicama za pravilnu prehranu tijekom trudnoće. Trudnice bi trebale povećati unos cjelovitih žitarica, mliječnih proizvoda, voća i povrća te izbaciti sendviče, pekarske proizvode i slatkiše. Trudnice trebaju povećati dnevni unos tekućine na 2 L. Alkohol i kava se trebaju izbjegavati za piće, a preporuka je da se piju voda i svježe cijeđeni voćni sokovi bez dodatka šećera. Iako pušenje tijekom trudnoće treba izbjegavati, 16% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije puši cigarete. Samo 52% trudnica iz Splitsko-dalmatinske županije smatra da se zdravo hrani, a 44% trudnica misli da je dovoljno jesti kao i prije trudnoće i uzimati dodatke prehrani za trudnice. Zabrinjavajući podaci su da 42% trudnica smatra da nisu dovoljno informirane o važnosti makronutrijenata i vitamina bitnih za razvoj djeteta te da 22% trudnica ne zna koji su makronutrijenti i vitamini važni za razvoj djeteta. Veliki postotak (78%) trudnica uzima dodatke prehrani uglavnom uz preporuku liječnika.

Zaključci: Trudnoća je razdoblje tijekom kojeg se u organizmu žene razvija jedan ili više potomaka. Prehrana i epigenetika imaju značajnu ulogu u rastu i razvoju fetusa. Nepravilna prehrana može promijeniti metabolički fenotip potomaka i povećati rizik za pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti hipoteza je razvojnog porijekla zdravlja i bolesti (DOHaD - *developmental origins of health and disease*). S obzirom da trudnice iz Splitsko-dalmatinske županije nemaju prehrambene navike u skladu sa smjernicama prehrane za trudnice, zdravstveni radnici trebaju trudnicama pružiti informacije o pravilnim prehrambenim navikama.

9. SUMMARY

Objectives: By review the scientific literature indicate the impact of epigenetics and nutrition on fetal development and present the results of survey about nutrition habits of pregnant women from the Split-Dalmatia county.

Materials and methods: The survey was conducted in the gynecological polyclinic dr. Baldo Obad in Split and the gynecological ordination dr. Antonio Pavić in Sinj from May to July 2020. The sample consisted of 50 women and the only inclusion criterion was current pregnancy. The collected data were entered and processed in the statistical program SPSS-Statistical Package for the Social Sciences. All results are presented in a table with a detailed description of the obtained data.

Results: Most pregnant women from the Split-Dalmatia county take the correct number of meals, but their food choices is not in accordance with the guidelines for proper nutrition during pregnancy. Pregnant women should increase intake of whole grains, dairy products, fruits and vegetables and eliminate sandwiches, bakery products and sweets. Pregnant women should increase their daily fluid intake to 2 L. Alcohol and coffee should be avoided for drinking and it is recommended to drink water and freshly squeezed fruit juices without added sugar. Although smoking during pregnancy should be avoided, 16% of pregnant women from Split-Dalmatia county smoke cigarettes. Only 52% of pregnant women from the Split-Dalmatia county think that they eat healthily and 44% of pregnant women think that it is enough to eat as before pregnancy and take dietary supplements for pregnant women. Worrying data are that 42% of pregnant women think that they are not sufficiently informed about the importance of macronutrients and vitamins important for the development of the child and that 22% of pregnant women do not know which macronutrients and vitamins are important for the development of the child. A large percentage (78%) of pregnant women take dietary supplements mostly with a doctor's recommendation.

Conclusions: Pregnancy is a period during which one or more offspring develop in a woman's body. Nutrition and epigenetics play a significant role in fetal growth and development. Improper nutrition can change the metabolic phenotype of offspring and increase the risk of obesity, diabetes and cardiovascular disease - the hypothesis of the developmental origin of health and disease (DOHaD). Considering that pregnant women from the Split-Dalmatia county do not have nutritional habits in accordance with the dietary guidelines for pregnant women, health professionals should provide information to pregnant women about proper nutritional habits.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ana Blažević

Datum rođenja: 20.07.1996.

Mjesto rođenja: Gospić, Hrvatska

Adresa stanovanja: Karla Brkljačića 40, Gospić 53000

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: anablazevic2007@gmail.com

OBRAZOVANJE

2015. – 2020. Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2011. – 2015. Gimnazija Gospić

2003.- 2011. Osnovna škola dr. Jure Turića, Gospić

RADNO ISKUSTVO

2.2020. – 9.2020. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Sućidar

8.2018. – 9.2018., 7.2019. – 9.2019., 12.2019. – 1.2020. Slaganje robe, Ljekarna Pablo, Gospić

9.2020. Anketiranje, Hrvatski zavod za javno zdravstvo

5.2019. – 6.2019. Promotor Femisan proizvoda, DARRER D.O.O.

5. 2019. – 6. 2019., 10.2019. – 11.2019., 1.2020. – 3.2020. Rad na blagajni, ZDRAVA HRANA d.o.o.

ZNANJA I VJEŠTINE

Rad na računalu: Microsoft Office, Esculap 2000

Strani jezik: Engleski jezik

Vozačka dozvola: B kategorija