

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno matematički fakultet
Biološki odsjek

Ivana Lela

**UTJECAJ TJELESNOG I ZDRAVSTVENOG STATUSA TRUDNICA NA
ANTROPOMETRIJSKA OBILJEŽJA NOVOROĐENČADI**

Diplomski rad

Zagreb 2017.

Ovaj rad izrađen je u Institutu za antropologiju u Zagrebu, pod voditeljstvom doc. dr. sc. Natalije Novokmet. Rad je predan na ocjenu Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja zvanja magistra eksperimentalne biologije.

Ovaj rad izrađen je u sklopu projekta Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima (CRIBS) voditelja doc.dr.sc. Saše Missonija (HRZZ-UIP-2019-09-6598).

Zahvaljujem doc. Missoniju na suglasnosti da u izradi diplomskog koristim podatke prikupljene na projektu CRIBS.

Veliku zahvalnost, u prvom redu dugujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Nataliji Novokmet na prijateljskom pristupu, savjetima i strpljenju tijekom planiranja, izrade i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Mateji Zajc Petranović na pruženoj pomoći i savjetima pri izradi diplomskog rada.

Velika hvala mojim roditeljima, sestri Nini i teti Dariji na ljubavi i vjeri u sve moje životne odluke.

Zahvaljujem mom Antoniju na bezgraničnoj ljubavi i motivaciji, te svim prijateljima koji su uvijek bili uz mene.

Sveučilište u Zagrebu

Diplomski rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

UTJECAJ TJELESNOG I ZDRAVSTVENOG STATUSA TRUDNICA NA
ANTROPOMETRIJSKA OBILJEŽJA NOVOROĐENČADI

Ivana Lela

Glavni cilj ovog rada bio je istražiti utjecaj indeksa tjelesne mase prije trudnoće i razine glukoze u drugom tromjesečju na porođajnu težinu, porođajnu duljinu i opseg glave novorođenčeta. Također je bio cilj utvrditi trend promjena mjerenih antropometrijskih varijabli i izvedenih indeksa tijekom trudnoću u odnosu na uzorak kopna i otoka. Rezultati pokazuju značajnu korelaciju porasta glukoze u krvi trudnica s povećanim indeksom tjelesne mase prije trudnoće. Također je utvrđena značajna korelacija povećanog indeksa tjelesne mase prije trudnoće s većom porođajnom težinom, porođajnom duljinom i opsegom glave novorođenčadi. Dokazan je trend rasta antropometrijskih osobina novorođenčeta s povećanim vrijednostima glukoze u krvi trudnica i indeksom tjelesne mase prije trudnoće. Utvrđene su i povećane vrijednosti tjelesne mase, opsega struka, indeksa tjelesne mase i prepotrbušnog masnog tkiva trudnica s otoka u usporedbi s trudnicam kopna. Temeljem dobivenih rezultata možemo zaključiti da postoji utjecaj tjelesnog i zdravstvenog statusa trudnica na antropometrijske osobine novorođenčadi kao i razlike u antropometrijskim osobinama trudnica s obzirom na mjesto stanovanja (kopno/otok).

(49 stranice, 7 slika, 14 tablica, 119 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb, Hrvatska.

Ključne riječi: metabolizam glukoze, indeks tjelesne mase, trudnoća, novorođenčad

Voditelj: doc. dr. sc. Natalija Novokmet

Suvoditelj: izv. prof. dr. sc. Ana Galov

Ocjenitelji:

Rad prihvaćen:

BACIS DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Graduation Thesis

Faculty of Science

Division of Biology

IMPACT OF BODY AND HEALTH STATUS OF PREGNANT WOMEN ON
ANTHROPOMETRY OF NEWBORNS

Ivana Lela

Rooseveltovo trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

The main goal of this study was to investigate the influence of body mass index before pregnancy and glucose levels in the second trimester on birth weight, birth length and head circumference of newborns and to determine the trend of measured anthropometric variables of pregnant women and derived indices during pregnancy compared to the place of residence. The results show a significant correlation of increased blood glucose uptake with an increased body mass index before pregnancy and an increased body mass index before pregnancy on higher birth weight, birth length, and head circumference of the newborns. The growth trend of neonatal anthropometry has been demonstrated in line with increased glucose levels in pregnant women and body mass index before pregnancy. It was found that pregnant women from the island have increased body mass values, waist circumference, body mass index, and pre-fetal fatty tissue than pregnant women on the mainland. Based on the results we can conclude that there is an influence of body and health status of pregnant women on the anthropometry of newborns as well as the differences in the anthropometry of pregnant women in relation to the place of residence (mainland / island).

(49 pages, 7 figures, 14 tables, 119 references, original in: Croatian)

Thesis deposited in the Central Biological Library

Key words: glucose metabolism, body mass index, pregnancy, newborns

Supervisor: Natalija Novokmet, PhD,

Cosupervisor: Ana Galov, PhD,

Reviewers:

Thesis accepted:

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Evolucija pretilosti.....	2
1.1.1. Hipoteza štedljivog fenotipa	2
1.1.2. Teorija fenotipske plastičnosti	3
1.2. Trudnoća.....	4
1.2.1. Fiziologija trudnoće	4
1.2.2. Metabolizam glukoze.....	6
1.2.2.1. Gestacijski dijabetes	7
1.2.2.2. Ostale štetne promjene metabolizma kod trudnica.....	8
1.2.3. Životni stil majke	8
1.2.4. Utjecaj promjena u trudnoći na rast i razvoj fetusa	9
1.3. Kohortne studije	10
1.3.1. Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima, CRIBS	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	12
3. PODRUČJE ISTRAŽIVANJA	13
4. UZORAK I METODE	14
4.1. Ispitanice.....	14
4.2. Anketni upitnici i trudničke knjižice	15
4.3. Antropometrijska mjerenja trudnica.....	15
4.4. Mjerenje visceralnog masnog tkiva trudnica.....	16
4.5. Izvedeni antropometrijski pokazatelji tjelesnog statusa trudnica	16
4.6. Biokemijske analize krvi trudnica	17
4.7. Antropometrija novorođenčeta	19
4.8. Biostatistička analiza	20
5. REZULTATI.....	21
5.1. Antropometrijska obilježja novorođenčadi	21
5.2. Demografske, reproduktivne, antropometrijske i zdravstvene karakteristike CRIBS ispitanica prije trudnoće te antropometrijska mjerenja i glukoza u krvi u trudnoći	25
5.3. Povezanost pokazatelja majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa prije i za vrijeme trudnoće s antropometrijskim obilježjima novorođenčadi	29
5.4. Sekularne promjene težine pri porodu 2001./03. -2016./17.	32

6. RASPRAVA	33
7. ZAKLJUČCI.....	37
8. LITERATURA	39
9. ŽIVOTOPIS.....	49

POPIS KRATICA:

ADA - engl. *American Diabetes Association*

ADP - adenzin difosfat (engl. Adenosine diphosphate)

AGA - prikladno za gestacijsku dob (engl. *Appropriate for gestational age*)

ATP - adenzin trifosfat (engl. Adenosine triphosphate)

CDC/NCHS - engl. Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics

CHICOS - engl. Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe

CO₂ - ugljikov (IV) oksid (engl. Carbon dioxide)

CoA - koenzim A

CRIBS - Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima

DOHaD - razvojno podrijetlo bolesti i zdravlja (engl. Developmental Origins of Health and Disease)

DZS - državni zavod za statistiku

ENRIECO - engl. Environmental Health Risks in European Birth Cohorts

EU - Europska unija

GD - gestacijski dijabetes

GLUK - glukoza (engl. glucose)

GWAS - genomska asocijacijska analiza (engl. Genome-wide association study)

GWG - gestacijsko dobivanje na težini (

HAPO - engl. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HbA_{1c} - hemoglobin A_{1c} test ili glikozilirani hemoglobin

HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. High density)

HKMB - Hrvatska komora medicinskih biokemičara

HPL - ljudski placentalni laktogen (engl. Human placental lactogen)

IADPSG - engl. International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Groups;

ITM - indeks tjelesne mase (engl. Body mass index)

IUGR – intrauterini zastoje rasta djeteta (engl. *Intrauterine growth restriction*)

KB - klinička bolnica

KBC - klinički bolnički centar

LDL - lipoprotein srednje gustoće (engl. Intermediate density lipoproteins)

LGA – makrosomno (engl. Large for gestational age)

MetS - metabolički sindrom (engl. Metabolic Syndrome)

NADH/NAD⁺ - nikotinamid adenin dinukleotid (engl. Nicotinamide adenine dinucleotide)

OGTT - oralni test opterećenja glukozom (engl. Glucose tolerance test)

SD - standardna devijacija

SGA - mali za gestacijsku dob (engl. *engl. small for gestational age*)

SŠ - srednjoškolsko obrazovanje

TSH - tiroidni stimulirajući hormon (engl. Thyroid-stimulating hormone)

TT - tjedan trudnoće

VSS – viša stručna sprema

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

1. UVOD

Značaj utjecaja uhranjenosti, odnosno, optimalnog tjelesnog i zdravstvenog statusa majke na vitalitet novorođenčadi prepoznat je još u gornjem paleolitu (oko 100.000 god. pr. Kr. - oko 10.000 god. pr. Kr.). Dokaz za tu tvrdnju je 11 centimetara visoka vapnenačka figurica žene, poznata kao Venera iz Willendorfa (Dickson 1990). Od njezinog otkrića 1800-tih, tumačenjem konteksta nastanka ove i drugih sličnih Venera, pokušava se interpretirati politički i društveni kontekst tog vremena. Figurice žena iz gornjeg paleolitika obično se opisuju kao "hiper-žene", s pretjeranim sekundarnim spolnim karakteristikama (Nowell i Chang 2014). Prema Guthrie (2005), sve figurice "Venere" predstavljaju "paleo-erotiku", a omjer njihovog struka i kukova, tumači se kao poželjna antropometrijska proporcija kod žena s uskim strukovima i širokim kukovima u paleolitu. Ovo tumačenje također pretpostavlja da je paleolitička seksualna privlačnost bila strogo heteroseksualna i utemeljena na reprodukciji i plodnosti, stoga paleolitičku Veneru često nazivaju "Božica plodnosti".

Žene s većim energetske zaliha masti imale su selektivnu prednost u pogledu boljeg podnošenja stresa uzrokovanog nedostatkom hrane. Nestašice hrane bile su vrlo česte u ljudskoj povijesti i gotovo neizbježan događaj u životu naših predaka (vjerojatno i višekratni). Stoga nije iznenađujuće što u podacima o suvremenim nomadskim populacijama, u kojima se do hrane dolazilo lovom i sakupljanjem, nije zabilježena pretilost (Page i sur. 1974, Christakis 1975, West 1978, Zimmet 1979, Phillips i Kubisch 1985). S obzirom na karakteristike lovačkih i sakupljačkih društava, kao i arheološke dokaze koji potvrđuju učestalost nestašica hrane, teško je odrediti jesu li figurice "Venere" iz gornjeg paleolitika nastale prema stvarnim "modelima" tog doba ili se radilo samo o mašti umjetnika i stremljenju prema zamišljenom idealu. Pretilost prikazana na figurici "Venere" može biti i evolucijski rezultat ekologije gladi i obilja koja djeluju na maloj populaciji (Brown 1991).

Ljudi su razvili sposobnost "spremanja" zaliha energije, kao pripremu za neizbježnu nestašicu hrane, kroz sintezu i pohranu masti. Selekcija je pogodovala proizvodnji periferne tjelesne masti u žena (steatopigija) čija reproduktivna kondicija ovisi o njihovoj sposobnosti da izdrže prehrane potrebe trudnoće i dojenja (Huss-Ashmore 1980). Osim toga, minimalna razina masti povećava reproduktivni uspjeh ženskog spola zbog povezanosti s redovitim menstrualnim ciklusom, kao i ranijom menarhom (Frisch 1987). Stoga je, u kontekstu nejednake dostupnosti hrane, pretilost u prošlosti bila socijalni odabir jer je

predstavljala kulturni simbol društvenog prestiža i indeks općeg zdravlja (Brown 1991). Danas, u suvremenoj populaciji koja je prihvatila sjedilački način života i obilje hrane, pretilost predstavlja ozbiljan zdravstveni problem.

1.1. Evolucija pretilosti

1.1.1. Hipoteza štedljivog fenotipa

Uzrok pretilosti i prekomjerne težine suvremenih ljudi kombinacija je interakcije genetičkih značajki sa socio-kulturnim obrascima ponašanja i kulturnim obilježjima. Genetska i kulturna obilježja su evolucijski proizvodi sličnih procesa selekcije koji su povezani sa nedostatkom hrane u prošlosti (Brown 1991). Posljednjih godina, dokazi o postojanju gena koji omogućuju pojedincima korištenje energetske učinkovite hrane i pohranjivanje rezervne energije u obliku masti sve su impresivniji. Već je Neel 1962. godine predložio hipotezu štedljivog gena koja je počivala na činjenici da su pokretači prirodne selekcije unutar ljudske populacije kroz povijest bili ciklusi obilja i gladi. Važno je primijetiti da samim time što je dokazano postojanje "štedljivih" gena ne znači da samo njima možemo objasniti epidemiju pretilosti u suvremenom društvu (Davison i sur. 2007). Rezultati genomske asocijacijske analize (GWAS) koje se provode s ciljem otkrivanja genetičkih uzroka pretilosti sugeriraju da se radi o kompleksnom fenotipskom svojstvu, na koje osim genetičkih čimbenika utječu i negenetički čimbenici čije učinke još ne poznajemo u potpunosti (Goodarzi 2017). Predispozicija za razvoj pretilosti rezultat je prilagodbe naših predaka na česta razdoblja nestašice hrane. Međutim, u današnjim okolnostima u kojima je energetska bogata hrana stalno dostupna upravo to svojstvo koje je našim precima davalo selektivnu prednost za preživljenje i bolju reprodukciju, postalo je štetno.

Tijekom ljudske povijesti pretilost nije bila zdravstveni problem, čak ni realna mogućnost za većinu ljudi. S evolucijskog gledišta, nestašice hrane u prošlosti djelovale su kao moćni čimbenici prirodne selekcije, oblikujući biologiju ljudi i ponašanje (Brown 1991). Lovačko-sakupljačka ekonomija bila je karakteristična za ljudska društva tijekom više od 95% razdoblja naše povijesti. Njihovi pripadnici konzumirali su visoko kvalitetnu hranu, održavali visoku razinu tjelesne kondicije, dobro podnosili rizik periodične nestašice hrane i općenito bili zdraviji od mnogih suvremenih populacija koje se oslanjaju na poljoprivredu (Eaton i sur. 1988). Prije približno 12.000 godina ljudske su populacije počele prelaziti s nomadskog na

sjedilački način života, koji je uključivao uzgoj hrane poljodjelstvom i domestifikacijom životinja. Takva promjena omogućila je evoluciju velikih urbanih civilizacija. Modernizacija je također povezana sa smanjenom potrošnjom tjelesne energije koja se odnosi na rad, rekreaciju ili dnevne aktivnosti (Brown 1991). No arheološki zapisi jasno pokazuju da je poljoprivreda povezana s prehrambenim stresom, lošim zdravljem i socijalnim nejednakostima (Cohen i Armelagos 1984). Socijalna nejednakost, posebice diferencijalan pristup strateškim resursima igra presudnu ulogu u raspodjeli pretilosti u većini društava. Ekološki uvjeti koji dovode do teške oskudice mogu djelovati kao jake sile selekcije za "štedljivi" genotip (Brown 1991). Tradicionalna društva koja prolaze kroz proces ekonomske modernizacije, pokazuju brzo povećanje prevalencije pretilosti (Page i sur. 1974, Kristakis 1975, West 1978, Zimmet 1979, Phillips i Kubisch 1985). Brzina kojom pretilost postaje uobičajeni zdravstveni problem u kontekstu modernizacije naglašava kritičnu ulogu kulturnog ponašanja u uzročnosti pretilosti, zbog nedovoljno vremena za promjene i prilagodbe u genima (Brown 1991).

1.1.2. Teorija fenotipske plastičnosti

Fenotipska plastičnost može se definirati kao "sposobnost pojedinih genotipova da proizvode različite fenotipove kada su izloženi različitim okolišnim uvjetima" (Pigliucci i sur. 2006). To uključuje mogućnost modifikacije razvojnih putanja kao odgovor na specifične okolišne promjene, kao i sposobnost pojedinog organizma da promijeni svoj fenotipski status ili aktivnost kao odgovor na varijacije u uvjetima okoliša (Garland i Kelly 2006). Fenotipsku plastičnost najjednostavnije je opisati primjerom u kojem imamo jedinku sa genetičkom predispozicijom za visoki rast, a koja zbog neodgovarajućih okolišnih čimbenika ne dostiže puni potencijal te ostaje niža rastom, što potvrđuje promjenu fenotipa kao odgovor na uvjete okoliša. Kao i kod bilo kojeg svojstva organizma, način na koji pojedinac reagira na utjecaj okoliša podložan je evolucijskoj promjeni (Fusco i Minelli 2010). Teorija fenotipske plastičnosti predstavlja temeljno polazište u razumijevanju fenotipske varijabilnosti, pri čemu okoliš ima ključnu ulogu u razvoju organizma (Moczek 2015). Primjer fenotipske plastičnosti lako je vidljiv u fetalnom razvoju djeteta i ranom djetinjstvu. Prilikom nesrazmjera genetičke predispozicije i uvjeta intrauterinog okoliša u kojem fetus raste i razvija se, razvojna plastičnost, koja se očituje u tjelesnim i metaboličkim prilagodbama ploda, može postati podloga za razvoj bolesti (Barker i sur. 1989, Barker 2004). Ukoliko se predviđeni i stvarni

okoliš ploda razlikuju, ta nepodudarnost može imati nepovoljne posljedice na *fitness* jedinke, a dugoročno i na zdravlje (Bateson i sur. 2014). Promjene potaknute ovim mehanizmom ne moraju biti vidljive u trenutku poroda, nego mogu dugoročno dovesti do razvoja bolesti. Fetalni razvoj ovisi o majčinoj opskrbi hranjivim tvarima. Tako promjena u majčinom metabolizmu mijenja intrauterinu sredinu što kod potomstva može dovesti do predispozicije za metaboličke bolesti u kasnijoj životnoj fazi. Ovaj koncept poznat kao razvojno podrijetlo bolesti i zdravlja (DOHaD) navodi da promjene u kritičnom periodu razvojne plastičnosti u ranom životu uzrokuju promjene u normalnom rastu i razvoju; jedan te isti genotip može dovesti do različitih fenotipova kao odgovor na različite uvjete okoliša tijekom razvoja (Barker 2004, Taylor i Poston 2007, Langley-Evans i McMullen 2010).

1.2. Trudnoća

1.2.1. Fiziologija trudnoće

Tijelo žene pokazuje dinamičke promjene u svom sastavu tijekom trudnoće, kako bi podržalo fetus u njegovom razvoju od embrija do novorođenčeta (Widen i Gallagher 2014). Anatomske i fiziološke promjene tijela trudnice počinju odmah nakon začeća (Locktich 1997). Važno je razumjeti normalne fiziološke promjene koje se javljaju u trudnoći, jer će to pomoći u prepoznavanju promjena koje su abnormalne (Soma - Pillay i sur. 2016).

Promjena volumene plazme jedna je od normalnih fizioloških promjena; volumen se plazme povećava progresivno tijekom normalne trudnoće (Rodger i sur. 2015). Povećanje plazme za 50% u odnosu na volumen prije trudnoće javlja se nakon 34 tjedna trudnoće i proporcionalna je težini novorođenog djeteta. Broj trombocita obično pada progresivno tijekom normalne trudnoće, iako obično ostaje unutar normalnih granica. U trudnoći dolazi do dvostruko ili trostruko povećanih zahtjeva za željezom, ne samo za sintezu hemoglobina, već i za fetus i sintezu određenih enzima. Zabilježen je i porast koncentracije folne kiseline za 10 do 20 puta, kao i potreba organizma za vitaminom B12. Također postoji značajan porast potražnje kisika tijekom normalne trudnoće. Uzrok tome je povećanje brzine metabolizma od 15% i povećana potrošnja kisika od 20%. Serumske koncentracije tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH-a) blago su smanjene u prvom tromjesečju, međutim povećavaju se ponovno na kraju prvog tromjesečja. Gornja granica u trudnoći povećava se na 5,5 $\mu\text{mol/L}$ u usporedbi s normalnom razinom od 4,0 $\mu\text{mol/L}$ (Soma-Pillay i sur. 2016).

Trudnoća je dijabetičko stanje i prilagodbe u metabolizmu glukoze omogućuju preusmjeravanje glukoze u fetus kako bi se omogućio razvoj fetusa, uz održavanje odgovarajuće majčinske prehrane (Angueira i sur. 2015). Beta-stanice gušterače koje izlučuju inzulin prolaze kroz hiperplaziju, što rezultira povećanim izlučivanjem inzulina i povećanom osjetljivošću inzulina u ranoj trudnoći, nakon čega slijedi progresivna rezistencija inzulina (Butte 2000). Inzulinska rezistencija majke započinje u drugom tromjesečju, a vrhunac dostiže u trećem tromjesečju. Rezultat je povećane sekrecije dijabetičkih hormona kao što su ljudski placentalni laktogen, hormon rasta, progesteron, kortizol i prolaktin. Ovi hormoni uzrokuju smanjenje osjetljivosti inzulina u perifernim tkivima kao što su adipociti i skeletni mišić smanjujući signalizaciju inzulinskog receptora (Newbern i Freemark 2011). Utjecaj hormona placente na osjetljivost inzulina je očigledan nakon poroda kada dolazi do naglog smanjenja inzulinske rezistencije (Mazaki-Tovi i sur. 2011).

U trudnoći dolazi i do porasta razine ukupnog kolesterola i triglicerida. Razina LDL kolesterola također raste i doseže povećanje za 50% normalne vrijednosti. Razina HDL kolesterola povećava se u prvoj polovici trudnoće i pada u trećem tromjesečju, iako i dalje zadržava vrijednosti 15% više od preporučene vrijednosti za opću populaciju.

Trudnoća zahtijeva i povećani unos proteina. Aminokiseline se aktivno transportiraju kroz placentu kako bi se zadovoljile potrebe fetusa. Tijekom trudnoće, katabolizam proteina se smanjuje, budući da se masti koriste za osiguravanje energije metabolizma (Soma-Pillay 2016). Prosječan fetus treba oko 30 g kalcija za vrijeme trudnoće kako bi mineralizirao kostur i održao svoje fiziološke procese. Većina se kalcija prenosi fetusu tijekom trećeg tromjesečja i proizlazi iz povećane apsorpcije kalcija iz majčine prehrane (Kovacs 2015). Smanjenje ukupne koncentracije kalcija u serumu tijekom trudnoće uglavnom je posljedica smanjenja razine serumskog albumina zbog hemodilucije, što rezultira smanjenjem udjela kalcija povezane s albuminom (Woodrow i sur. 2006).

Primjećen je i gubitak koštane mase trudnica tijekom trudnoće (Dorr i sur. 1989). Promjena kostiju je niska u prvom tromjesečju i povećava se u trećem tromjesečju kada se poveća potreba fetalnog kalcija. Izvor kalcija u trećem tromjesečju prethodno je pohranjeni skeletni kalcij (Woodrow i sur. 2006). Promjene odražavaju potrebu da majčinski kostur bude otporan na sile savijanja i biokemijski napor potreban za nošenje rastućeg fetusa (Soma-Pillay 2016).

1.2.2. Metabolizam glukoze

Glikoliza je glavni metabolički put razgradnje glukoze, a događa se u citosolu svih stanica. Jedinствен je metabolički put razgradnje koji se može odvijati u aerobnim i anaerobnim uvjetima, ovisno o dostupnosti kisika i o lancu prijenosa elektrona. Međutim, za oksidaciju glukoze do piruvata, krajnjeg produkta glikolize, prijeko su potrebni kisik i mitohondrijski enzimi uključeni u kompleks piruvat-dehidrogenaza, ciklus limunske kiseline i respiracijski lanac. Svi glikolitički enzimi smješteni su u citosolu. Glukoza se ulaskom u glikolizu fosforilira pri čemu nastaje glukoza-6-fosfat. Reakcija je katalizirana heksokinazom. U reakciji izomerizacije aldoza-ketoza, glukoza-6-fosfat se pretvara u fruktoza-6-fosfat, a reakciju katalizira fosfoheksosa izomeraza. Zatim slijedi još jedna reakcija fosforilacije koju katalizira enzim fosfofruktokinaza (fosfofruktokinaza-1) pri čemu nastaje fruktoza-1,6-bisfosfat. Fosfofruktokinaza je inducibilna i subjekt je alosteričke regulacije, a ima i glavnu ulogu u regulaciji brzine glikolize. Aldolaza (fruktoza-1,6-bisfosfat-aldolaza) razgrađuje fruktoza-1,6-bisfosfat na dvije trioze: gliceraldehid-3-fosfat i dihidroskiaceton-fosfat. Gliceraldehid-3-fosfat i dihidroskiaceton-fosfat interkonvertiraju se s pomoću enzima fosfotrioza izomeraze. Glikoliza se nastavlja oksidacijom gliceraldehid-3-fosfata u 1,3-bisfosfoglicerat. Navedenu reakciju katalizira enzim ovisan o NAD⁺ u gliceraldehid-3-fosfat-dehidrogenaza. U sljedećoj reakciji, koja je katalizirana fosfoglicerat-kinazom, fosfat se prenosi s 1,3-bisfosfoglicerata na ADP, pri čemu nastaje ATP i 3-fosfoglicerat. Nadalje, 3-fosfoglicerat prelazi u svoj izomer 2-fosfoglicerat uz pomoć enzima fosfoglicerat-mutaze. Sljedeći je korak dehidratacija koja je katalizirana enolazom, pri čemu nastaje fosfoenolpiruvat. Enzim piruvat-kinaza prenosi fosfat s fosfoenolpiruvata na ADP, pri čemu nastaje ATP, a fosfoenolpiruvat zaostaje kao enolni oblik piruvata. U anaerobnim uvjetima piruvat se reducira uz NADH do laktata uz pomoć laktat-dehidrogenaze. U aerobnim uvjetima u mitohondrijima se piruvat oksidacijski dekarboksilira u acetil-CoA, koji se zatim u ciklusu limunske kiseline oksidira do CO₂. Oksidacijom glukoze do CO₂ i vode u tkivima stvara se oko 32 mola ATP-a po molekuli glukoze (Murray i sur. 2011).

Metabolizam glukoze tijekom trudnoće uvelike je promijenjen. Otpornost na inzulin tijekom trudnoće proizlazi iz različitih čimbenika, uključujući promjene u hormonu rasta i lučenju kortizola (antagonisti inzulina). Nadalje, lučenje hormona posteljice (HPL-ljudski placentalnog laktogena) utječe na metabolizam masnih kiselina i glukoze, potiče lipolizu i smanjuje unos glukoze. Dolazi i do povećanog lučenja inzulina zbog inzulinske rezistencije. Osim toga, estrogen i progesteron također doprinose poremećaju inzulinske-glukoza ravnoteže.

Povećan udio tjelesene masnoće majke, smanjena tjelovježba i povećani unos kalorija također pridonose stanju relativne netolerancije glukoze (Gilmartin i sur. 2008).

1.2.2.1. Gestacijski dijabetes

Jedna od uobičajenih medicinskih komplikacija u trudnoći je gestacijski dijabetes (GD), šećerna bolest koja se definira kao poremećaj metabolizma glukoze koji se prvi put pojavi ili otkrije tijekom trudnoće (ADA 2001). Posljedica je nedostatnog izlučivanja inzulina u uvjetima pojačane potrebe za inzulinom tijekom fetalnog razvoja i fiziološke inzulinske rezistencije trudnice (HKMB 2014). Prevalencija GD-a povećala se za više od 30% unutar jednog ili dva desetljeća u cijelom svijetu (Chen i sur. 2012, Anna i sur. 2008).

Važno je naglasiti kako su bez univerzalnih programa probira mnoge komplikacije u trudnoći, uključujući GD, neprepoznate i neliječene. Kriteriji za postavljanje dijagnoze GD-a donedavno su bili neujednačeni (HKMB 2014). Istraživači međunarodne HAPO (engl. *Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) studije 2008. godine istraživali su povezanost hiperglikemije i negativnog ishoda trudnoće kako bi objasnili rizike štetnih ishoda povezanih s različitim stupnjevima intolerancije glukoze kod majke. Nadalje, međunarodna udruga radnih skupina za istraživanje šećerne bolesti u trudnoći (engl. *International Association for the Diabetes and Pregnancy StudyGroups*; IADPSG) 2010. godine iznijela je preporuku novih kriterija za postavljanje dijagnoze GD-a (IADPSG Consensus Panel, 2010). Prije postavljanje dijagnoze GD-a potrebno je isključiti dijagnozu prethodno prisutne manifestne šećerne bolesti, koja nije bila otkrivena prije trudnoće (HKMB 2014).

Prema IADPSG kriterijima, oralni test opterećenja glukozom (OGTT) vrši se između 24. i 28. tjedna trudnoće natašte s pomoću 75 g glukoze. GD se dijagnosticira ako je zadovoljen bilo koji od sljedećih graničnih vrijednosti:

- Glukoza u plazmi natašte ≥ 92 mg/dl ($\geq 5,1$ mmol/L)
- Glukoza u plazmi nakon 1 sata ≥ 180 mg/dl (≥ 10 mmol/L)
- Glukoza u plazmi nakon 2 sata ≥ 153 mg/dl ($\geq 8,5$ mmol/L) (Rani i Begum 2016).

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) u kolovozu 2013. godine prihvatila je dijagnostičke kriterije IADPSG-a te odredila dvije kategorije hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći: šećernu bolest u trudnoći i GD (WHO 2013). Hrvatsko perinatološko društvo 2010. godine prihvatilo je dijagnostičke kriterije IADPSG-a i izradilo postupnik za probir i dijagnozu šećerne bolesti u trudnoći (Đelmiš i sur. 2010).

Prema postupniku, tijekom prvog tromjesečja predviđeno je klasificirati status glikemije u svih trudnica mjerenjem glukoze (natašte ili nasumično) ili HbA1c. Kod trudnica s vrijednostima glukoze natašte u rasponu 5,1–7,0 mmol/L postavlja se dijagnoza GD-a već u prvom tromjesečju. Nadalje, kod trudnica s vrijednostima glukoze $\geq 7,0$ mmol/L natašte ili $\geq 11,1$ mmol/L u nasumičnom uzorku, ili HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) postavlja se dijagnoza manifestne šećerne bolesti. Jedino u trudnica kod kojih je u prvom tromjesečju izmjerena glukoza natašte $< 5,1$ mmol/L, a anamnestičko-klinički pokazatelji upućuju na GD, potrebno je između 24. i 28. tjedna trudnoće učiniti OGTT.

Majke s GD-om imaju povećani rizik za mrtvorodenost, perinatalne komplikacije i rođenje djece sa značajno povećanom porođajnom težinom. Postoji povećana učestalost hiperbilirubinemija, hipokalcijemije, sindroma respiratornog distresa i policitemije kod novorođenčadi majki s GD-om. Dugoročne komplikacije novorođene djece mogu uključivati pretilost, dijabetes tijekom djetinjstva, pogoršanu motoričku funkciju, veće stope nepažnje i hiperaktivnosti (Gilmartin i sur. 2008).

1.2.2.2. Ostale štetne promjene metabolizma kod trudnica

Debljina kod majke prije početka trudnoće i pretjerano dobivanje težine tijekom trudnoće negativne su promjene koje predstavljaju jedan od čimbenika rizika za pretjerani fetalni rast. Pretilost majki (sa ili bez pojave GD-a) može uzrokovati fetalnu preuhranjenost i čini se da je jedan od čimbenika rizika za makrosomiju i metaboličke poremećaje u djetinjstvu (Gilmartin i sur. 2008). Važno je napomenuti kako trudnice s prethodno dijagnosticiranim GD-om imaju veliki rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 (Noctor i Dunne 2015). Pored tjelesnih, važnu ulogu imaju i emocionalne promjene tijekom trudnoće koje često mogu biti povezane. Visoka razina estrogena i progesterona te njihova složena interakcija doprinose povećanoj osjetljivosti i emocionalnosti trudnice (Lothian 2008). Te promjene mogu dovesti do pojave straha, depresije, tjeskobe i nezadovoljstva u trudnoći.

1.2.3. Životni stil majke

Navike stila života trudnica značajne su odrednice kratkoročnog i dugoročnog zdravstvenog stanja. Majčino zdravlje prije i tijekom trudnoće i perinatalni faktori kao što su tjelesna aktivnost, konzumacija duhana i alkohola tijekom trudnoće mogu imati važnu ulogu u

zdravlju, razvoju i indeksu tjelesne mase (ITM) potomaka (Wrotniak i sur. 2008). Trenutna saznanja potvrđuju povezanost gestacijskog dobivanja na težini, konzumacije alkohola, duhana, nepravilne prehrane i nedovoljne tjelesne aktivnosti s visokom porođajnom težinom i razvojem dječje pretilosti (Rooney i sur. 2011, Seneviratne i sur. 2014). Nadalje, istaživanja su pokazala da sociodemografski i socioekonomski čimbenici imaju utjecaj na porođajnu težinu (Elshibly i Schmalisch 2008). Loše zdravstvene navike i psihosocijalne karakteristike majke povezane su s nizom nepovoljnih ishoda trudnoće, uključujući povećan rizik od carskog reza, nisku porođajnu težinu i prijevremeni porod (Darnton-Hill i sur. 2004, Lumley i sur. 2004, Stotland i sur. 2005, Callaway i sur. 2006, Pivarnik i sur. 2006, Mendez i sur. 2008, Thangaratinam i sur. 2012, Oteng-Ntim i sur. 2012, Nilsson i sur. 2013).

Jedna od glavnih posljedica slabog zdravlja i prehrambenih navika majke je niska porođajna težina (Moore i sur. 2004). Nekoliko studija provedenih u Hrvatskoj istraživalo je utjecaj majčinog životnog stila (konzumacija alkohola i duhana, pretilost, dob) na ishode trudnoće. Prema dobivenim podacima 11,5 % istraživanih trudnica priznalo je konzumaciju alkohola, 4,0 % trudnica redovitu konzumaciju alkohola, a 1,4 % opijanje (Peković i Barišić 2013). Istraživanje provedeno na području grada Zagreba zabilježilo je neprimjerenu, čak i štetnu uporabu lijekova tijekom trudnoće (Leppée i sur. 2010). Zbog loših životnih navika trudnica trebalo bi poboljšati kvalitetu terapije tijekom ovog osjetljivog životnog razdoblja. Primjećen je blagotvoran učinak redovite umjerene tjelesne aktivnosti u trudnoći na nižu učestalost makrosomije kod novorođenčadi te GD kod trudnica, a može se objasniti pozitivnim utjecajem aerobnih vježbi na toleranciju na glukozu (Tomić i sur. 2013).

1.2.4. Utjecaj promjena u trudnoći na rast i razvoj fetusa

Već početkom 1990-tih Barker i Hales zaključili su da nedostatnost hranjivih tvari tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja dovodi do latentnih bolesti u odrasloj dobi. Prema Barkerovoj hipotezi brojne organske strukture s pripadajućim funkcijama bit će podvrgnute programiranju tijekom prenatalnog života, determinirajući tako psihološke i metaboličke odgovore koji se nastavljaju u odrasloj dobi. Promjene hranjivih tvari u embrionalnom i fetalnom razdoblju kao i endokrini status tijekom trudnoće mogu rezultirati razvojnim prilagodabama uvjetovanim strukturnim, psihološkim, metaboličkim i epigenetičkim promjenama, stvarajući predispoziciju za kardiovaskularna, metabolička i endokrina oboljenja, posebice metabolički sindrom (MetS) (Lau i sur. 2011).

Pretilost majke u trudnoći povećava rizik za štetni ishod zdravlja majke i novorođenčeta. Nedavna istraživanja potvrdila su povezanost dječje pretilosti sa majčinom pretilošću prije trudnoće i dobitkom na težini tijekom trudnoće. Prekomjerno dobivanje na težini za vrijeme trajanja trudnoće povezano je s većim ITM-om novorođenčeta u dječjoj dobi i adolescenciji (Arenz i Von Kries 2009). Epidemija dječje pretilosti je javnozdravstveni problem diljem svijeta. Prema podacima za Europsku uniju (EU) broj djece s prekomjernom težinom povećava se za 1,3 milijuna godišnje, od kojih više od 3.000.000 postaju pretili (Kosti i Panagiotakos 2006). Nedavni rezultati pokazuju kako se gestacijski dobitak težine (*engl. gestational weight gain, GWG*), pušenje i konzumacija alkohola u trudnoći mogu povezati s dječjom pretilošću (Stamatis i sur. 2015). Nadalje, ovaj problem naglašava činjenica da dječja pretilost vodi do pretilosti odraslih osoba.

Nedavna istraživanja potvrdila su povezanost prenatalne izloženosti duhanskim spojevima i majčine pothranjenosti sa smanjenim psihomotoričkim razvojem djeteta. Prenatalna izloženost duhanskim spojevima također je povezana s promjenama u transportu aminokiselina, sinteze proteina i enzimske aktivnosti, što može trajno utjecati na razvoj mozga fetusa (Clifford i sur. 2012). Zabilježena je i povezanost majčine pothranjenosti prije trudnoće sa smanjenjem jezične sposobnosti djece u dobi od 12 mjeseci, kao i sa smanjenjem kognitivnog i motoričkog razvoja djece u dobi od 24 mjeseca (Polanska i sur. 2015).

1.3. Kohortne studije

Populacijske kohortne studije rođenih predstavljaju longitudinalne studije koje prate istu skupinu pojedinaca tijekom njihova života. Populacijske studije trudnoće i kohortne studije rođenih pogodne su za proučavanja ranih odrednica zdravlja i bolesti koje počinju u fetalnom razvoju i djetinjstvu (Manolio i sur. 2006, McDonald i sur. 2013). Posljednja dva desetljeća, provode se brojne kohortne studije trudnica i rođene djece diljem Europe. Projekt Environmental Health Risks in European Birth Cohorts (ENRIECO 2009) financirala je EU; radi se o koordinaciji kohortnih studija rođenih u Europi, u područjima izloženosti zagađivanja okoliša (37 kohorti, s više od 350.000 ispitanika iz 19 europskih država, na prvom mjestu onih u sjevernoj i zapadnoj Europi) (Vrijheid i sur. 2012). Sličan projekt, Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe (CHICOS 2010-2013), ima za cilj poboljšati zdravlje djece u Europi kroz razvoj integrirane europske strategije za optimizirano proučavanje kohorti rođenih.

Diljem Europe postoji više od 70 kohortnih studija rođenih, koje proučavaju više od 500.000 majki, očeva i djece tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Prema izvješću projekta CHICOS pod nazivom "Strategies for European birth cohort research", jedan od najvećih nedostataka većine kohortnih studija rođenih je nedostatak podataka o manjinskim etničkim skupinama i određenim područjima Europe, posebno istočne Europe i u manjem opsegu južne Europe. Naime, u navedenim područjima najveća je prevalencija neželjenih zdravstvenih ishoda razvoja djece, kao i čimbenika rizičnog ponašanja i nezdravog životnog stila (CHICOS 2010). Ovakav oblik istraživanja još nije proveden u Hrvatskoj, ni u zemljama jugoistočne Europe.

1.3.1. Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima, CRIBS

Ovaj diplomski rad izrađen je u okviru studije „Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima“ (CRIBS) koji financira Hrvatska zaklada za znanost u trajanju od tri godine, a provodi je Institut za antropologiju u Zagrebu u suradnji sa Kliničkim bolničkim centrom (KBC) Split. CRIBS je pilot studija čiji je cilj procjena prevalencije poznatih čimbenika rizika (bioloških, ekoloških i ponašajnih) za MetS-a u populacijama istočnojadranskih otoka (Brač i Hvar) te susjednog kopnenog područja (Split i okolica). Procesi deagrarizacije i depopulacije na hrvatskim otocima narušili su demografsku i gospodarsku bazu otoka (Faričić i Magaš 2004). Stanovnici istočnojadranskih otoka tradicionalno su se bavili ribarstvom i poljoprivredom te su se pridržavali tradicionalne mediteranske prehrane (Rudan i sur. 1992, Missoni 2006). Međutim, novija istraživanja hrvatski otočnih populacija pokazuju značajnu promjenu prehrane u odnosu na tradicionalnu mediteransku (Missoni 2009, 2012, Sahay i sur. 2013). Posljednjih godina uočen je trend povećanja čimbenika rizika za pojavu pretilosti i MetS-a ne samo u odraslih već i u djece i adolescenata (Jureša i sur. 2011).

Ciljna populacija istraživanja su trudnice i novorođenčad, najpogodnija populacijska skupina za proučavanje ranih odrednica zdravlja i bolesti koje počinju već u fetalnom razdoblju i djetinjstvu. Studija CRIBS je osmišljena tako da trudnice budu sustavno praćene kroz cijelu trudnoću, kao i njihovo dijete, do druge godine života. Također, ciljna populacija je odabrana i zbog visoke prevalencije MetS-a utvrđene u prethodno provedenim istraživanjima otočnih populacija (Deka i sur. 2012, Karns i sur. 2013).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U ovom longitudinalnom istraživanju riječ je o proučavanju genetičkih i okolišnih odrednica kompleksnih bolesti, MetS-a, na reprezentativnom uzorku od oko 700 ispitanica i njihove djece u populacijama otoka Hvara i Brača te grada Splita i okolice.

Kompleksne bolesti (metabolički sindrom, dijabetes tipa 2, pretilost) danas su vodeći uzrok obolijevanja i smrtnosti s velikim utjecajem na zdravlje stanovništva i visokim troškovima liječenja. Prevalencija MetS-a veća je od 30% u općoj populaciji Hrvatske, uz posebno visoku stopu na hrvatskim otocima, do 58%.

U ovom diplomskom radu cilj je istražiti populacijsku strukturu stanovništva Splitsko-dalmatinske županije i ispitati utjecaj intrauterinog okoliša na fenotipska obilježja novorođenčadi i to realizacijom sljedećih ciljeva:

1. Usporediti učestalosti odabranih pokazatelja majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa za vrijeme trudnoće u populacijama otoka Brača i Hvara te Splita i okolice, što je sastavni dio antropološke analize populacijske strukture.
2. Usporediti antropometrijska obilježja novorođenčadi u populacijama otoka Brača i Hvara te Splita i okolice, što je sastavni dio antropološke analize populacijske strukture.
3. Ispitati interakciju odabranih pokazatelja majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa za vrijeme trudnoće s antropometrijskim obilježjima novorođenčadi.
4. Utvrditi utječe li intrauterini okoliš na fenotipska obilježja novorođenčadi.
5. Provjeriti postojanje sekularnog trenda u istraživanim populacijama usporedbom izmjerenih vrijednosti antropometrijskih obilježja novorođenčadi s podacima iz literature.

Populacijske kohortne studije trudnica i rođene djece posebno su pogodne za proučavanje ranih odrednica zdravlja i bolesti koje se javljaju još u fetalnom razdoblju i djetinjstvu. Novija istraživanja utvrdila su povezanost majčinoga zdravstvenog statusa, prehrane i stila života sa zdravljem djeteta te su potvrdila da uvjeti rasta i razvoja ploda za vrijeme trudnoće imaju značajan utjecaj na djetetov kasniji rast i razvoj. Važnost rezultata ove pilot-studije jesu stvaranje temelja budućega usmjerenijeg, populacijski prilagođenog modela rane intervencije, što će predstavljati značajan doprinos javnom zdravstvu u Hrvatskoj. Saznanja i iskustva stečena na temelju provedenoga istraživanja doprinijet će stvaranju učinkovitijih programa promocije zdravlja.

3. PODRUČJE ISTRAŽIVANJA

Splitsko-dalmatinska županija s pripadajućim populacijama otoka Hvara i Brača, kao i populacijom priobalja i zaleđa grada Splita, iznimno su važni za proučavanje čimbenika rizika za razvoj MetS-a. Jedan od glavnih razloga činjenica je da su hrvatske otočne populacije još uvijek relativno geografski izolirane iz čega proizlazi populacija homogenoga genetičkog podrijetla i obrazaca životnoga stila s izvrsnim genealoškim podacima, sličnih prehrambenih navika i izloženosti sličnim okolišnim utjecajima (miješanje tradicionalnih, suvremenih i tranzicijskih utjecaja), predstavljajući time prikladan model za ovakvu longitudinalnu studiju, kao i za buduća genetička i epigenetička istraživanja (Rudan i sur. 1999, Rudan i sur. 2004). Izolirane otočne populacije pokazale su se kao dobri modeli za istraživanje kroničnih nezaraznih bolesti (Smolej Narančić 1999, 2000, 2001, Rudan i sur. 2002, 2003a, 2003b, 2004b, Škarić-Jurić i sur. 2005, Polašek i sur. 2006). Institut za antropologiju u Zagrebu ima dugogodišnje iskustvo provođenja holističkih, antropoloških, interdisciplinarnih istraživanja ciljnih populacija hrvatskih otoka (Rudan i sur. 1999, Rudan i sur. 2004a). Razvojem turizma i porastom društvene svijesti o zaštiti okoliša uvelike je poraslo zanimanje društva za otočnu problematiku, a posebnu pozornost zaokupljaju demografske značajke (Nejašmić i Mišetić 2006). Hrvatski otoci predstavljaju područje posebnoga nacionalnog interesa. Ustav Republike Hrvatske (članak 52) jamči osobitu zaštitu otoka, mora i obale (Ustav Republike Hrvatske, 2001).

4. UZORAK I METODE

Prema podacima Državnog zavoda za statistiku (DZS) u 2015. godini ukupnu populaciju Republike Hrvatske činilo je 2 174 964 (51,7%) žena i 2 028 640 (48,3%) muškaraca (DZS, 2017). Navedeni podaci prate trend povećane stope smrtnosti muškaraca u kasnijoj životnoj dobi (>45 godina) u odnosu na žene. U ranijim životnim skupinama (≤45 godina) veći je broj muškaraca u odnosu na žene. Iz toga slijedi da se u općoj populaciji Republike Hrvatske rađa više muške djece u odnosu na žensku, što potvrđuju podaci DZS-a iz 2016. godine u kojoj je rođeno 19 072 muške djece (50,8%), a 18 465 (49,2%) ženske.

Sukladno podacima DZS-a, za potrebe projekta izračunat je reprezentativni uzorak od 713 ispitanica i njihove djece u populacijama otoka Hvara i Brača te grada Splita. S obzirom da je projekt još u procesu uključivanja ispitanica, rezultati su dobiveni na manjem poduzorku koji je stoga slabije reprezentativan. Od 195 uključenih parova majka-novorodjenče, njih 14 je isključeno iz analize zbog prijevremenog poroda (nedonoščad), a dodatnih 10 jer nije imalo izmjerene biokemijske parametre (vrijednosti glukoze). U ovom diplomskom radu primjenjen je longitudinalni istraživački pristup na poduzorku od 171 parova majka-novorodjenče i testirana teorija fenotipske plastičnosti.

4.1. Ispitanice

Uzorak čine zdrave trudnice bez povijesti kroničnih oboljenja s jednoplodnom trudnoćom, koje su začele prirodnim putem. Ispitanice u studiji dio su populacije Splitsko-dalmatinske županije, točnije, otoka Hvara, Brača i grada Splita s bližom okolicom. Sudionice su projekta Hrvatske zaklade za znanost, "Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima" (CRIBS). Sve ispitanice su prije uključivanja u istraživanje potpisale informirani pristanak, nakon što im je objašnjena svrha i cilj istraživanja, kao i prednosti sudjelovanja. Uključivanje u studiju provodilo se u ginekološkim ordinacijama, kod liječnika primarne zdravstvene prakse koji i inače skrbe za ginekološko zdravlje tih žena. Isti ginekolozi pratili su trudnice tijekom čitave trudnoće. Također, u slučaju bilo kakvih nejasnoća ili potrebe za dodatnim informacijama ispitanice su mogle kontaktirati voditelja projekta kao i njegove suradnike. Ispitanice su sustavno praćene kroz cijelu trudnoću, a planirano je i praćenje njihovog djeteta do druge godine života. Također, besplatno su im napravljene dodatne pretrage sukladno potrebama istraživanja i dobiti za ispitanicu. Ukoliko su neki od nalaza odstupali od

normalnih vrijednosti, svaka ispitanica je bila obaviještena i upućena na daljnje pretrage. Također sve su upoznate sa značenjem rezultata istraživanja te mogućnostima njihove praktične primjene. Važno je istaknuti da je projekt u potpunosti bio bezopasan za trudnice i njihove bebe.

4.2. Anketni upitnici i trudničke knjižice

Ispitanice se prate tijekom i nakon trudnoće prema unaprijed dizajniranom, standardiziranom protokolu. Prvi anketni upitnik ispitanice su ispunjavale između 18.-28. tjedna trudnoće u kojima su prikupljeni osobni podaci ispitanice, osobna i obiteljska anamneza, antropometrijska mjerenja i pokazatelji socioekonomskog statusa. Drugi anketni upitnik ispitanice su ispunjavale između 30.-32. tjedna trudnoće a odnosio se na prehrambene navike i životni stil majke. Podaci o sistematskim pregledima majke, ugroženosti u trudnoći, tijekom sadašnje trudnoće, ultrazvuku majke i fetusa kao i antropometrijskim mjerenjima majke i novorođenčeta uzeti su iz trudničkih knjižica i bolničkih otpusnih pisama majke i novorođenčeta.

4.3. Antropometrijska mjerenja trudnica

U tri navrata za vrijeme trajanja trudnoće, jedanput u svakom tromjesečju, trudnice su antropometrijski izmjerene u ginekološkim ordinacijama u kojima su vodile trudnoću. Prvo mjerenje bilo je između 12. i 14. tjedna trudnoće (TT), drugo mjerenje između 18. i 22. TT, a treće između 30. i 32. TT. Mjereni su sljedeći kvantitativni antropometrijski pokazatelji; tjelesna težina, opseg trbuha te debljina kožnog nabora bicepsa i tricepsa nadlaktice. Mjerenje svakog antropometrijskog pokazatelja vršilo se 2x uzastopno, a kao konačna vrijednost uzeta je srednja vrijednost tih dvaju uzastopnih mjerenja. Tjelesna visina trudnice izmjerena je samo jednom, prilikom prvog mjerenja trudnice. Mjerenja antropometrijskih mjera vršena su prema metodama opisanima u Praktikum biološke antropometrije (1975.), koje su izrađene u skladu s protokolom International Biological Programme (Weiner i Laurie, 1981).

Tjelesna visina trudnica mjerena je pomoću zidno fiksiranog visinomjera s točnošću od 5 mm, tjelesna težina trudnica mjerena je na digitalnoj podnoj vagi s točnošću od 100 g, opseg trbuha platnenom trakom (krojačkim metrom) s točnošću od 1 mm, a debljina kožnih nabora

Harpenderovim kaliperom s točnošću od 0,2 mm. Prilikom mjerenja trudnice su bile bez obuće, u donjem rublju.

Tjelesna visina mjerena je tako da je trudnica prema visinomjeru bila okrenuta leđima, skupljenih peta i ispravljenih ramena, spuštanjem pomičnog horizontalnog kraka visinomjera do dodirivanja tjemena. Tjelesna težina očitana je nakon što bi trudnica s oba stopala stala na sredinu podne vage, samostalno stojeći, bez pridržavanja. Opseg trbuha mjereno je na kraju izdisaja, kad je muskulatura trbušne stijenke bila opuštena, kružno oko trbuha kroz točku koju čini središte linije koja spaja najniže palpabilno rebro i *cristu iliaku*. Za vrijeme mjerenja trudnica je bila u stojećem položaju, skupljenih stopala i ruku opuštenih uz tijelo.

Kožni nabor tricepsa nadlaktice mjereno je kaliperom na dorzalnoj strani nadlaktice iznad troglavog mišića na sredini nadlaktice i to tako da je mjeritelj palcem i kažiprstom zahvatio i podigao kožu, a krakove kalipera namjestio na udaljenost 1 cm ispod ruba nabora koji ide u kraniokaudalnom smjeru. Nakon kompresije kože kracima kalipera u trajanju dvije sekunde očitana je dobivena vrijednost.

Kožni nabor bicepsa nadlaktice mjereno je kaliperom iznad dvoglavog mišića nadlaktice na sredini nadlaktice, na način da se palcem i kažiprstom podigla koža, a kraci kalipera namjestili 1 cm ispod ruba nabora koji ide u kraniokaudalnom smjeru. Nakon kompresije kože kracima kalipera u trajanju od dvije sekunde očitana je dobivena vrijednost.

Podatak o tjelesnoj težini prije trudnoće dala je sama ispitanica iskazom.

4.4. Mjerenje visceralnog masnog tkiva trudnica

Visceralno masno tkivo trudnica mjereno je ultrazvučno tijekom redovitih ultrazvučnih pregleda radi praćenja rasta i razvoja fetusa, pri čemu je mjerena debljina predpotrbušnog masnog tkiva. Mjerenje je vršeno laganim polaganjem sonde, radi što manje kompresije masnog tkiva, između ksifoidnog nastavka i pupka trudnice iznad površine jetre, duž bijele linije (lat. linea alba), pri čemu je izmjerena maksimalna debljina prepotrbušnog masnog tkiva (Suzuki i sur. 1993, Kinoshitai Itoh 2006).

4.5. Izvedeni antropometrijski pokazatelji tjelesnog statusa trudnica

Izvedeni antropometrijski pokazatelji tjelesnog statusa trudnica, izračunati su posredno, iz izmjerenih antropometrijskih mjera:

- (1) ITM (indeks tjelesne mase), izračunat kao omjer težine u kilogramima i kvadrata visine u metrima (kg/m^2);

Prema WHO, za odrasle osobe starije od 20 godina ITM je :

- Pothranjenost ako je $\text{ITM} < 18,5$
 - 18,5-24,9 normalna tjelesna masa
 - 25,0-29,9 prekomjerna tjelesna masa
 - 30,0-34,9 I stupanj pretilosti
 - 35,0-39,9 II stupanj pretilosti
 - $< 40,0$ III stupanj pretilosti ili morbidna pretilost
- (2) postotak masnog tkiva trudnice prema formuli Deurenberga: $\% \text{ masnog tkiva} = (1,20 \times \text{ITM}) + (0,23 \times \text{dob/godine}) - (10,8 \times \text{spol djeteta} / \text{muški}=1, \text{ ženski}=0) - 5,4$ (Deurenberg i sur. 1991).

4.6. Biokemijske analize krvi trudnica

Napravljene su proširene biokemijske analize krvi vađene između 22. i 26. tjedna trudnoće u prostorijama Zavoda za medicinsko biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split. Ispitanicama je natašte vađena periferna, venska krv. Uzorci su obrađeni i pravilno pohranjeni do transporta u Zagreb, nakon čega su napravljene proširene biokemijske analize u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava. Među brojnim parametrima, određena je i razina glukoze u krvi. Prilikom analize izmjerenih parametara glukoze, odstupanja su definirana korištenjem preporučenih vrijednosti HKMB-a u trudnoći. Preporučena vrijednost za glukozu natašte prema HKMB-u u trudnoći $\leq 5,1 \text{ mmol/l}$. Ovisno o koncentraciji glukoze u krvi neke od ispitanica upućene su na OGTT. Standardni laboratorijski postupak OGTT testa proveden je u nekoliko faza na sljedeći način:

Pred analitička faza

1.1. Priprema pacijentice:

Test se radi ujutro, nakon prekononoćnog gladovanja (8-14 sati). Tri dana prije testa potrebno je provoditi uobičajenu prehranu. Najmanje 24 sata prije izvođenja testa potrebno je izbjegavati jače tjelesne aktivnosti. Za vrijeme testa pacijentica mora mirovati, ne smije konzumirati hranu i druga pića, osim vode.

1.2. OGTT:

Priprema otopine glukoze:

Otopina glukoze se priprema na način da se u vodi otopi točna odvaga glukoze (za jedan test opterećenja 75 g bezvodne glukoze ili odgovarajući ekvivalent glukoza-monohidrata u 250 ml vode). Ukoliko se otopina priprema dan ranije potrebno ju je pohraniti u hladnjaku, te je na dan korištenja izvaditi iz hladnjaka barem 30 minuta prije korištenja kako bi se postigla izomerizacija glukoze.

Provedba testa:

Prije opterećenja glukozom uzima se uzorak venske krvi u odgovarajuću epruvetu s antikoagulansom i inhibitorom glikolize. Važno je naglasiti da niti jedan poznati inhibitor ne može u potpunosti spriječiti glikolizu. Zbog toga epruvetu nakon uzorkovanja treba staviti na hladno (hladnjak, ledena kupelj), a plazmu što prije odvojiti od staničnog dijela centrifugiranjem. Zatim pacijentica popije 75 g glukoze otopljene u 250 ml vode, unutar 5 minuta. Drugi uzorak venske krvi uzima se na isti način kao i prvi, 60 minuta nakon opterećenja glukozom. Treći uzorak venske krvi uzima se na isti način kao prvi i drugi, 120 minuta nakon opterećenja (HKMB 2014).

Analitička faza

Dijagnoza šećerne bolesti u trudnoći postavlja se mjerenjem glukoze u plazmi u laboratoriju, automatiziranim postupkom i jednom od dviju preporučenih metoda. Preporučene metode za određivanje glukoze u Republici Hrvatskoj su enzimске metode s heksokinazom ili glukoza oksidazom (Stavljenić Rukavina i Čvorišćec 2007). Metode su dobro standardizirane iako imaju malu analitičku nepreciznost pri koncentracijama glukoze

koje se koriste za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, pogreške u klasificiranju mogu biti posljedica relativno velikih intraindividualnih bioloških varijacija (WHO 2006).

Postanalitička faza: Rezultati

Dijagnoza šećerne bolesti u trudnoći ne postavlja se temeljem preporučenih vrijednosti za opću populaciju, već temeljem dijagnostičkih vrijednosti, definiranih u odgovarajućem sustavu klasifikacije (HKMB 2014).

Tablica 1. Preporučeni izgled nalaza OGTT u trudnoći

TEST ORALNE PODNOŠLJIVOSTI GLUKOZE U TRUDNOĆI (oGTT) 75g				
Pretraga/Analit	Rezultat	Jedinica	Granična vrijednost	Napomena
Glukoza natašte		mmol/l	<5,1	
Glukoza-60 minuta		mmol/l	<10,0	
Glukoza-120 minuta		mmol/l	<8,5	
<i>IADPSG 2010/WHO 2013</i>				

4.7. Antropometrija novorođenčeta

Sve ispitanice porodile su se na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Medicinske sestre i primalje koje po porodu mjere antropometriju novorođenčeta prošle su tečaj iz antropometrije beba. Antropometrijska mjerenja novorođenčadi vršena su korištenjem instrumenata u KBC-u Split koji su redovito kalibrirani. Porođajna masa djeteta mjeri se digitalnom vagom i izražava se u gramima, a porođajna duljina i opseg glave mjere se medicinskim metrom i izražavaju u centimetrima. Porođajna duljina novorođenčeta mjeri se u ležećem položaju. Rezultati antropometrije novorođenčadi preuzeti su iz otpusnih pisama novorođenih beba.

Z-vrijednosti antropometrijskih pokazatelja (duljine pri porodu i težine) CRIBS novorođenčadi pri porodu (udaljenost od medijana populacije normalne distribucije) izračunate su korištenjem besplatnog statističkog softvera WHO Anthro 3.2.2., pri čemu su izvorni podaci ove studije standardizirani prema WHO vrijednostima (z-vrijednosti) (WHO Anthro software).

4.8. Biostatistička analiza

Karakteristike kvantitativnih varijabli prikazane su deskriptivno-statistički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom ispitana je raspodjela kvantitativnih varijabli te su se, ovisno o rezultatu ovog testa, u daljnjim analizama koristili parametrijski ili neparametrijski testovi. Kod varijabli koje su slijedile normalnu raspodjelu, razlike između skupina testirane su Studentovim t-testom i jednosmjernom ANOVA analizom (post-hoc Tukey). Odnosi između varijabli utvrđeni su izračunavanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije te multivarijatnom regresijskom analizom. Odnosi između kvalitativnih varijabli testirani su χ^2 -testom. Kod varijabli koje nisu slijedile normalnu raspodjelu, razlike između skupina testirane su Kruskal-Wallis testom, a odnosi između takvih varijabli izračunavanjem Spearmanovog koeficijenta korelacije.

Primijenjena je razina značajnosti statističkog testa $\alpha=0,05$ ($p<0,05$). Za statističku analizu i grafički prikaz podataka korišten je statistički software SPSS Statistic 750 te Microsoft excel paketa MS Office 2010.

5. REZULTATI

5.1. Antropometrijska obilježja novorođenčadi

Uzorak uvršten u analizu sastojao se od 171 – og para majka-novorođenče, od kojih su 92 djevojčice (53,8%) i 79 dječaka (46,2%) (Tablica 2). Za testiranje normalnosti distribucije antropometrijskih varijabli novorođenčadi izmjerenih pri porodu, izmjerene vrijednosti su ispitane Kolmogorov-Smirnovljevim testom; statistički značajno odstupanje od normalne distribucije utvrđeno je kod opsega glave pri porodu i kod novorođenih dječaka i kod djevojčica.

Prema podacima iz otpusnih pisama novorođene djece, vezano uz veličinu novorođenčeta u odnosu na gestacijsku dob, 3 djece (samo djevojčice, ukupno 1,8%) bilo je maleno za gestacijsku dob (SGA), 161 dijete (87 djevojčica i 74 dječaka, ukupno 94,7%) je bilo prikladno za gestacijsku dob (AGA), a 7 djece (2 djevojčice i 5 dječaka, ukupno 3,5%) je bilo makrosomno (LGA) (p=ns).

Tablica 2. Antropometrijske osobine novorođene djece u studiji CRIBS prikazane prema spolu. Prikazane su najniže i najviše izmjerene vrijednosti, srednja vrijednost \pm SD. Porođajna težina i duljina testirane su Studentovim t-testom, a opseg glave Mann-Whitneyevim testom.

Antropometrijska mjera	Spol						P
	Muški (N=79)			Ženski (N=92)			
	Min.	Maks.	Srednja vrijednost \pm SD	Min.	Maks.	Srednja vrijednost \pm SD	
Porođajna težina (kg)	2,61	4,71	3,67 \pm 0,45	2,48	4,6	3,50 \pm 0,41	<0,05
Porođajna duljina (cm)	47	56	51,47 \pm 1,89	46	55	50,44 \pm 1,76	<0,001
Opseg glave (cm)*	33,5	37,5	35,47 \pm 0,93	32	37,5	34,94 \pm 1,01	<0,001

*N=78 za mušku novorođenčad, N=91 za žensku novorođenčad

S obzirom na spol djeteta pronađena je statistički značajna razlika u sve tri antropometrijske osobine. Porođajna težina muške novorođenčadi veća je od porođajne težine ženske novorođenčadi (p=0,012). Također su porođajna duljina i opseg glave muške novorođenčadi veći nego vrijednosti za iste parametre mjerene kod ženske novorođenčadi (p<0,001) (Tablica 2).

Za testiranje normalnosti distribucije, varijable su ispitane Kolmogorov-Smirnovljevim testom; statistički značajno odstupanje od normalne distribucije utvrđeno je kod opsega glave pri porodu i kod novorođenih dječaka i kod djevojčica.

Usporedbom srednjih vrijednosti triju antropometrijskih mjera novorođenih dječaka i djevojčica prema mjestu stanovanja majke (kopno vs. otok), nisu utvrđene statistički značajne razlike unutar spolova u odnosu na mjesto stanovanja (Tablice 3 i 4).

Tablica 3. Antropometrijske osobine ženske novorođenčadi u odnosu na mjesto stanovanja.

N=79	Kopno			Otok			P
	Min.	Maks.	Srednja vrijednost	Min.	Maks.	Srednja vrijednost	
Porodajna težina (kg)	2,67	4,60	3,53±0,40	2,48	4,52	3,46±0,41	ns
Porodajna duljina (cm)	47	55	50,68±1,74	46	54	50,14±1,75	ns
Opseg glave (cm)*	32	37,50	34,91±1,14	33	36,50	34,98±0,86	ns

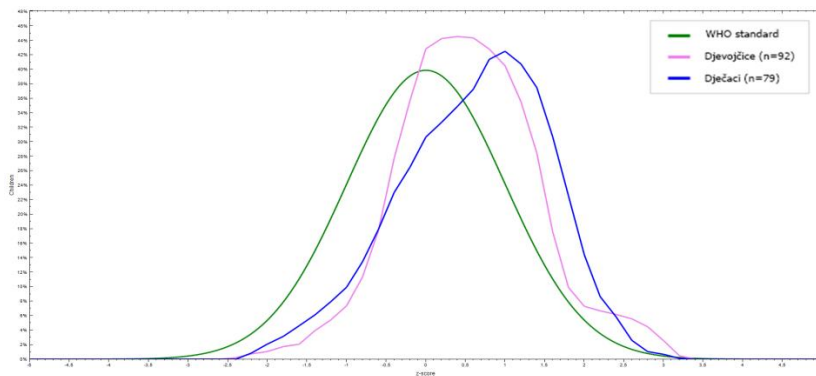
*N=78, testirano Mann-Whitneyevim testom

Tablica 4. Antropometrijske osobine muške novorođenčadi u odnosu na mjesto stanovanja.

N=92	Kopno			Otok			P
	Min.	Maks.	Srednja vrijednost	Min.	Maks.	Srednja vrijednost	
Porodajna težina (kg)	2,64	4,40	3,62±0,46	2,61	4,71	3,72±0,44	ns
Porodajna duljina (cm)	47	56	51,48±2,13	48	55	51,46±1,61	ns
Opseg glave (cm)*	33,50	37,20	35,33±0,97	34	37,50	35,64±0,86	ns

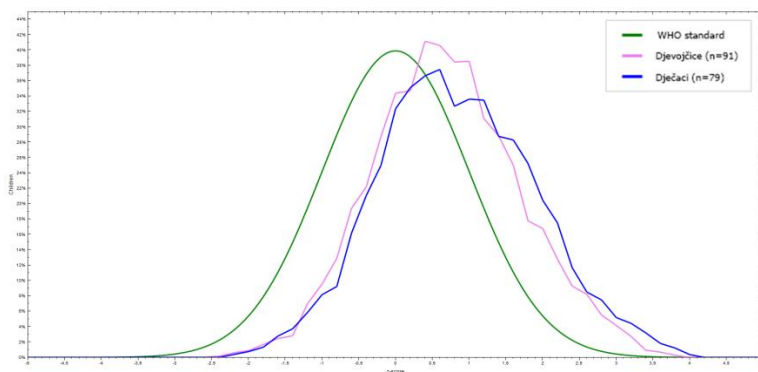
*N=91, testirano Mann-Whitneyevim testom

Antropometrijske osobine CRIBS novorođenčadi standardizirane su u odnosu na WHO standard odvojeno prema spolu. Z-vrijednost težine pri porodu djevojčica iznosi 0,54, a z-vrijednost dječaka 0,60 (Slika 1).

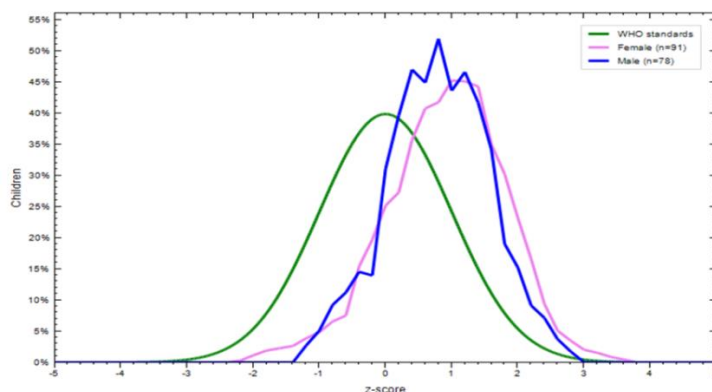


Slika 1. Težina pri porodu CRIBS novorođenčadi standardiziranih prema WHO vrijednostima (z-vrijednost) odvojeno po spolu.

Z-vrijednost duljine pri porodu djevojčica iznosi 0,69, a dječaka 0,84 (Slika 2), dok z-vrijednost opsega glave iznosi 0,90 kod djevojčica i 0,80 kod dječaka (Slika 3).



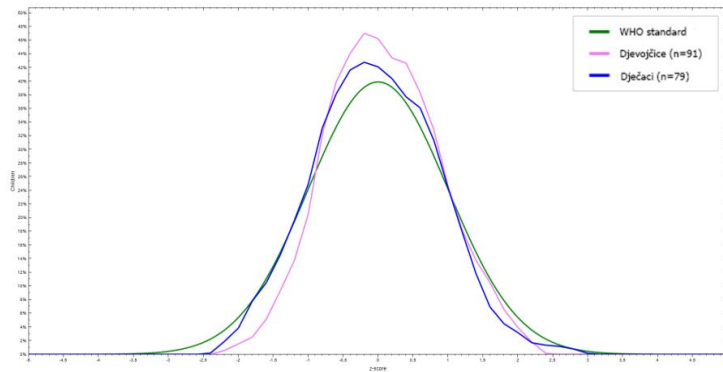
Slika 2. Duljina pri porodu CRIBS novorođenčadi standardiziranih prema WHO vrijednostima (z-vrijednost) odvojeno po spolu.



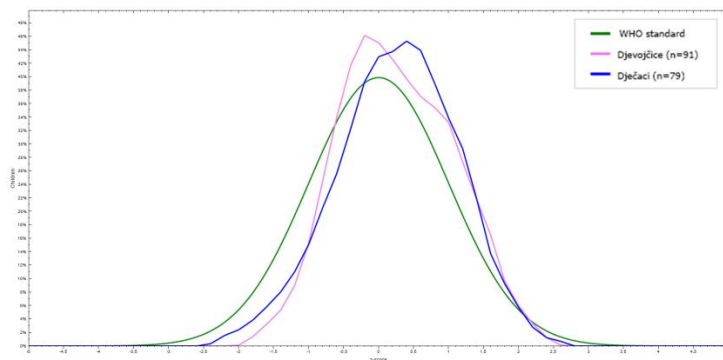
Slika 3. Opseg glave pri porodu CRIBS novorođenčadi standardiziranih prema WHO vrijednostima (z-vrijednost) odvojeno po spolu.

Srednja z-vrijednost omjera težine i duljine pri porodu ženske novorođenčadi (N=91) je 0,09, a srednja z-vrijednost muške novorođenčadi (N=79) je -0,03 (Slika 4). Srednja z-

vrijednost ITM-a pri porodu ženske novorođenčadi (N=91) je 0,28, a srednja z-vrijednost muške novorođenčadi (N=79) je 0,26 (Slika 5).



Slika 4. Omjer težine i duljine pri porodu CRIBS novorođenčadi standardiziranih prema WHO vrijednostima (z-vrijednost) odvojeno po spolu.



Slika 5. ITM pri porodu CRIBS novorođenčadi standardiziranih prema WHO vrijednostima (z-vrijednost) odvojeno po spolu.

5.2. Demografske, reproduktivne, antropometrijske i zdravstvene karakteristike CRIBS ispitanica prije trudnoće te antropometrijska mjerenja i glukoza u krvi u trudnoći

U trenutku poroda najmlađa ispitanica imala je 19,79 godina, a najstarija 41,66 godina. Iako je srednja dob ispitanica bila iznad 30 godina, 85,9% ispitanica s kopna i 92,4% ispitanica s otoka Brača i Hvara bilo je mlađe od 30 godina. Nisu pronađene statistički značajne razlike u srednjoj dobi pri porodu između ispitanica s obzirom na mjesto stanovanja (kopno/otok) (Tablica 5).

Tablica 5. Dobna struktura ispitanica prema mjestu stanovanja.

	Kopno N=92	Otok N=79	p
Najniža dob (god.)	19,79	20,67	
Najviša dob (god.)	40,06	41,66	
Srednja dob \pm SD	30,81 \pm 4,68	30,33 \pm 4,26	ns
	N (%)	N (%)	
<30 godina	79 (85,9%)	73 (92,4%)	ns
\geq 30 godina	13 (14,1%)	6 (7,6%)	

U uzorku CRIBS ispitanica pronađena je statistički značajna razlika u stupnju stručne sprema ($p < 0,001$); više je ispitanica s kopna nego s otoka imalo završenu višu stručnu spremu (VSS), a na otocima je bio veći broj ispitanica sa završenom sa srednjoškolskim obrazovanjem (SŠ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju poroda i bračnom statusu u odnosu na mjesto stanovanja ispitanica (kopno/otok) (Tablica 6).

Tablica 6. Socioekonomska struktura ispitanica.

	Kopno	Otok	P
Stručna sprema	N=87	N=72	
Trogodišnja srednja škola	7 (8)	21 (29,2)	<0,001
Četvero- ili petogodišnja srednja škola	26 (29,9)	26 (36,1)	
Viša škola ili trogodišnji studij	16 (18,4)	5 (6,9)	
Fakultet	34 (39,1)	19 (26,4)	
Poslijediplomski studij	4 (4,6)	1 (1,4)	
Broj poroda	N=87	N=73	
Prvorotkinja	41 (47,1)	24 (32,9)	ns
Drugorotkinja	35 (40,2)	36 (49,3)	
Tri- i višerotkinja	11 (12,6)	13 (17,8)	
Bračni status	N=89	N=77	
Neudana	8 (9)	10 (13)	ns
Udana (1. brak)	78 (87,6)	64 (83,1)	
Udana (2. brak)	3 (3,4)	3 (3,9)	

*Rezultati su prikazani kao apsolutne vrijednosti i učestalosti – N (%).

**ns – nije statistički značajno

Prema podacima dostupnima za 170 ispitanica, 143 (84,1%) trudnice rodile su prirodnim putem (vaginalni porod), a 27 (15,9%) ih je rodilo carskim rezom.

Kolmogorov-Smirnovljevim testom utvrđena je normalnost distribucije tjelesne težine prije trudnoće i tjelesne visine te su ove varijable dalje testirane parametrijskim testovima. Usporedba ovih antropometrijskih mjera, kao i na temelju njih izračunatog ITM-a prije trudnoće, nije pokazala statistički značajne razlike među ispitanicama u odnosu na mjesto stanovanja (kopno/otok) (Tablica 7). Zbog malog broja prekomjerno teških i pretelih ispitanica, ove dvije kategorije smo odlučili u daljnjim analizama združiti u jednu u kojoj su sve ispitanice s ITM-om $\geq 25,00 \text{ kg/m}^2$.

Tablica 7. Antropometrijske mjere ispitanica prije poroda, prezentirane u odnosu na mjesto stanovanja.

	Kopno			Otok			P
	Najniža vrijednost	Najviša vrijednost	Srednja vrijednost \pm SD	Najniža vrijednost	Najviša vrijednost	Srednja vrijednost \pm SD	
	N=82			N=70			
Tjelesna masa (kg)	47,00	113,00	66,07 \pm 12,24	44,00	123,00	66,81 \pm 12,75	ns
	N=75			N=71			
Visina (m)	1,52	1,85	1,71 \pm 0,06	1,55	1,83	1,71 \pm 0,06	ns
	N=69			N=70			
ITM	Poथranjenost	Normalna tjelesna masa	Prekomjerna tjelesna masa i pretilost	Poथranjenost	Normalna tjelesna masa	Prekomjerna tjelesna masa i pretilost	
N (%)	2 (2,90)	53 (76,80)	14 (20,30)	8 (11,40)	50 (71,40)	12 (17,10)	ns

Od 159 ispitanica za koje su nam bili dostupni podaci, njih 3 odnosno 1,9% imalo je povećane vrijednosti masnoće i prekomjernu tjelesnu težinu prije trudnoće. Od 154 ispitanice za koje su nam bili dostupni podaci o dijagnosticiranom visokom tlaku prije trudnoće, njih 4 odnosno 2,6% je potvrdilo visoki tlak u trudnoći (Tablica 8).

Tablica 8. Čimbenici rizika po ishod trudnoće koji su bili dijagnosticirani prije trudnoće.

N=159	Normalna vrijednost	Povećana vrijednost
Masnoće prije trudnoće N (%)	156 (98,1%)	3 (1,9%)
Prekomjerna tjelesna težina N(%)	156 (98,1%)	3 (1,9%)
N=154		
Visoki tlak prije trudnoće N(%)	150 (97,4%)	4 (2,6%)

Prema podacima iz anketnih uputnika za 97 ispitanica bili su nam dostupni rezultati OGTT-a; nalazi su bili uredni za 95 trudnica, dok su 2 otočanke imale povišene vrijednosti glukoze u prvom testiranju, no ne i na testiranju ponovljenom 2 tjedna nakon 1. testiranja i nakon što su 2 tjedna pazile na prehranu.

Prema podacima iz otpusnih pisama majki, GD dijagnosticiran je kod 9 žena (5,3%), pri čemu nisu utvrđene statistički značajne razlike između kopna i otoka ($p=ns$). Intrauterini zastoj rasta djeteta (IUGR) dijagnosticiran je dvjema trudnicama (1,2%), dok je preeklampsija

u trudnoći dijagnosticirana kod četiri trudnice (2,3%), baš kao i hipertenzija u trudnoći (2,3%).

Ispitanice su za vrijeme trudnoće tri puta bile antropometrijski izmjerene. Srednje vrijednosti te rezultat testiranja postoje li razlike u tjelesnoj masi, opsegu struka, kožnom naboru bicepsa, kožnom naboru tricepsa, ITM-u i postotku masnog tkiva između triju mjerenja, odvojeno za dvije populacije ispitanica prema mjestu stanovanja, prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Trend kretanja mjerenih antropometrijskih varijabli trudnice i izvedenih indeksa kroz trudnoću.

Varijable	Stanovanje	N	1. mjerenje	N	2. mjerenje	N	3. mjerenje	p
Tjelesna masa	kopno	75	67,27±12,07	69	70,98±12,65	45	77,12±12,84	<0,001
	otok	54	68,47±13,95	52	72,22±14,26	48	77,74±14,57	<0,01
Opseg struka	kopno	72	89,15±8,97	71	95,92±9,32	43	104,15±8,75	<0,001
	otok	55	90,77±11,31	54	97,35±10,86	51	106,07±9,49	<0,001
Kožni nabor bicepsa	kopno	73	15,61±7,88	71	17,57±8,88	44	18,05±8,41	ns
	otok	54	15,11±6,50	55	15,67±6,51	51	16,29±7,12	ns
Kožni nabor tricepsa	kopno	73	18,79±7,58	71	20,29±7,48	43	21,24±6,77	ns
	otok	55	20,16±9,0	55	20,98±6,68	51	22,22±6,74	ns
ITM	kopno	67	22,82±3,41	61	23,96±3,47	38	26,10±3,50	<0,001
	otok	54	23,63±4,65	46	24,93±4,94	44	26,70±4,93	<0,01
Postotak masnog tkiva	kopno	67	24,28±6,89	61	25,93±6,94	38	28,19±6,75	<0,05
	otok	54	24,17±8,49	46	25,54±8,93	44	27,50±8,15	ns
Prepotr. masno tkivo	kopno	77	12,02±5,29	73	14,78±5,45	58	17,43±5,75	<0,001
	otok	62	15,05±4,45	62	17,08±5,54	54	18,12±5,53	<0,01

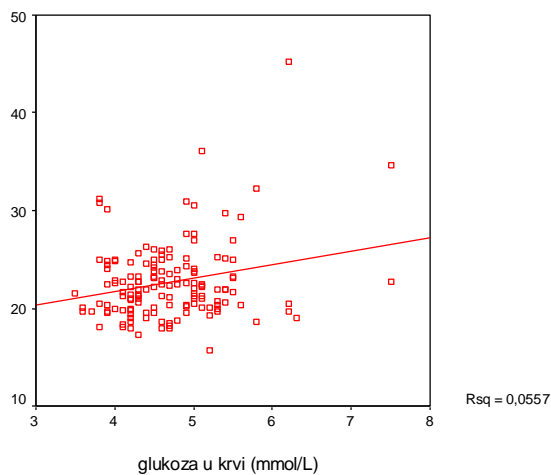
Što se razine glukoze u krvi tiče, nisu pronađene statistički značajne razlike izmjerenih vrijednosti među ispitanicama s obzirom na mjesto stanovanja; srednja vrijednost glukoze na kopnu bila je 4,6±0,58 mmol/L naspram 4,72±0,76 mmol/L na otocima (p=0,26). Kada smo naše ispitanice podijelili u kategorije: normalna vrijednost glukoze u trudnoći naspram hiperglikemija (kategorije definirane prema HKMB), 18,7% ispitanica imalo je hiperglikemiju (14 ispitanica s kopna i 18 ispitanica sa otoka, p=ns) (Tablica 10).

Tablica 10. Vrijednosti glukoze u odnosu na mjesto stanovanja.

	N	Normalna vrijednost glukoze	Hiperglikemija	p
kopno	92	78 (84,8%)	14 (15,2%)	ns
otok	79	61 (77,2%)	18 (22,8%)	

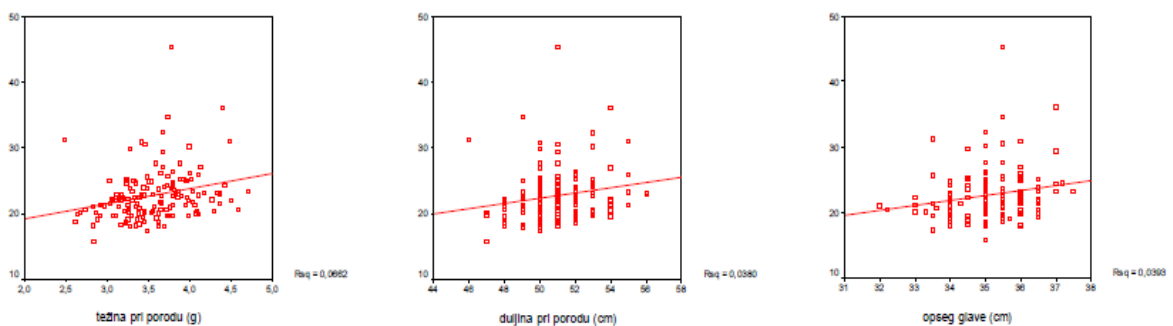
5.3. Povezanost pokazatelja majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa prije i za vrijeme trudnoće s antropometrijskim obilježjima novorođenčadi

Analizom korelacije između ITM-a majke prije trudnoće i glukoze mjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija ($R^2=0,056$; $R=0,236$; $p<0,01$) (Slika 6).



Slika 6. Korelacija ITM-a trudnica prije trudnoće i glukoze u krvi mjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće.

Statistički značajna korelacija utvrđena je između vrijednosti ITM-a majke prije trudnoće i porođajne mase djeteta ($R^2=0,066$; $R=0,257$; $p<0,05$), porođajne duljine djeteta ($R^2=0,038$; $R=0,195$; $p<0,01$) i opsega glave pri porodu ($R^2=0,039$; $R=0,198$; $p<0,05$) (Slika 7)



Slika 7. ITM trudnica prije trudnoće u odnosu na težinu pri porodu, duljinu pri porodu i opseg glave pri porodu.

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između glukoze u krvi mjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće i porođajne mase djeteta, duljine i opsega glave pri porodu.

U odnosu na ITM trudnice prije trudnoće, podijeljen u 3 kategorije (ITM1 = Pothranjenost, ITM2 = Normalna tjelesna masa i ITM3 = Prekomjerna tjelesna masa i pretilost), nisu pronađene statistički značajne razlike antropometrijskih mjera novorođene djece (Tablica 11).

Tablica 11. Usporedba antropometrijskih varijabli novorođene djece u odnosu na ITM majke prije trudnoće.

Varijabla	N	ITM1	N	ITM2	N	ITM3	p
težina pri porodu (kg)	31	3,55±0,43	108	3,55±0,45	26	3,72±0,41	ns
duljina pri porodu (cm)	31	50,45±1,80	108	50,91±1,89	26	51,5±1,98	ns
opseg glave pri porodu (cm)	30	35,21±0,92	108	35,14±1,06	26	35,38±0,84	ns
Dječaci							
težina pri porodu (kg)	11	3,66±0,43	53	3,64±0,48	12	3,84±0,34	ns
duljina pri porodu (cm)	11	51,00±1,84	53	51,53±1,96	12	51,75±1,81	ns
opseg glave pri porodu (cm)	11	35,59±0,92	53	35,50±0,96	12	35,46±0,69	ns
Djevojčice							
težina pri porodu (kg)	20	3,49±0,42	55	3,47±0,40	14	3,61±0,44	ns
duljina pri porodu (cm)	20	50,15±1,76	55	50,31±1,63	14	51,29±1,77	ns
opseg glave pri porodu (cm)	19	34,99±0,87	55	34,79±1,04	14	35,32±0,97	ns

Narednom analizom testirali smo postoji li povezanost između izmjerene vrijednosti glukoze u krvi i antropometrijskih mjera novorođene djece pri porodu. Trudnice su bile kategorizirane u dvije grupe; one s normalnim vrijednostima glukoze (GLUK1) te hiperglikemične (GLUK2), prema referentnim vrijednostima HKMB-a. Statistički je značajna bila jedino razlika u porođajnoj težini novorođenih djevojčica (Tablica 12).

Tablica 12. Usporedba antropometrijskih varijabli novorođene djece u odnosu na glukozu u krvi trudnice izmjerenu između 22. i 26. tjedna trudnoće.

Varijabla	N	GLUK1	N	GLUK2	p
težina pri porodu (kg)	139	3,55±0,43	32	3,68±0,48	ns
duljina pri porodu (cm)	139	50,94±1,91	32	50,78±1,81	ns
opseg glave pri porodu (cm)	137	35,14±1,03	32	35,37±0,87	ns
Dječaci					
težina pri porodu (kg)	66	3,67±0,44	13	3,67±0,52	ns
duljina pri porodu (cm)	66	51,60±1,94	13	50,77±1,48	ns
opseg glave pri porodu (cm)	65	35,45±0,97	13	35,62±0,65	ns
Djevojčice					
težina pri porodu (kg)	73	3,45±0,38	19	3,68±0,47	<0,05
duljina pri porodu (cm)	73	50,34±1,67	19	50,79±2,04	ns
opseg glave pri porodu (cm)	72	34,87±1,02	19	35,20±0,97	ns

Nisu pronađene statistički značajne razlike u težini, duljini i opsegu glave ni novorođenih dječaka niti djevojčica ovisno o paritetu majke (prvorotkinja vs. drugo- i više rotkinja).

Narednom analizom testirali smo postoji li povezanost između dijagnosticiranog GB i antropometrijskih mjera novorođene djece pri porodu. Trudnice su bile kategorizirane u dvije grupe; one bez GD-a te sa GD-om, prema podacima iz otpusnih pisama. Nisu pronađene statistički značajne razlike antropometrijskih mjera novorođene djece.

Tablica 13. Usporedba antropometrijskih varijabli novorođene djece u odnosu na dijagnosticirani GD

Varijabla	N	Bez GD	N	GD	p
težina pri porodu (kg)	162	3,58±0,43	9	3,50±0,51	ns
duljina pri porodu (cm)	162	50,93±1,88	9	50,56±2,07	ns
opseg glave pri porodu (cm)	160	35,21±1,00	9	34,83±1,09	ns
Dječaci					ns
težina pri porodu (kg)	75	3,67±0,46	4	3,57±0,40	ns
duljina pri porodu (cm)	75	51,49±1,92	4	51,00±1,41	ns
opseg glave pri porodu (cm)	74	35,48±0,93	4	35,38±1,03	ns
Djevojčice					ns
težina pri porodu (kg)	87	3,50±0,39	5	3,44±0,63	ns
duljina pri porodu (cm)	87	50,45±1,72	5	50,20±2,59	ns
opseg glave pri porodu (cm)	86	34,97±1,01	5	34,40±1,02	ns

5.4. Sekularne promjene težine pri porodu 2001./03. -2016./17.

Vrijednosti 10., 50. i 90. percentila težine izražene u gramima novorođenih dječaka i djevojčica, grupiranih prema paritetu majke (prvorotkinja vs. drugo- i višerotkinja), a rođenih u KBC-u Split u razdoblju 2001./03., odnosno, 2016./17. prikazane su u Tablici 13.

Tablica 14. Usporedba 10., 50. i 90. percentila težine novorođene djece iz generacije 2001./03. i 2016./17. Djeca su podijeljena prema spolu i paritetu (I-p. = prvorotke, II-p. = drugo- i višerotke, M = muško, Ž = žensko).

			Centile			
Autor	N	Rodnost i spol	Porodajna težina (g)	10	50	90
Roje i sur. 2005.	688	I-p.M		3000	3550	4100
CRIBS 2016./2017.	34			2890	3570	4285
Roje i sur. 2005.	616	I-p.Ž		2800	3250	3800
CRIBS 2016./2017.	28			2961	3550	3878
Roje i sur. 2005.	887	II-p.M		3000	3600	4250
CRIBS 2016./2017.	40			3183	3800	4346
Roje i sur. 2005.	354	II-p.Ž		2900	3400	4000
CRIBS 2016./2017.	59			3060	3440	4080

6. RASPRAVA

Trudnoća je jedinstveni dio života žene u kojem ima dodatnu motivaciju razviti veću svijest o svom zdravlju. Dokazana je povezanost majčinoga zdravstvenog statusa, prehrane i stila života sa zdravljem djeteta. Uvjeti rasta i razvoja ploda za vrijeme trudnoće imaju značajan utjecaj na djetetov kasniji rast i razvoj. ITM u trudnoći, gestacijsko dobivanje na težini kao i razina glukoze u krvi majke utječu na antropometrijska obilježja novorođenčadi (HAPO Study Cooperative Research Group 2009, Crozier i sur. 2010, Hull i sur. 2011, Waters i sur. 2012.).

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti populacijsku strukturu stanovništva Splitsko-dalmatinske županije i istražiti utjecaj intrauterinog okoliša na fenotipska obilježja novorođenčeta. Usredotočili smo se na pokazatelje majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa za vrijeme trudnoće, antropometrijska obilježja novorođenčadi te sličnosti i razlike ovih značajki u populacijama otoka Brača i Hvara te Splita i okolice.

Usporedbom antropometrijskih osobina novorođenčadi prema spolu utvrđena je veća porođajna težina ($p=0,012$) baš kao i porođajna duljina i opseg glave ($p<0,001$) muške novorođenčadi u odnosu na žensku novorođenčad (Tablica 2). Na uzorku od 79 muške novorođenčadi i 92 ženske novorođenčadi porođajna težina muške novorođenčadi bila je 170g veća u odnosu na žensku novorođenčad. Naši rezultati su u skladu s rezultatima Dražančić (2009) koji navodi veću porođajnu težinu muške novorođenčadi za 150g u odnosu na žensku novorođenčad. Ovdje je važno naglasiti potrebu promatranja antropometrijskih osobina novorođenčadi po spolu zbog postojanja razlike intrauterinog razvoja. Na taj način moguća pogreška je minimalna. Slično istraživanje u trajanju od dvije godine (2010-2012) provedeno je u Danskoj na uzorku od 205 parova majka-novorođenče u kojem su majke imale povišen ITM (prekomjerna tjelesna težina i pretilost) tijekom trudnoći (Carlsen i sur. 2015). Budući da u studiji nisu prikazani rezultati o antropometrijskim osobinama odvojenu za žensku i mušku novorođenčad nismo u mogućnosti usporediti ih s podacima iz naše studije. Međutim, usporedimo li srednje vrijednosti antropometrijskih osobina na ukupnom uzorku nema većih odstupanja između CRIBS i danske novorođenčadi. Danska novorođenčad ima veću porođajnu težinu za 110 g, porođajnu duljinu za 1,64 cm i opseg glave za 0,19 cm. Slična studija provedena je i u Grčkoj gdje su analizirani podaci za novorođenčad rođenu između 1997.-2007. godine i gdje je utvrđena srednja vrijednost porođajne težine bila 3,33 kg (Mourtakos 2015). Usporedimo li navedene podatke sa srednjom porođajnom težinom CRIBS

novorođenčadi uočavamo da nema većih odstupanja, iako grčka novorođenčad ima manju porođajnu težinu za 260 g.

Usporedbom antropometrijskih osobina muške i ženske novorođenčadi obzirom na mjesto stanovanja (Tablica 3 i 4) nije pronađena značajna razlika. Nadalje, usporedba ITM ispitanica prije trudnoće (Tablica 7) nije pokazala značajne razlike obzirom na mjesto stanovanja. Objašnjenje nepostojanja razlika između ispitanica kopna i otoka možemo djelomično protumačiti rezultatima istraživanja koje je pokazalo da su populacije nekih istočnojadranskih otoka genetički sličnije kopnenim populacijama. Naime, istraživanje je provedeno na 10 europskih i 7 otočnih populacija Hrvatske na ukupnom uzorku od 2877 stanovnika, a na temelju mikrosatelitnih DNK lokusa (STR biljega) (Novokmet 2011). S jedne strane rezultati istraživanja utvrdili su viši stupanj genetičke strukturiranosti hrvatskih otočnih populacija u odnosu na populacije jugoistočne Europe čime je ponovno dokazan određeni stupanj genetičke izoliranosti. S druge strane, od ukupno 28 uspoređivanih parova hrvatskih populacija za populacijski par Kopno - Brač nije utvrđena razlika niti na jednom od analiziranih mikrosatelitnih lokusa. Isto tako, alelne učestalosti kod populacija otoka Brača i Kopna, koje su prema povijesno demografskim podacima utemeljili genetički slični predci nisu se značajno razlikovali. Uz to što otok Brač prema svom geografskom položaju prema kopnu spada u kopnene otoke, razloge ovoj sličnosti kopna i otoka Brača treba tražiti u specifičnim povijesnim migracijskim kretanjima. Tako se može izdvojiti naseljavanje ovog otoka, te otoka, Hvara a dijelom i Korčule stanovništvom iz mjesta Poljica nakon kandijskog rata (Lajić 1992).

Na uzorku od 171-e ispitanice, u trenutku poroda srednja dob ispitanica bila je 30,57 godina. S obzirom na splet društvenih i gospodarskih čimbenika koji utječu na činjenicu da se žene sve kasnije odlučuju na bračnu zajednicu ujedno doprinosi i pomicanju dobi u kojoj se žene odlučuju na rođenje prvog djeteta. Tako je 1971. prosječna prvorotkinja bila u ranim dvadesetima, a više od četiri desetljeća kasnije u kasnim dvadesetim (DZS 2015). U već spomenutom sličnom istraživanju u Danskoj srednja dob ispitanica u trenutku poroda bila je nešto viša (34,1 godina) (Carlsen i sur.2015), a u Grčkoj nešto niža (27,8 godina) (Mourtakos 2015) u odnosu na naš uzorak.

Usporedbom socioekonomske strukture ispitanica (Tablica 6) utvrđena je značajna razlika u stupnju stručne spreme ($p < 0,001$) u odnosu na mjesto stanovanja (kopno/otok). Više je ispitanica s kopna nego s otoka imalo završenu VSS. Navedeni podaci su u skladu s obrazovnim mogućnostima otočana zbog nedostatka obrazovni institucija na otoku (Babić i Lajić 2004).

Ako analiziramo razine glukoze u krvi možemo uočiti da nisu pronađene značajne razlike izmjerenih vrijednosti među ispitanicama s obzirom na mjesto stanovanja. Kada smo ispitanice podijelili u kategorije po vrijednostima glukoze natašte u trudnoći ($\geq 5,1$ mmol/l) prema HKMB-u 18,7% ispitanica imalo je hiperglikemiju (Tablica 10). Važno je napomenuti kako je postotak ispitanica s hiperglikemijom bio puno manji kada su se koristile preporučene vrijednosti glukoze natašte za opću populaciju 4,3-6,0 mmol/l. Većina državnih laboratorija koristi preporučene vrijednosti glukoze natašte za opću populaciju prilikom analize krvi trudnica.

Prema anketnim podacima na uzorku od 97 ispitanica 95 ih je imalo uredan nalaz OGTT-a, dok su 2 otočanke imale povišene vrijednosti glukoze na prvom testiranju, no ne i na testiranju ponovljenom 2 tjedna nakon prvog i nakon što su 2 tjedna pazile na prehranu. Prema podacima iz otpusnih pisama majki, GD dijagnosticiran je kod 9 žena (5,3%), pri čemu nisu utvrđene statistički značajne razlike između kopna i otoka ($p=ns$). Intrauterini zastoj rasta djeteta (IUGR) dijagnosticiran je dvjema trudnicama (1,2%), dok je preeklampsija u trudnoći dijagnosticirana kod četiri trudnice (2,3%), baš kao i hipertenzija u trudnoći (2,3%). Navedeni rezultati su očekivani obzirom da su uzorak činile zdrave trudnice bez povijesti kroničnih oboljenja.

Trend kretanja mjerenih antropometrijskih varijabli trudnice i izvedenih indeksa kroz trudnoću (Tablica 9) pokazuju značajne razlike u odnosu na mjesto stanovanja (kopno/otok). Ispitanice s otoka imale su veću tjelesnu masu, opseg struka, ITM-a i prepotrbušno masno tkivo u sva 3 mjerenja u odnosu na ispitanice s kopna. Iako nisu utvrđene statistički značajne razlike vidi se veći postotak masnog tkiva ispitanica s kopna u odnosu na ispitanice s otoka. S obzirom na to da je riječ o kohortnoj studiji zbog nedostatka sličnih studija nisu nam dostupni odgovarajući podaci iz literature kako bismo ih usporedili s našim uzorkom.

Analizom korelacije ITM-a trudnica prije trudnoće i glukoze u krvi mjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće utvrđena je statistički značajna korelacija (Slika 6). Dobiveni rezultati su u skladu sa sličnim istraživanjem u kojem je uzorak uključivao samo trudnice s povećanim ITM-om (prekomjerna tjelesna težina i pretilost) tijekom trudnoći, a čija je srednja vrijednost glukoze bila 6.7 mmol/l (Carlsen i sur. 2015).

Statistički značajna korelacija utvrđena je između vrijednosti ITM-a majke prije trudnoće i porođajne mase djeteta ($p<0,001$), porođajne duljine djeteta ($p<0,01$) i opsega glave pri porodu ($p<0,05$) (Slika 7). Dobiveni rezultati su u skladu sa sličnim istraživanjem u kojem je uzorak uključivao samo trudnice s povećanim ITM-om (prekomjerna tjelesna težina

i pretilost) tijekom trudnoće, te koje su rađale djecu povećane porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave (Carlsen i sur. 2015).

Analizom ITM-a trudnice prije trudnoće, podijeljen u 3 kategorije (ITM1 = Pothranjenost, ITM2 = Normalna tjelesna masa i ITM3 = Prekomjerna tjelesna masa i pretilost), nisu pronađene statistički značajne razlike antropometrijskih mjera novorođene djece (Tablica 11). Dobiveni rezultati su očekivani obzirom na mali uzorak, ali postoji trend rasta porođajne težine, porođajne duljine i opsega glave novorođenčadi majki s povećanim ITM-om.

Ispitanice su bile kategorizirane u dvije skupine; one s normalnim vrijednostima glukoze (GLUK1) te hiperglikemične (GLUK2), prema referentnim vrijednostima HKMB. Statistički je značajna bila jedino razlika u porođajnoj težini novorođenih djevojčica (Tablica 12). Rezultati su očekivani obzirom na mali uzorak, iako se vidi trend rasta porođajne težine, porođajne duljine i opsega glave novorođenčadi hiperglikemičnih majki. Dobiveni rezultati su u skladu sa sličnim istraživanjem koje je uključivalo majke povećanog ITM-a (prekomjerna tjelesna masa i pretilost) tijekom trudnoće s hiperglikemijom, što je pokazalo da postoji trend rađanja djece povećane porođajne težine, porođajne duljine i opsega glave u odnosu na majke s normalnom vrijednosti glukoze u trudnoći (Carlsen i sur. 2015).

Nisu pronađene statistički značajne razlike antropometrijskih mjera novorođene djece majki s dijagnosticiranim GD-om. Dobiveni rezultati su očekivani obzirom na mali uzorak trudnica s GD-om (9).

Analizom usporedbe 10., 50. i 90. percentila težine novorođene djece iz generacije 2001./03. i 2016./17. (Tablica 12) utvrđeno je postojanje pozitivnog sekularnog trenda.

Prvorotkinje muška djeca (I-p.M): 50 centilna novorođenčad iz generacije 2016./2017. su 20 grama teža i 90 centilna su 185 grama teža nego novorođenčad iz generacije 2001./2003.

Prvorotkinje ženska djeca (I-p.Ž): 10 centilna novorođenčad iz generacije 2016./2017. su 161 grama teža, 50 centilna su 300 grama i 90 centilna su 78 grama teža nego novorođenčad iz generacije 2001./2003.

Višerotkinje muška djeca (II-p.M): 10 centilna novorođenčad iz generacije 2016./2017. su 183 grama teža, 50 centilna su 200 grama i 90 centilna su 96 grama teža nego novorođenčad iz generacije 2001./2003.

Višerotkinje ženska djeca (II-p.Ž): 10 centilna novorođenčad iz generacije 2016./2017. su 160 grama teža, 50 centilna su 40 grama i 90 centilna su 80 grama teža nego novorođenčad iz generacije 2001./2003.

7. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata možemo izvesti zaključke kako slijedi:

1. Nisu pronađene značajne razlike majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa prije trudnoće s obzirom na mjesto stanovanja:
 - a. Nema razlike u srednjoj dobi pri porodu između ispitanica.
 - b. Nema razlike u broju poroda između ispitanica.
 - c. Nema razlike u bračnom statusu između ispitanica.
 - d. Nema razlike u indeksu tjelesne mase između ispitanica.

Jedina pronađena razlika između ispitanica je stupanj stručne spreme. Više je ispitanica s kopna nego sa otoka imalo završenu (VSS), a na otocima je bio veći broj ispitanica sa završenom (SSS).

2. Pronađene su značajne razlike antropometrijskih varijabli trudnice i izvedenih indeksa u trudnoći s obzirom na mjesto stanovanja:
 - a. Tjelesna masa ispitanica sa otoka u sva 3 mjerenja veća je od tjelesne mase ispitanica s kopna.
 - b. Opseg struka ispitanica sa otoka u sva 3 mjerenja veći je od opsega struka ispitanica s kopna.
 - c. Indeks tjelesne mase ispitanica sa otoka u sva 3 mjerenja veći je od indeksa tjelesne mase ispitanica s kopna.
 - d. Prepotrbušno masno tkivo ispitanica sa otoka u sva 3 mjerenja veće je od ispitanica s kopna.
 - e. Postotak masnog tkiva ispitanica s kopna u sva 3 mjerenja veći je od ispitanica sa otoka.

Nije pronađena razlika u kožnom naboru bicepsa i tricepsa s obzirom na mjesto stanovanja.

3. Nisu pronađene značajne razlike biokemijske analize između ispitanica s obzirom na mjesto stanovanja:
 - a. Nema razlike u razini glukoze u krvi između ispitanica.

Važno je napomenuti da postoje razlike u preporučenim vrijednostima glukoze natašte za opću populaciju i u trudnoći. Međutim većina državnih laboratorija koristi preporučene vrijednosti glukoze natašte za opću populaciju prilikom analize krvi trudnica, stoga se preporučuje obavezno korištenje preporučenih vrijednosti glukoze natašte u trudnoći zbog prevencije i ranije dijagnoze gestacijskog dijabetesa.

4. Nisu pronađene značajne razlike antropometrijskih osobina novorođenčadi po spolu s obzirom na mjesto stanovanja:
 - a. Nema razlike u porođajnoj težini muške i ženske novorođenčadi s obzirom na mjesto stanovanja.
 - b. Nema razlike u porođajnoj duljini muške i ženske novorođenčadi s obzirom na mjesto stanovanja.
 - c. Nema razlike u opsegu glave muške i ženske novorođenčadi s obzirom na mjesto stanovanja.
 - d. Postoji razlika intrauterinog rasta prema spolu djeteta. Dokazano je da muška novorođenčad ima veću porođajnu težinu, porođajnu duljinu i opseg glave u odnosu na žensku novorođenčad bez obzira na mjesto stanovanja.
5. Interakcije odabranih pokazatelja majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa za vrijeme trudnoće s antropometrijskim obilježjima novorođenčadi:
 - a. Postoji značajna korelacija indeksa tjelesne mase majke prije trudnoće i glukoze izmjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće. Žene koje su u trudnoću ušle s manjim indeksom tjelesne mase imaju niže vrijednosti glukoze u trudnoći u odnosu na žene koje su u trudnoću ušle s većim indeksom tjelesne mase.
 - b. Postoji značajna korelacija indeksa tjelesne mase majke prije trudnoće i antropometrijskih obilježja novorođenčadi. Žene koje su u trudnoću ušle s manjim indeksom tjelesne mase rađaju djecu manje porođajne težine, porođajne duljine i opsega glave u odnosu na žene koje su u trudnoću ušle s većim indeksom tjelesne mase.
 - c. Ne postoji značajna korelacija između glukoze u krvi i mjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće i porođajne težine djeteta, porođajne duljine i opsega glave pri porodu.
 - d. Ne postoji povezanost indeksa tjelesne mase podijeljenog u tri kategorije (pothranjenost, normalna tjelesna masa i prekomjerna tjelesna masa i pretilost) majke prije trudnoće i antropometrijskih osobina novorođenčadi.
 - e. Ne postoji značajna povezanost vrijednosti glukoze u krvi trudnica izmjerene između 22. i 26. tjedna trudnoće i antropometrijskih osobina novorođenčadi. Međutim postoji povezanost povišene vrijednosti glukoze sa povećanom porođajnom težinom ženske novorođenčadi.
6. Uočen je pozitivan sekularni trend promjene težine pri porodu u razdoblju od 2001./03.-2016./17. kod oba spola novorođenčadi po svim istraživanim paritetima trudnica.

8. LITERATURA

1. American Diabetes Association. (2001): Clinical practice recommendations 2001: gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **24**: 77-79.
2. Angueira A.R., Ludvik A.E., Reddy T.E., Wicksteed B., Lowe W.L., Layden B.T. (2015): New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes* **64** (2):327-334.
3. Anna V., van der Ploeg H.P., Cheung N.W., Huxley R.R., Bauman A.E. (2008): Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* **31**:2288-2293.
4. Arenz S., Von Kries R. (2009): Protective effect of breast-feeding against obesity in childhood (2009): can a meta-analysis of published observational studies help to validate the hypothesis? *Advances in Experimental Medicine and Biology* **639**: 145-152.
5. Babić D., Lajić I. (2001): Dilema mladih otočana: ostanak ili odlazak s otoka. Primjer šibenskih otoka. *Sociologija sela* **39**:61-82.
6. Barker D.J. (1992): The fetal origins of adult hypertension. *Journal of Hypertension* **10**(Suppl): 39-44.
7. Barker D.J. (2004): Developmental origins of adult health and disease. *Journal of Epidemiology and Community Health* **58**: 114-115.
8. Barker D.J.P., Osmond C., Winter P.D., Margetts B., Simmonds S.J. (1989): Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **334**: 577-580.
9. Bateson P., Gluckman P., Hanson M. (2014): The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. *Journal of Physiology* **592**(11):2357-2368.
10. Bender D.A., PhD. (2011): Glikoliza i oksidacija piruvata. U: Lovrić J., Sertić J., Harperova ilustrirana biokemija. Medicinska naklada, Zagreb, str. 149-156.
11. Brown P.J. (1991): Culture and the evolution of obesity. Inc. New York *Human Nature*: **2** (1) 31-57.
12. Butte N.F. (2000): Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* **71**: :1256S-1261S.

13. Callaway L.K., Prins J.B., Chang A.M., McIntyre H.D. (2006): The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Medical Journal of Australia* **184**(2): 56-59.
14. Carlsen E.M., Renaulti K.M., Nørgaard K., Nilas L., Jensen J.B., Hitz M.F., Michaelsen K.F., Cortes D., Pryds O. (2016): Glucose tolerance in obese pregnant women determines newborn fat mass. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **95**:429-435.
15. Chen L., Magliano D.J., Zimmet P.Z. (2012): The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology* **8** (4): 228-236.
16. CHICOS. (2010): Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe. European Community's Seventh Framework Programme (FP7/2009-2013), under grant agreement no 241604. Retrieved from: <http://www.chicosproject.eu/>
17. Christakis G. (1975): The Prevalence of Adult Obesity. *Obesity in Perspective* **2**: 209-213.
18. Clifford A., Lang L., Chen R. (2012): Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. *Neurotoxicology and Teratology* **34** (6): 560-570.
19. Cohen M.N., Armelagos G.J. (1984): *Paleopathology at the Origins of Agriculture*. New York Academic Press. New York.
20. Crozier S.R., Inskip H.M., Godfrey K.M., Cooper C., Harvey N.C., Cole Z.A., Robinson S.M (2010): Weight gain in pregnancy and childhood body composition: findings from the Southampton Women's Survey. *American Journal of Clinical Nutrition* **91**:1745-1751.
21. Darnton-Hill I., Nishida C., James W. (2004): A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutrition* **7**(1A): 101-121.
22. Davison N., Fanolua S., Rosaine M., Vargo D.L. (2007): Assessing overweight and obesity in American Samoan adolescents. *Pacific Health Dialog* **14**(2):55-61.
23. Deka R., Duraković Z., Niu W., Zhang G., Karns R., Smolej-Narančić N., Missoni S., Carić D., Carić T., Rudan D., Salzer B., Chakraborty R., Rudan P. (2012): Prevalence of metabolic syndrome and related metabolic traits in an island population of the Adriatic. *Annals of human biology* **39** (1): 46-53.

24. Deurenberg P., Weststrate J.A., Seidell J.C. (1991): Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas *British Journal of Nutrition* **65**: 105-114.
25. Dickson D.B. (1990): *The Dawn of Belief: Religion in the Upper Paleolithic of Southwestern Europe*. University of Arizona Press. Arizona.
26. Dorr H.G., Heller A., Versmold H.T., Sippell W.G., Herrmann M., Bidlingmaier F., Knorr D. (1989): Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids and glucocorticoids throughout human pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **68**(5):863-868.
27. Dražančić A. (2009): Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. *Gynaecologia et Perinatologia* **18**(1):1-54.
28. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. (2017): *Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2016*. DZS, Zagreb.
29. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. (2017): *Žene i muškarci u Hrvatskoj 2017*. DZS, Zagreb.
30. Državni zavod za statistiku. (2015): Dan žena. Dostupno sa : https://www.dzs.hr/hrv/important/Interesting/Dan_Zena/index.html, pristupljeno: studeni,2017.
31. Đelmiš J., Ivanišević M., Juras J., Herman M. (2010): Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecologia et Perinatologia* **19**: 86-89.
32. Eaton S.B., Shostak M., Konner M. (1988): *The Paleolithic Prescription*. Harper and Row. New York.
33. Elshibly E.M., Schmalisch G. (2008): The effect of maternal anthropometric characteristics and social factors on gestational age and birth weight in Sudanese newborn infants. *BMC Public Health* **8**: 244.
34. ENRIECO. (2009): *Environmental Health Risks in European Birth Cohorts*. European Union's 7th Framework Programme. Retrieved from <http://www.enrieco.org/>
35. Faričić J., Magaš D. (2004): Suvremeni socio-geografski problemi malih hrvatskih otoka – primjer otoka Žirja. *Geoadria* **9**(2): 125-158.
36. Frisch R.E. (1987): Body Fat, Menarche, Fitness and Fertility. *Human Reproduction* **2**: 521-533.
37. Fusco G., Minelli A. (2010): Phenotypic plasticity in development and evolution: facts and concepts. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **365**(1540): 547-556.

38. Garland T., Kelly S.A. (2006): Phenotypic plasticity and experimental evolution. *Journal of Experimental Biology* **209**: 2344-2361.
39. Gilmartin A.B, Ural S.H, Repke J.T. (2008): Gestational diabetes mellitus. *Reviews in Obstetrics and Gynecology* **1**(3): 129-134.
40. Goodarzi M.O (2017): Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes and Endocrinology* **17**:2213-8587.
41. Guthrie R.D. (2005): *The Nature of Paleolithic Art*. University of Chicago Press. Chicago.
42. Hales C.N., Barker D.J., Clark P.M., Cox L.J., Fall C., Osmond C., Winter P.D. (1991): Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British Medical Journal* **303**: 1019-1022.
43. HAPO Study Cooperative Research Group. (2009): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. **58**:453-459.
44. Hull H.R., Thornton J.C., Ji Y., Paley C., Rosenn B., Mathews P., Navder K., Yu A., Dorsey K., Gallagher D. (2011): Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **205**:211–217.
45. Huss-Ashmore R. (1980): Fat and Fertility: Demographic Implications of Differential Fat Storage. *Yearbook of Physical Anthropology* **23**:65-91.
46. IADPSG Consensus Panel. (2010): International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycaemia in Pregnancy. *Diabetes Care* **33**: 676-682.
47. Jureša V., Musil V., Majer M. (2011): Metabolic syndrome and cardiovascular risks in school children and adolescents in Croatia (In Croatian). *Medix* **97**: 82-85.
48. Karns R., Succop P., Zhang G., Sun G., Indugula Subba R., Havas-Augustin D., Novokmet N., Durakovic Z., Musić Milanović S., Missoni S., Vuletić S., Chakraborty R., Rudan P., Deka R. (2013): Modeling metabolic syndrome through structural equations of metabolic traits, co-morbid diseases, and GWAS variants. *Obesity* **21**(12): 745-754.
49. Kinoshita T., Itoh M. (2006): Longitudinal Variance of Fat Mass Deposition during Pregnancy Evaluated by Ultrasonography: The Ratio of Visceral Fat to Subcutaneous Fat in the Abdomen. *Gynecologic and Obstetric Investigation* **61**:115-118.

50. Kosti R.I., Panagiotakos D.B. (2006): The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Central European Journal of Public Health* **14**(4): 151-159.
51. Kovacs C.S. (2015): Calcium metabolism during pregnancy and lactation. Dostupno sa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279173/>, pristupljeno: rujan, 2017.
52. Lajić I. (1992): Stanovništvo dalmatinskih otoka: povijesne i suvremene značajke depopulacije. Consilium, Zagreb, 329 str.
53. Langley-Evans S.C., McMullen S. (2010): Developmental origins of adult disease. *Medical Principles and Practice* **19**: 87-98.
54. Lau C., PhD , Rogers J.M., Desai M., Ross M.G. (2011): Fetal Programming of Adult Disease. *Obstetrics and Gynecology* **117** (4): 978-985.
55. Leppée M., Culig J., Eric M., Sijanovic S. (2010): The effects of benzodiazepines in pregnancy. *Acta Neurologica Belgica* **110**(2): 163-167.
56. Lockett G. (1997): Clinical biochemistry of pregnancy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **34**(1):67-139.
57. Lothian J.A. (2008): The Journey of Becoming a Mother. *Journal of Perinatal Education* **17**(4): 43-47.
58. Lumley J., Oliver S.S., Chamberlain C., Oakley L. (2004): Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **18**(4): 1-70.
59. Manolio T. A., Bailey-Wilson J. E., Collins F. S. (2006): Genes, environment and the value of prospective cohort studies. *Nature Reviews Genetics* **7**(10): 812-820.
60. Mazaki-Tovi S., Kanety H., Pariente C., Hemi R., Yissachar E., Schiff E., Cohen O., Sivan E. (2011): Insulin sensitivity in late gestational and early postpartum period: the role of circulating maternal adipokines. *Gynecological Endocrinology* **27**:725-731.
61. McDonald S., Lyon A. W., Benzies K. M., McNeil D. A., Lye S. J., Dolan S. M., Pennell C. E., Bocking A. D., Tough S. C. (2013): The All Our Babies pregnancy cohort: design, methods and participant characteristics. *BMC Pregnancy and Childbirth* **13**(1): S2.
62. Mendez M., Torrent M., Ferre C., Nuria Ribas-Fito N., Sunye J. (2008): Maternal smoking very early in pregnancy is related to child overweight at age 5–7. *American Journal of Clinical Nutrition* **87**(6): 1906-1913.
63. Missoni S. (2006): Nutritional studies in Croatia - a century of research. *Collegium Antropologicum* **30**(3): 673-696.

64. Missoni S. (2009): Nutritional habits of the inhabitants of the island of Vis. *Collegium Antropologicum* **33**(4): 1273-1279.
65. Missoni S. (2012): Nutritional habits of Croatian island population- recent insights. *Collegium Antropologicum* **36**(4): 1139-1142.
66. Moczek A.P. (2015): Developmental plasticity and evolution – quo vadis? *Heredity* **115**: 302-305.
67. Moore V.M., Davies M.J., Willson K.J., Worsley A., Robinson J.S. (2004): Dietary Composition of Pregnant Women Is Related to Size of the Baby at Birth. *Journal of Nutrition* **134** (7): 1820-1826.
68. Mourtakos S.P., Tambalis K.D., Panagiotakos D.B., Antonogeorgos G., Arnaoutis G., Karteroliotis K., Sidossis L.S. (2015): Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC Pregnancy and Childbirth* **15**: 66.
69. Neel J.V. (1962): Diabetes mellitus: a „thrifty“ genotype rendered detrimental by „progress“?. *American Journal of Human Genetics* **14**: 353-362.
70. Nejašmić I., Mišetić R. (2006): Depopulation of Vis Island. *Croatia Geoadria* **11**(2): 283-309.
71. Newbern D., Freemark M. (2011): Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* **18**:409-416.
72. Noctor E., Dunne F.P. (2015): Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World Journal of Diabetes* **6**(2): 234-244.
73. Novokmet N. (2011): Meta-analiza utjecaja substrukturiranosti populacija s područja jugoistočne Europe na forenzičke statističke parametre genetičkih biljega STR. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 239 str.
74. Nowell A., Chang M.L. (2014): Science, the Media, and Interpretations of Upper Paleolithic Figurines. *American Anthropologist* **116** (3): 562-577.
75. Oteng-Ntim E., Varma R., Croker H., Poston L., Doyle P. (2012): Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* **10**:47.
76. Page L. B., Damon A., Moellering R.C. (1974): Antecedents of Cardiovascular Disease in Six Solomon Islands Societies. *Circulation* **49**:1132-1146.

77. Peković G., Barišić I. (2013): Prevalence of fetal alcohol syndrome and maternal characteristics in a sample of schoolchildren from a rural province of Croatia. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **10**(4): 1547-1561.
78. Phillips M., Kubisch D. (1985): Lifestyle Diseases of Aborigines. *Medical Journal of Australia* **143**:218.
79. Pigliucci M., Murren C.J., Schlichting C.D. (2006): Phenotypic plasticity and evolution by genetic assimilation. *Journal of Experimental Biology* **209**: 2362-2367.
80. Pivarnik J.M., Chambliss H.O., Clapp J.F., Dugan S.A., Hatch M.C., Lovelady C.A., Mottola M.F., Williams M.A. (2006): Impact of physical activity during pregnancy and postpartum on chronic disease risk. Round table consensus statement. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **38**(5): 989-1006.
81. Polańska K., Muszyński P., Sobala W., Dziewirska E., Merecz-Kot D., Hanke W. (2015): Maternal lifestyle during pregnancy and child psychomotor development - Polish Mother and Child Cohort study. *Early Human Development* **91**: 317 -325.
82. Polašek O., Kolčić I., Smoljanović A., Stojanović D., Grgić M., Ebling B., Klarić M., Milas J., Puntarić D. (2006): Demonstrating reduced environmental and genetic diversity in human isolates by analysis of blood lipid levels. *Croatian Medical Journal* **47**: 649-655.
83. Preporuke povjerenstva za stručna pitanja: zapisnik za korisnike. (2014): Laboratorijska dijagnostika šećerne bolesti u trudnoći: standardni laboratorijski postupak. Hrvatska komora medicinskih biokemičara, 3.0-1/9, Zagreb.
84. Rani R.P., Begum J. (2016): Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *Journal of clinical and diagnostic research* **10**(4): 1-4.
85. Rodger M., Sheppard D., Gandara E., Tinmouth A. (2015): Haematological problems in obstetrics. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* **29**(5):671-684.
86. Rooney B.L., Mathiason M.A., Schauburger C.W. (2011): Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Maternal and Child Health Journal* **15**(8):1166 -1175.
87. Rudan I., Campbell H., Rudan P. (1999): Genetic epidemiological studies of Eastern Adriatic island isolates, Croatia: Objectives and strategies. *Collegium Antropologicum* **23**(2): 531-546.

88. Rudan I., Padovan M., Rudan D., Campbell H., Biloglav Z., Janićijević B., Smolej Narančić N., Rudan P. (2002): Inbreeding and nephrolithiasis in Croatian island isolates. *Collegium Antropologicum* **26**: 11-21.
89. Rudan I., Rudan D., Campbell H., Carothers A., Wright A., Smolej-Narančić N., Janićijević B., Jin L., Chakraborty R., Deka R., Rudan P. (2003a): Inbreeding and risk of late onset complex disease. *Journal of Medical Genetics* **40**: 925-932.
90. Rudan I., Smolej-Narančić N., Campbell H., Carothers A., Wright A., Janićijević B., Rudan P. (2003b): Inbreeding and the genetic complexity of human hypertension. *Genetics* **163**: 1011-1021.
91. Rudan I., Škarić-Jurić T., Smolej-Narančić N., Janićijević B., Rudan D., Martinović Klarić I., Barać L., Peričić M., Galić R., Lethbridge-Čejku M., Rudan P. (2004b): Inbreeding and susceptibility to osteoporosis in Croatian island isolates. *Collegium Antropologicum* **28**: 585-601.
92. Rudan P., Janićijević B., Jovanović V., Miličić J., Smolej Narančić N., Sujoldžić A., Szivovics L., Škarić-Jurić T., Barać Lauc L., Lauc T., Martinović Klarić I., Peričić M., Rudan D., Rudan I. (2004a): Holistic anthropological research of Hvar islanders, Croatia-from parish registers to DNA studies in 33 years. *Collegium Antropologicum* **28**(2): 319-342
93. Rudan P., Sujoldžić A., Šimić D., Bennett L.A., Roberts D.F. (1992): Population structure in the eastern Adriatic: the influence of historical processes, migration patterns, isolation and ecological pressures, and their interaction. U: Roberts D. F., Fujiki N., Torizuka K., *Isolation, Migration and Health*. Cambridge University Press, Cambridge, str. 204-218.
94. Sahay Rashmi D., Couch S.C., Missoni S., Sujoldžić A., Novokmet N., Duraković Z., Rao Marepalli B., Musić Milanović S., Vuletić S., Deka R., Rudan P. (2013): Dietary Patterns in Adults from an Adriatic Island of Croatia and their Associations with Metabolic Syndrome and its Components. *Collegium Antropologicum* **37**(2): 335-34.
95. Seneviratne S.N., Parry G.K., McCowan L.M., Ekeroma A., Jiang Y., Gusso S., Peres G., Rodrigues R.O., Craigie S., Cutfield W.S., Hofman P.L. (2014): Antenatal exercise in overweight and obese women and its effects on offspring and maternal health: design and rationale of the IMPROVE (Improving Maternal and Progeny Obesity Via Exercise) randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* **14**:148.
96. Smolej-Narančić N. (1999): Nutritional status of the population in Dalmatia, Croatia. *Collegium Antropologicum* **23**(1): 59-68.

97. Smolej-Narančić N., Žagar I. (2000): Overweight and fatness in Dalmatia, Croatia: comparison with the U.S. population reference. *Collegium Antropologicum* **24**(2): 411-421.
98. Soma-Pillay P., Nelson-Piercy C., Tolppanen H., Mebazaa A. (2016): Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa* **27**(2): 89-94.
99. Stavljenić Rukavina A., Čvorišćec D. (2007): Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Medicinska naklada, Zagreb, str 19.
100. Stotland N.E., Haas J.S., Brawarsky P., Jackson R.A., Fuentes-Afflick E., Escobar G.J. (2005): Body mass index, provider advice, and target gestational weight gain. *Obstetrics and Gynecology* **105**(3): 633-638.
101. Suzuki R., Watanabe S., Hirai Y., Akiyama K., Nishide T., Matsushima Y., Murayama H., Ohshima H., Shinomiya M., Shirai K. (1993): Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *American Journal of Medicine* **95**:309–314.
102. Škarić-Jurić T., Ginsburg E., Kobylansky E., Malkin I., Barbalić M., Peričić M., Miličić J., Smolej Narančić N., Rudan P. (2005): Segregation analysis of systolic and diastolic blood pressure in Middle Dalmatia Island population. *Collegium Antropologicum* **29**(1): 301-307.
103. Taylor P.D., Poston L. (2007): Developmental programming of obesity in mammals. *Experimental Physiology* **92**: 287-298.
104. Thangaratinam S., Rogozinska E., Jolly K., Glinkowski S., Roseboom T., Tomlinson J., Kunz R., Mol B., Coomarasamy A., Khan K. (2012): Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: a meta-analysis of randomised evidence. *British Medical Journal* **344**: 2088.
105. The HAPO Study Cooperative Research Group. (2008): Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine* **358**: 1991-2002.
106. Tomić V., Sporiš G., Tomić J., Milanović Z., Zigmundovac-Klaić Z., Pantelić S. (2013): The effect of maternal exercise during pregnancy on abnormal fetal growth. *Croatian Medical Journal* **54**(4): 362-368.
107. Ustav Republike Hrvatske. 2001. Narodne novine 44, Zagreb.
108. Vrijheid M., Casas M., Bergström A., Carmichael A., Cordier S., Eggesbø M., Eller E., Fantini M.P., Fernández M.F., Fernández-Somoano A., Gehring U., Grazuleviciene R., Hohmann C., Karvonen A.M., Keil T., Kogevinas M., Koppen G.,

- Krämer U., Kuehni C.E., Magnus P., Majewska R., Andersen A.M., Patelarou E., Petersen M.S., Pierik F.H., Polanska K., Porta D., Richiardi L., Santos A.C., Slama R., Sram R.J., Thijs C., Tischer C., Toft G., Trnovec T., Vandentorren S., Vrijlkotte T.G., Wilhelm M., Wright J., Nieuwenhuijsen M. (2012): European Birth Cohorts for Environmental Health Research. *Environmental Health Perspectives* **120**(1): 29-37.
109. Waters T.P., Huston-Presley L., Catalano P.M. (2012): Neonatal body composition according to the revised institute of medicine recommendations for maternal weight gain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **97**:3648-3654.
110. Weiner J.S., Lourie J.A., (1981): *Practical Human Biology* (International Biological Programme Handbook No. 9). London: Academic Press INC Ltd, London, str. 621.
111. West K. (1978): Diabetes in American Indians. *Advances in Metabolic Disorders* **9**:29-48.
112. WHO Anthro software - <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
113. WHO. (2017): Body mass index-BMI. Dostupno sa: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, pristupljeno: studeni, 2017.
114. Widen E.M., Gallagher D. (2014): Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition* **68**(6): 643-652.
115. Woodrow J.P, Sharpe C.J, Fudge N.J, Hoff A.O, Gagel R.F, Kovacs C.S. (2006): Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology* **147**:4010-4021.
116. World Health Organization. (2006): *Definition and of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia*. WHO, Geneva.
117. World Health Organization. (2013): *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. WHO, Geneva.
118. Wrotniak B.H., Shults J., Butts S., Stettler N. (2008): Gestational weight gain and risk of overweight in the offspring at age 7 y in a multicenter, multiethnic cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition* **87**(6): 1818-1824.
119. Zimmet P. (1979): *Epidemiology of Diabetes and Its Macrovascular Manifestations in Pacific Populations: The Medical Effects of Social Progress*. *Diabetes Care* **2**:144-153.

9. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ivana Lela

Datum rođenja: 13.07.1992., Split (Hrvatska)

Adresa: Odeska 3, 21000 Split

Obrazovanje:

2015.-2017. Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu - Biološki odsjek, diplomski studij Eksperimentalna biologija, smjer: Fiziologija i imunobiologija

2012.-2015. Sveučilišni odjel za studije mora u Splitu, preddiplomski studij Biologije i ekologije mora

2007.-2011. IV gimnazija „Marko Marulić“, Split

Koautorica izlaganja na kongresima:

- 10th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine Boook of Abstract: Maternal Homocisteine Level in Relation to Newborns` Anthropometry – a Preliminary Report from the CRIBS Study

- Program and Abstracts. The Tenth ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine: Lipoproteine A in normal pregnancy – A preliminary report from the CRIBS study

Rad na projektu: **Integrated GWAS and EWAS of cardiometabolic traits in an island population**

Svibanj, 2017.

Terenski rad na otoku Hvaru

(nositelj projekta: prof. dr. sc. Ranjan Deka)