

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Antonija Vidović

Utjecaj lipidnog statusa trudnica na rast i razvoj fetusa

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

Ovaj rad je izrađen na Institutu za antropologiju pod voditeljstvom dr. sc. Matee Zajc Petranović i suvoditeljstvom izv. prof. dr. sc. Ane Galov s Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. 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 rada koristim podatke prikupljene na projektu CRIBS.

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Matei Zajc Petranović na iznimnom strpljenju i pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji koji me uvijek podupiru, naročito mojoj majci.

Hvala Tonki, Tihani, Blanki i Duji na slušanju svih jadikovki tijekom studiranja.

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno matematički fakultet
Biološki odsjek

Diplomski rad

UTJECAJ LIPIDNOG STATUSA TRUDNICA NA RAST I RAZVOJ FETUSA

Antonija Vidović

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Novouspostavljena kohortna populacija srednje Dalmacije CRIBS (Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima) uključuje Split i okolicu, otoke Brač i Hvar te je osmišljena tako da omogućuje longitudinalno praćenje tijekom trudnoće, prikupljanje podataka o zdravlju majke prije i za vrijeme trudnoće, o čimbenicima okoliša koji utječu na zdravlje majke i fetusa te podatke s poroda. U ovdje prikazanu analizu bio je uključen 171 par majka-novorodenčice. U odnosu na WHO (engl. *World Health Organisation*) i CDC/NCHS (engl. *Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics*) populacije, CRIBS novorođenčad je u prosjeku teža i veća. Pronađene su razlike u visini srednjih vrijednosti ukupnog i HDL (engl. *high density lipoproteins*) kolesterola u krvi trudnica ovisno o tome žive li na kopnu ili otocima; češće su povišene kod ispitanica s kopna kao i učestalost HDL kolesterola iznad referentnih vrijednosti. Majke s nižim vrijednostima HDL kolesterola od referentnih u drugom tromjesečju trudnoće, rađale su djecu statistički značajno veće porođajne duljine, a one s povišenim ukupnim i LDL (engl. *low density lipoprotein*) kolesterolom novorođenčad manje porođajne duljine. S obzirom na mali broj ispitanica s komplikacijama u trudnoći, nije bilo moguće utvrditi utječu li vrijednosti lipidnog profila na preeklampsiju, hipertenziju, fetalni zastoj rasta i/ili pretilost.

(38 stranica, 3 slike, 10 tablica, 55 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Ključne riječi: trudnoća, fetus, novorođenčice, dislipidemija, antropometrija, CRIBS studija

Voditelj: dr. sc. Matea Zajc Petranović, Institut za antropologiju

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

Ocjenitelji: Dr. sc. Ana Galov, izv. prof., Dr.sc. Tomislav Ivanković, doc., Dr.sc. Goran Kovačević, izv. prof.

Rad je prihvaćen: 14. prosinca 2017.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Graduation Thesis

EFFECT OF LIPID PROFILE IN PREGNANT WOMEN ON FETAL
GROWTH AND DEVELOPMENT

Antonija Vidović

Rooseveltovo trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Cohort study CRIBS (Croatian Islands` Birth Cohort Study) includes middle Dalmatian population; city of Split and surroundings and the islands of Brač and Hvar, and was designed to enable tracking the pregnancy longitudinally; collecting data on mother's health before and during the pregnancy, data on environmental factors that can influence mother's and fetal health, and birth data. Analysis included 171 mother-newborn pairs. In relation to WHO (*World Health Organisation*) and CDC/NCHS (*Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics*) referent populations, CRIBS newborns were on average heavier and longer. Differences in mean levels of total and HDL (*high density lipoprotein*) cholesterol were found depending on whether the mothers were living on the mainland or on the islands; higher level were found in mainland's mothers as well as the higher prevalence of elevated HDL. Pregnant women with lower mean HDL cholesterol in their second trimester gave birth to longer newborns, while those with normal or elevated LDL (*low density lipoprotein*) had newborns of smaller length. Considering small number of participants with pregnancy complications, it was not possible to determine whether lipid profile values associated with preeclampsia, hypertension, fetal growth retardation and/or obesity.

(38 pages, 3 figures, 10 tables, 55 references, original in: Croatian)

Thesis deposited in the Central Biological Library

Keywords: pregnancy, fetus, newborn, dyslipidemia, anthropometry, CRIBS study

Supervisor: Matea Zajc Petranović, PhD

Cosupervisor: Associate Professor Ana Galov, Faculty of Science, Zagreb

Reviewers: Ana Galov, PhD, Assoc. prof.; Tomislav Ivanković, PhD, Asst. Prof.; Goran Kovačević, PhD, Assoc. prof.

Thesis accepted: 14th December 2017.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Trudnoća.....	1
1.1.2. Rizični čimbenici koji mogu izazvati komplikacije u trudnoći.....	2
1.1.2.1. Dislipidemija u trudnoći.....	3
1.1.2.2. Preporučene vrijednosti lipidnog profila.....	5
1.2. Tjelesni rast i razvoj ploda	5
1.2.1. Oplodnja i gastrulacija	5
1.2.2. Embrionalni i fetalni rast i razvoj.....	6
1.2.3. Rani okolišni utjecaj na rast i razvoj ploda	7
1.3. Metode praćenja rasta novorođenčadi.....	8
1.3.1. Antropometrija novorođenčeta.....	8
1.3.2. Procjena tjelesnog razvoja i klasifikacija novorođenčadi	9
1.3.2.1. Prema dužini trajanja trudnoće.....	9
1.3.2.2. Prema težini (percentilne krivulje WHO i CDC/NCHS)	9
1.3.2.3. Prema težini i duljini novorođenčeta u odnosu na gestacijsku dob.....	9
1.4. Kohortne studije	10
1.4.1. Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima (CRIBS).....	10
2. Cilj istraživanja	12
3. Uzorak i metode.....	13
3.1. Ispitanice	13
3.2. Anketni upitnici i trudnička knjižica	13
3.3. Antropometrijska mjerenja majke	14
3.4. Mjerenje visceralnog masnog tkiva trudnica	15
3.5. Izvedeni antropometrijski pokazatelji trudnica	15
3.6. Biokemijske analize krvi trudnica.....	15
3.7. Antropometrija novorođenčadi	16
3.8. Statistička analiza.....	17
4. Rezultati	18

4.1. Majke prije trudnoće	18
4.2. Majke u trudnoći	20
4.3. Antropometrijske osobine novorođenčadi.....	23
4.4. Povezanost pokazatelja majčinog tjelesnog i zdravstvenog statusa prije i za vrijeme trudnoće s antropometrijskim obilježjima novorođenčadi	24
5. Rasprava	29
6. Zaključak	31
7. Literatura	32
8. Životopis.....	38

Popis kratica

AGA – engl. *appropriate for gestational age*; normalan/primjeren za gestacijsku dob

CDC – engl. *Centers for Disease Control and Prevention*

DZS – Državni zavod za statistiku

CRIBS – Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima

GDM – engl. *gestational diabetes mellitus*; gestacijski dijabetes melitus

HDL – engl. *high density lipoprotein*; lipoprotein visoke gustoće

HKMB – Hrvatska komora medicinskih biokemičara

IDL – engl. *intermediate density lipoproteins*; lipoprotein srednje gustoće

ITM – Indeks tjelesne mase

IUGR – engl. *intrauterine growth restriction*; zastoj fetalnog rasta

LDL – engl. *low density lipoproteins*; lipoprotein niske gustoće

LGA – engl. *large for gestational age*; velik za gestacijsku dob, LGA

NCHS – engl. *National Center for Health Statistics*

PMF – Prirodoslovno–matematički fakultet

SGA – engl. *small for gestational age*; malen za gestacijsku dob

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TT – tjedan trudnoće

VLDL– engl. *very low density lipoproteins*; lipoprotein veoma niske gustoće

WHO – engl. *World Health Organisation*; Svjetska zdravstvena organizacija

1. Uvod

1.1. Trudnoća

Trudnoća je fiziološko stanje koje karakteriziraju promjene i prilagodbe tijela majke koje su potrebne za rast i razvoj ploda i njegov porod. Prva faza trudnoće naziva se germinalna faza, koja završava time što se blastula ugnijezdi u endometriju maternice, a nakon nje slijede druga, embrionalna faza te treća, fetalna faza. Neke od promjena koje se u tijelu majke događaju u trudnoći smatraju se normalnima, fiziološkima, dok su druge prepoznate kao patološke, s možebitnim štetnim posljedicama po zdravlje majke, rast i razvoj ploda te poteškoće pri porodu.

1.1.1. Promjene metabolizma karakteristične za trudnoću

Trudnoća je poznata i kao „drugo stanje” s obzirom na brojne anatomske, metaboličke i fiziološke promjene i prilagodbe u tijelu majke. Tijelo se u trudnoći mijenja da bi opskrblilo fetus u razvoju s hranjivim tvarima, dalo mu mjesta za rast te se pripremilo za porod. Rane promjene uključuju dobivanje na težini, što je posljedica povećanja mase i majke i djeteta, a čemu pridonose i povećanje mase posteljice i volumena amniotske tekućine. (Ciliberto i sur. 1998; Widen i Gallagher 2014) Kasnije promjene anatomske su prirode zbog mehaničkog pritiska maternice koja se širi. (Ciliberto i sur. 1998)

Ukupni učinak promijenjenog metabolizma lipida u trudnoći možemo svesti na dvije faze: (1) nakupljanje majčinih masnih zaliha u prvoj polovici trudnoće i (2) povećanu mobilizaciju masti u drugoj polovici trudnoće. (Bartels i O'Donoghue 2011) Podaci o preporučenim vrijednostima biokemijskih lipidnih parametara tijekom zdrave trudnoće su oskudni. (Abbassi-Ghanavati i sur. 2009) Međutim, dokazano je da su vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida povećane za vrijeme trudnoće u odnosu na razine prije trudnoće. U većini istraživanja trudnice su podijeljene u tri grupe, prema tromjesečju trudnoće, a porast lipida uočava se od drugog tromjesečja nadalje. (Bartels i O'Donoghue 2011) Ipak, promijenjen se metabolizam lipida za vrijeme trudnoće uglavnom smatra prihvatljivim zbog povećane potrebe za kolesterolom pri sintezi steroidnih hormona koji omogućavaju da se trudnoća uspješno iznese do kraja, kao i zbog uloge u razvoju mozga fetusa. (Woollett 2005)

1.1.2. Rizični čimbenici koji mogu izazvati komplikacije u trudnoći

Razni rizični čimbenici mogu uzrokovati komplikacije tijekom trudnoće: dob žene, pretilost, prethodni spontani pobačaji, poremećaji građe ženskih spolnih organa i zdravstvena stanja poput hipertenzije, dijabetesa tipa I ili II, kao i gestacijskog dijabetesa, srčane bolesti, bolesti bubrega, bolesti štitnjače, poremećaja zgrušavanja krvi i mnogih drugih. (Kozina i Šarić 2017; <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti-zena/ugrozena-trudnoca/cimbenici-rizika-prije-trudnoce>)

Gestacijski dijabetes (GDM, engl. *gestational diabetes mellitus*) razvija se zbog nedovoljnog lučenja inzulina tijekom trudnoće u kombinaciji s majčinom inzulinskom rezistencijom prije trudnoće. (Arendas i sur. 2008) Kod majki s GDM veća je učestalost hipertenzije i porođaj češće završava carskim rezom. Također, imaju povećani rizik razvoja dijabetesa tipa II nakon trudnoće, a njihova djeca imaju povećan rizik razvoja intolerancije na glukozu, pretilosti i dijabetesa. (American Diabetes Association 2004)

Gestacijska hipertenzija dijagnosticira se ako trudnica ima sistolički tlak 140 mmHg ili veći i/ili dijastolički tlak 90 mmHg ili veći tijekom barem dva mjerenja s razmakom većim od četiri sata između mjerenja. Hipertenzija u trudnoći obično se dijeli na: preeklampsiju, kroničnu hipertenziju, preeklampsiju s kroničnom hipertenzijom i gestacijsku hipertenziju. Patofiziološki mehanizmi gestacijske hipertenzije nisu poznati, ali postoje dokazi da su gestacijska hipertenzija i preeklampsija odvojeni procesi s različitim mehanizmima nastanka. Hipertenzija u trudnoći nosi povećani rizik razvoja hipertenzije kasnije u životu, kao i kardiovaskularnih bolesti i kronične bolesti bubrega. Također može uzrokovati odvajanje posteljice, zastoj rasta fetusa te intrauterinu smrt. (Vest i Cho 2014)

U preeklampsiji se oštećuje endotel žila što vodi poremećenom zgrušavanju krvi, hipertenziji, nastanku edema i izlučivanju bjelančevina u urinu. (Roberts i sur. 1989) Pretpostavlja se da je posteljica izvor čimbenika koji mogu aktivirati endotelne stanice i uzrokovati preeklampsiju, a neki od tih čimbenika uključuju lipoproteine i oksidirane lipoproteine. (Redman i sur. 1999) Trudnice mlađe od 15 godina imaju veću šansu razvoja preeklampsije i rođenja djeteta manje porođajne mase. (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti-zena/ugrozena-trudnoca/cimbenici-rizika-prije-trudnoce>)

Pretilost povećava rizik razvoja gestacijskog dijabetesa, povećane težine djeteta pri porođaju, moždanog udara kod trudnice, koronarne bolesti srca, dislipidemije, hipertenzije te smanjuje plodnost. (Arendas i sur. 2008) Pretilost osobe utvrđuje se izračunom indeksa tjelesne mase,

ITM (engl. *Body mass index*, BMI), koji se dobije kada izračunamo omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, SZO (engl. *World Health Organisation*, WHO), odrasle osobe starije od 20 godina prema ITM-u možemo podijeliti u sljedeće kategorije:

- pothranjenost, ako je ITM $<18,50 \text{ kg/m}^2$
- normalna tjelesna masa, ako je ITM $18,50\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$
- prekomjerna tjelesna masa, ako je ITM $25,00\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$
- I stupanj pretilosti, ako je ITM $30,00\text{-}34,99 \text{ kg/m}^2$
- II stupanj pretilosti, ako je ITM $35,00\text{-}39,99 \text{ kg/m}^2$
- III stupanj pretilosti ili morbidna pretilost, ako je ITM $>40,00 \text{ kg/m}^2$

(<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>)

1.1.2.1. Dislipidemija u trudnoći

Lipidi ili masti su izvor energije u ljudskom tijelu, glavni su sastojci staničnih membrana, a kao steroidni hormoni ili glasnici sudjeluju u signalizacijskim putevima stanica. (Čvorišćec i Čepelak 2009) Nisu topljivi u vodi pa se, kad su u suvišku u organizmu, talože u tkivima što može dovesti do pretilosti. Apsorpcija lipida vrši se u tankom crijevu, a krvlju se prenose u obliku lipoproteina. Prema kemijskom sastavu, lipidi obuhvaćaju širok spektar molekula uključujući masne kiseline, trigliceride, kolesterol, voskove (esteri viših masnih kiselina i viših alkohola) i fosfolipide. (Gamulin 2005)

Trigliceridi su energetske najbogatiji spojevi i mogu stvarati energetske pričuve u ljudskom organizmu, prvenstveno u potkožnom tkivu. (Čvorišćec i Čepelak 2009)

Kolesterol se stvara u organizmu, a ljudi hranom u organizam unose prekursore kolesterola poput ugljikohidrata i masnih kiselina. Većina sinteze kolesterola odvija se u jetri, no nastaje i u nadbubrežnoj žlijezdi, koži, stijenci aorte te crijevnoj stijenci. (Čvorišćec i Čepelak 2009) Kolesterol se prenosi direktno preko posteljice iako mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni, dok se trigliceridi prije prijenosa preko posteljice razgrade na masne kiseline i glicerol, a nakon što uđu u posteljicu, prije unosa u fetus, ponovno se sastave. Posteljica i fetus koriste masne kiseline i glukozu za proizvodnju energije. Kolesterol i masne kiseline koriste se kao strukturni elementi staničnih membrana te pridonose sintezi steroidnih hormona poput progesterona i estrogena te drugih glasnika od strane fetusa i posteljice. Niske koncentracije

prekursora arahidonske kiseline i visoke koncentracije trans masnih kiselina u ranoj i kasnoj trudnoći povezane su s manjim rastom fetusa. (Kulkarni i sur. 2013)

Kolesterol, trigliceride i fosfolipide nalazimo vezane u lipoproteinsku česticu koja prenosi lipide krvlju i limfom. Lipoproteine prema udjelu proteina u čestici dijelimo na: hilomikrone, lipoproteine vrlo niske gustoće, VLDL (engl. *very low density lipoprotein*), lipoproteine srednje gustoće, IDL (engl. *intermediate density lipoprotein*), lipoproteine niske gustoće, LDL (engl. *low density lipoprotein*) i lipoproteine visoke gustoće, HDL (engl. *high density lipoprotein*). (Čvorišćec i Čepelak 2009)

Dislipidemija je heterogena skupina poremećaja koje karakteriziraju abnormalne koncentracije lipida i lipoproteina, posljedice kojih su povećani ukupni kolesterol (hiperkolesterolemija), trigliceridi (hipertrigliceridemija) ili oboje, a snižene koncentracije HDL kolesterola. (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/poremecaji-lipida/dislipidemija>; Patni i sur. 2016) Dislipidemije mogu biti primarne (monogene) ili sekundarne. Primarne ili monogene dislipidemije su nasljedne, dok su sekundarne uzrokovane genetskim predispozicijama u kombinaciji s nekim bolestima poput šećerne bolesti, hipotireoze i nefrotičkog sindroma. (Patni i sur. 2016; Čvorišćec i Čepelak 2009)

Dislipidemija u trudnoći događa se zbog promjena u koncentraciji spolnih hormona, metabolizmu jetre i masti. U trudnoći dolazi do porasta sinteze spolnih hormona pa povišeni majčin estrogen izaziva povećanje ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida, dok će razina HDL kolesterola nakon inicijalnog povećanja tijekom prve polovine trudnoće, opasti u trećem tromjesečju. (Bartels i O'Donoghue 2011; Ciliberto i sur. 1998) Dislipidemija u trudnoći povezana je i s gestacijskim dijabetesom (GDM), preeklampsijom, prijevremenim porodom i drugim štetnim ishodima, poput fetalne makrosomije koja se definira kao porođajna težina veća od 4000 g. Fetalna makrosomija prisutna je u 12% novorođenčadi normalnih žena i 15-45% novorođenčadi žena s gestacijskim dijabetesom. U GDM-u, veća količina glukoze iz krvi majke prolazi posteljicu i ulazi u fetalnu cirkulaciju što rezultira pohranjivanjem viška glukoze u fetusu u obliku masti rezultirajući makrosomijom. Makrosomni fetusi imaju jedinstven uzorak prekomjernog rasta, uključujući središnje nakupljanje subkutane masti na abdominalnom i interskapularnom području. Imaju veća ramena i ekstremitete, smanjen odnos glave i ramena, znatno veći udio tjelesne masnoće i deblje kožne nabore gornjih ekstremiteta. (Jin i sur. 2016; Kc i sur. 2015)

Desetljećima se pretpostavlja da je dislipidemija u trudnoći fiziološka, a ne aterogena. Žene s identificiranim visokim kolesterolom tijekom trudnoće trebaju napraviti pregled nakon poroda jer stalno prisutna dislipidemija značajno povećava rizik od ateroskleroze. (Bartels i O'Donoghue 2011)

1.1.2.2. Preporučene vrijednosti lipidnog profila

Uobičajeno se koncentracija triglicerida u serumu zdrave osobe kreće od 0,8 do 1,92 mmol/L i ovisi o životnoj dobi, a koncentracija kolesterola u serumu kreće se od 3,4 do 6,8 mmol/L za osobe između 35. i 40. godine života te u kasnijoj životnoj dobi raste. (Čvorišćec i Čepelak 2009)

Preporuke HKMB (Hrvatska komora medicinskih biokemičara) za koncentraciju ukupnog kolesterola za odrasle osobe su <5 mmol/L, HDL kolesterola za žene >1,2 mmol/L, a za muškarce >1 mmol/L, LDL kolesterola <3mmol/L i triglicerida <1,7 mmol/L. (Čvorišćec i sur. 2007)

U svijetu su referentne vrijednosti nešto drugačije. Tako je u Irskoj, prema preporukama Irish Heart Foundation, za zdrave osobe poželjna koncentracija ukupnog kolesterola <5 mmol/L, HDL kolesterola >1 mmol/L (ista vrijednost za oba spola), LDL kolesterola <3 mmol/L i triglicerida <2mmol/L. British Heart Foundation pri određivanju povećanog rizika pobola od kardiovaskularnih bolesti kod odraslih osoba, normalnima uzima sljedeće koncentracije: ukupni kolesterol <4 mmol/L, HDL kolesterol >1 mmol/L, LDL kolesterol <2 mmol/L i trigliceridi <1,7 mmol/L. (Bartels i O'Donoghue 2011)

Za razliku od Europe, u Sjedinjenim Američkim Državama kolesterol se mjeri u mg/dL, a American Heart Association preporuča sljedeće koncentracije: ukupni kolesterol <200 mg/dL (5,2 mmol/L), HDL kolesterol >60 mg/dL (1,6 mmol/L), LDL kolesterol <100 mg/dL (2,6 mmol/L) i trigliceridi <150 mg/dL (1,7 mmol/L). (Bartels i O'Donoghue 2011)

1.2. Tjelesni rast i razvoj ploda

1.2.1. Oplodnja i gastrulacija

Trudnoća počinje oplodnjom, odnosno, spajanjem muške i ženske spolne stanice, pri čemu nastaje zigota. Nakon oplodnje slijedi brazdanje, uzastopno mitotsko dijeljenje zigote pri čemu nastaju nove stanice, blastomere. Blastomere se nastavljaju dijeliti i kad se ta nakupina stanica sastoji od otprilike 16 stanica, naziva se morula. Morula se sastoji od dva tipa stanica:

stanica trofoblata, raspoređenih na vanjskom rubu morule, te stanica embrioblata, koje se nalaze s unutrašnje strane i iz kojih će nastati zametak. Sljedeći stupanj razvoja naziva se blastocista, koja nastaje ulaskom tekućine između stanica trofoblata i embrioblata. Otprilike šest do sedam dana nakon oplodnje, blastocista prodire u endometrij maternice, što je početak implantacije i tu se ugnijezdi te dalje razvija. Uspješna implantacija zahtijeva visok stupanj priprema i koordinaciju embrija i endometrija što uključuje hormonalne pripreme endometrija. One počinju završetkom prethodne menstruacije te imaju za cilj pružanje prikladnog staničnog i hranjivog okoliša plodu. (Carlson 2013)

Tijekom implantacije u stijenku maternice, blastocista se strukturno mijenja i postaje gastrula procesom gastrulacije. Gastrula ima tri zametna listića: vanjski (ektoderm), srednji (mezoderm) i unutarnji (endoderm) iz kojih će se razviti organi. (Carlson 2013)

Završetkom gastrulacije počinje organogeneza iz tri zametna listića. Iz ektoderma razvit će se živčani sustav i epidermis ili pousmina, iz mezoderma srčani mišić, stanice skeletnih mišića, eritrociti i glatki mišići u probavnom sustavu, a iz endoderma nastaje probavni sustav, dušnik, bronhi i alveole u dišnom sustavu te jetra i gušterača. (Carlson 2013)

1.2.2. Embrionalni i fetalni rast i razvoj



Slika 1. Embrionalni i fetalni razvoj ploda prema gestacijskoj dobi

(<https://media.licdn.com/mpr/mpr/AAEAAQAAAAAAAAAArKAAAJGJiODIyNGE3LTI3NGYtNGJIMy04MTgzLTUyZGM1NTM3ZjFkMA.jpg>)

Naziv embrij odnosi se na plod do kraja sedmog tjedna trudnoće, a od osmog tjedna trudnoće nadalje plod nazivamo fetus. (<https://www.britannica.com/science/embryo-human-and-animal>) Izrazom gestacijska dob opisuje se starost ploda, a ona se računa u tjednima počevši od prvog dana posljednje menstruacije žene. Između oplodnje i poroda protekne oko 280 dana ili 40 tjedana. Ako računamo u mjesecima, to je 9 kalendarskih mjeseci ili 10 lunarnih mjeseci. (Kozina i Šarić 2017) U 4. tjednu razvoja embrija formira se srce i počinje cirkulacija krvi. Do 6. tjedna razvije se glava i gornji dio tijela, a počinje i razvoj očiju. Od ovog tjedna nadalje mogu se čuti otkucaji srca ploda. U 8. tjednu razvija se kralježnica, koja je u ovom stadiju razvoja hrskavična, te prsti, a u 12. tjednu formirani su svi važni organi, ali plod ne može funkcionirati van maternice. U 16. tjednu može se razaznati spol fetusa, a od 20. tjedna fetus ima refleks hvatanja. Ako se fetus rodi u 24. tjednu, ima 60% šanse da preživi. (<https://doh.sd.gov/abortion/assets/fetal.pdf>)

U 28. tjednu tanka i naborana koža fetusa prekrivena je bijelom tvari koja nalikuje (sličnom siru zvanog sirasti maz (lat. *vernix caseosa*) koja štiti kožu od isušivanja uzrokovanog amniotskom tekućinom. Sirasti maz nastavlja se stvarati u debelom sloju i u 32. gestacijskom tjednu. U 36. tjednu razvijen je tonus mišića te fetus tad može okretati i podizati glavu. Nakon 38. tjedna trudnoća se smatra iznešenom do kraja te se fetus može poroditi bilo kad između 38. i 42. tjedna. (<https://doh.sd.gov/abortion/assets/fetal.pdf>)

1.2.3. Rani okolišni utjecaj na rast i razvoj ploda

Zadnjih godina je porastao interes za proučavanje čimbenika koji utječu na rast i razvoj fetusa jer se pokazalo da su fetalne promjene povezane s rizikom razvoja bolesti poput dijabetesa tipa II i kardiovaskularnih bolesti kasnije u životu. Među čimbenicima koji znatno utječu na rast i razvoj fetusa su majčina prehrana i metabolizam (Kulkarni i sur. 2013)

Epidemiološka istraživanja ljudi i eksperimentalna istraživanja glodavaca i ovaca pokazuju da okoliš u kojem se fetus razvija može promijeniti tijekom razvoja organskih sustava ovisno o dostupnosti nutrijenata iz hrane na način da može trajno oštetiti njihovu funkciju i povećati rizik za razvoj kroničnih bolesti kasnije u životu. (Nathanielsz i sur. 2007) Unatoč preporukama liječnika i nutricionista o potrebi pravilne prehrane za vrijeme trudnoće (pa čak i

prije no što se osobe odluče imati djecu), danas se sve više jede hrana koju ljudi ne uzgajaju već im je lako dostupna, a najčešće je bogata šećerima i mastima, što uključuje i tzv. „fast food“ ili brzu hranu. U Sjedinjenim Američkim Državama, trudnice koje su živjele u krugu od 800 m od restorana koji je prodavao brzu hranu imale su 1,6% veću šansu da dobiju preko 20 kg tijekom trudnoće, a trudnice koje su živjele u krugu manjem od 200 m udaljenosti od restorana imale 5,5% veću šansu dobiti preko 20 kg. (Currie i sur. 2009)

Do promjena u razvoju fetusa ovisno o intrauterinom okolišu dolazi zbog fenotipske plastičnosti fetusa. Fenotipska plastičnost je sposobnost proizvodnje različitih fenotipa određenog genotipa kao odgovor na različite uvjete okoliša kako bi vrsta preživjela i proizvela potomke. Vrsta se smatra dobro prilagođenom uvjetima okoliša ako se može razmnožavati i imati dosljednost fenotipa kroz više generacija.

Intrauterini okoliš ne uključuje samo hranu koju majka jede nego i količinu stresa koju trudnica doživi; ovi čimbenici dokazano utječu na razvoj metaboličkih bolesti kod odrasle osobe, poput dijabetesa tipa II i kardiovaskularnih bolesti. (Hochberg 2011) Uzročnici stresa mogu biti razni; od toga radi li trudnica tijekom trudnoće ili ne pa brine kako će prehraniti sebe i dijete, živi li u velikom kućanstvu i ima li potporu obitelji ili će biti samohrana majka, koristi li javni prijevoz, čeka li u redu u trgovini ili banci itd. Hormonalne promjene, tjelesne promjene i anksioznost specifična za trudnoću koja može biti uzrokovana strahom od boli tijekom poroda su također potencijalni stresori. Trudnice pod većom količinom stresa imaju veći rizik od spontanog pobačaja, prijevremenog poroda, rađanja djeteta manje porođajne težine i razvoja preeklampsije. (Mulder i sur. 2002)

1.3. Metode praćenja rasta novorođenčadi

1.3.1. Antropometrija novorođenčeta

Antropometrija je lako primjenjiva i neinvazivna metoda kojom se mjeri veličina, proporcije i kompozicija ljudskog tijela. (Ujević i Grilec Kaurić 2013) Kako je poznato da je veličina novorođenčeta važan pokazatelj fetalnog i neonatalnog zdravlja, a i porođajna je težina povezana s fetalnom, neonatalnom i postneonatalnom smrtnosti te s morbidnošću dojenčadi i djece (WHO 1995), odmah po rođenju djeca se antropometrijski mjere. Osnovne antropometrijske mjere za novorođenčad su visina, težina i opseg glave. (Buzina i sur. 1975)

Osim originalnih mjera, računaju se i antropometrijski indeksi koji su kombinacija različitih originalnih mjera (tjelesne težine i dobi djeteta na primjer). Oni su važni za interpretaciju izmjerenih mjera jer npr. sama tjelesna težina neće imati značenje ako nije povezana s dobi ili visinom pojedinca. Pojam pokazatelj odnosi se na upotrebu antropometrijskog indeksa. Pokazatelj se često izvodi iz antropometrijskog indeksa pa se tako, na primjer, udio djece ispod određene težine za dob koristi kao pokazatelj lošijeg socioekonomskog statusa. (WHO 1995)

1.3.2. Procjena tjelesnog razvoja i klasifikacija novorođenčadi

1.3.2.1. Prema dužini trajanja trudnoće

Normalna ljudska trudnoća traje između punih 38 tjedana i 42 tjedna te se dijete rođeno unutar tog razdoblja naziva donošće. Dijete rođeno prije 37. tjedna naziva se nedonošće te ima veći rizik slabijeg razvoja zdravstvenih problema poput cerebralne paralize te problema sa sluhom i vidom. Dijete rođeno nakon 42. tjedna trudnoće je prenešeno dijete koje je obično makrosomno. Prenešena djeca, kao i nedonošćad, imaju povećani rizik neonatalne smrti za razliku od djece rođene u terminu. (Seikku i sur. 2016)

1.3.2.2. Prema težini (percentilne krivulje WHO i CDC/NCHS)

Težina za gestacijsku dob pri rođenju često se koristi za kategorizaciju novorođenčadi u tri kategorije: mali za gestacijsku dob, SGA (engl. *small for gestational age*), normalni za gestacijsku dob, AGA (engl. *appropriate for gestational age*) i veliki za gestacijsku dob, LGA (engl. *large for gestational age*). Razni se kriteriji koriste za granicu između navedene tri kategorije, a najčešće korišteni zasnivaju se na percentilima distribucije porođajne težine za gestacijsku dob izvedene iz određene referentne populacije. 10. percentil se najčešće koristi kao granica između SGA i AGA, a 90. percentil kao granica između AGA i LGA. (WHO, 1995) Ukoliko za populaciju iz koje potječe novorođenčad koju želimo klasificirati ne postoje populacijski specifične, referentne krivulje rasta iz kojih možemo očitati percentile, najčešće se koriste internacionalne krivulje rasta koje su razvili WHO i CDC/NCHS.

1.3.2.3. Prema težini i duljini novorođenčeta u odnosu na gestacijsku dob

Ako gledamo težinu i duljinu novorođenčeta u odnosu na gestacijsku dob, novorođeno se dijete može okarakterizirati kao:

- **prijevremeno rođeno dijete ili nedonošće:** premale težine, odgovarajuće težine ili prevelike težine;
- **doškoće:** premale težine, odgovarajuće težine ili prevelike težine;
- **prenešeno dijete:** premale težine, odgovarajuće težine ili prevelike težine.

(Buzina i sur. 1975)

1.4. Kohortne studije

Kohorta je skupina ljudi koja se prati zbog određenih karakteristika tijekom određenog perioda vremena. Kohortne studije opservacijske su studije i koristimo ih za procjenu koliko se često neka bolest ili određeni životni događaj javljaju u određenoj populaciji. Svi ispitanici na početku studije trebaju biti zdravi, a izlaganje određenom čimbeniku tijekom studije može dovesti do razvoja bolesti. (Đurić 2016)

Kohortne studije mogu biti prospektivne ili retrospektivne. Prospektivne studije počinju u sadašnjosti te se nastavljaju dalje u budućnost dok retrospektivne počinju u sadašnjosti a proučavaju prošle događaje. (Song i Chung 2010) Prednosti kohortne skupine su što se znanstvenici ne moraju brinuti oko etičkih dilema koje dolaze s randomiziranim kontrolnim studijama, može se proučavati više bolesti i ishoda istovremeno te incidencija i prevalencija mogu lako biti izračunate. Mana kohortne studije je što može biti vremenski dugačka i skupa te veličina uzorka mora biti jako velika. (Đurić 2016)

Jedna od najdužih kohortnih studija je National Child Development Study. Započela je kao studija perinatalne smrtnosti u Velikoj Britaniji te se fokusirala na više od 17.000 djece rođene u jednom tjednu 1958.g. koji su potom praćeni skoro 50 godina. Jedan od bitnih zaključaka ove studije je štetan utjecaj pušenja u trudnoći na težinu djeteta. Mana ove kohortne studije je manjak etničke raznolikosti s obzirom na današnji sastav populacije Velike Britanije, ali su prednosti iznimno veliki uzorak, ispitivanje osam različitih uzrasta i korištenje standardiziranih testova. (Power i Elliott 2006)

1.4.1. Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima (CRIBS)

Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima (CRIBS) je pilot-studija s ciljem procjene prevalencije poznatih čimbenika rizika za razvoj metaboličkog sindroma u populacijama istočnojadranskih otoka i susjednog kopnenog područja. Dobiveni rezultati

koristit će se za razvoj strategije intervencije tijekom i/ili nakon trudnoće. (<http://www.cribs.inantro.hr/hr/projekt/>)

Fetalno razdoblje i rano djetinjstvo pogodna su razdoblja za postavljanje temelja bolesti koje se mogu javiti kasnije tijekom života stoga su populacijske kohortne studije trudnica i rođene djece prikladne za proučavanje. Ova studija će primijeniti longitudinalni istraživački pristup na reprezentativnom uzorku od oko 700 parova majka-novorodenče podijeljenih u dvije skupine: trudnice i njihova djeca iz populacija otoka Hvara i Brača te trudnice i njihova djeca iz populacije kopnenog područja Splitsko-dalmatinske županije. (<http://www.cribs.inantro.hr/hr/projekt/>)

2. Cilj istraživanja

Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi učestalosti odabranih lipidnih pokazatelja tjelesnog i zdravstvenog stanja majke u trudnoći (lipidni markeri: ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceridi) u populacijama otoka Brača i Hvara te Splita i okolice, što je sastavni dio antropološke analize populacijske strukture
2. Usporediti antropometrijske mjere novorođenčadi s dobno i spolno standardiziranim vrijednostima WHO i CDC referentnih populacija
3. Ispitati utječu li istraživani lipidni i lipoproteinski biokemijski parametri trudnice na njen tjelesni i zdravstveni status u trudnoći
4. Ispitati utječu li istraživani lipidni i lipoproteinski biokemijski parametri trudnice na perinatalne komplikacije i antropometrijska obilježja novorođenčadi
5. Utvrditi utječe li intrauterini lipidni status u zdravoj fiziološkoj trudnoći na rast i razvoj fetusa.

3. Uzorak i metode

Prema rezultatima popisa stanovništva iz 2011. godine (Popis stanovništva 2011.), izračunato je da reprezentativni uzorak za ovu kohortu iznosi 713 parova trudnica-novorodenče s područja Splitsko-dalmatinske županije, no kako je projekt i uključivanje ispitanica još uvijek u tijeku, u ovom je radu analiziran poduzorak od 195 parova majka-novorodenče te je samim time poduzorak slabije reprezentativan. Od ukupno 195 parova majka-novorodenče, 10 ih je isključeno jer majke nisu izvadile krv te za njih nisu bile poznate vrijednosti lipidnog profila, dok ih je 14 isključeno jer su im djeca rođena prijevremeno (nedonoščad). Konačni poduzorak sastoji se od 171 para majka-novorodenče, od kojih su 92 djevojčice (53,8%) i 79 je dječaka (46,2%).

3.1. Ispitanice

Ispitanice u studiji dio su populacije Splitsko-dalmatinske županije, točnije, otoka Hvara, Brača i grada Splita s bližom okolicom. Sudionice su u projektu Hrvatske zaklade za znanost, „Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima“ (CRIBS) HRZZ-UIP-2019-09-6598, a prije ulaska u studiju potpisale su informirani pristanak. Uključenje u studiju počelo je u veljači 2016. i još uvijek traje, provodi se u ginekološkim ordinacijama liječnika primarne zdravstvene prakse koji i inače skrbe za ginekološko zdravlje tih žena. Ginekolozi su, prije no što bi trudnicama ponudili da se uključe u studiju, provjerili da trudnice nemaju povijest kroničnih oboljenja, da su začele prirodnim putem te da su trudnoće jednopodne. Prilikom ponude da se uključe u studiju, a prije potpisivanja informiranog pristanka, trudnice su dobile dokument nazvan Obavijest za ispitanicu, u kojem su sažeto opisani cilj i svrha istraživanja, objašnjena uloga trudnice i njenog budućeg djeteta u studiji, kao i prednosti i nedostaci sudjelovanja. Isti ginekolozi pratili su trudnice kroz čitavu trudnoću. Ukoliko bi trudnica u bilo kojem trenutku odlučila odustati od daljnjeg sudjelovanja u istraživanju, mogla je to učiniti bez ikakvih posljedica.

3.2. Anketni upitnici i trudnička knjižica

Ispitanice su praćene za vrijeme i nakon trudnoće prema unaprijed dizajniranim, standardiziranim anketnim upitnicima. Za vrijeme trudnoće predviđeno je da trudnica ispuni dva upitnika, te nakon poroda još četiri upitnika. Osim upitnika, podaci o zdravstvenom statusu i reproduktivnoj anamnezi prikupljeni su i iz specijalnih CRIBS trudničkih knjižica,

koje osim standardnih rubrika u trudničkim knjižicama sadržavaju i dio predviđen za unos rezultata antropometrijskih mjerenja i ultrazvučnog mjerenja prepotrbušnog masnog tkiva ispitanica. Podaci korišteni u ovom radu dio su odgovora ispitanica na pitanja iz prvog upitnika i podataka iz trudničke knjižice.

Prvi se upitnik ispunjava između 18. i 28. tjedna trudnoće, a sastoji se od pitanja o zdravlju ispitanica prije i za vrijeme trudnoće, zdravlju članova obitelji ispitanice, reproduktivnom zdravlju, demografskom, socioekonomskom i psihološkom statusu. Nadalje, zdravstvena anamneza ispitanice upotpunjena je podacima iz bolničkih otpusnih pisama mlade majke nakon poroda.

3.3. Antropometrijska mjerenja majke

U tri navrata za vrijeme trajanja trudnoće, jedanput u svakom tromjesečju, trudnice su antropometrijski izmjerene u ginekoloških 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, debljina kožnog nabora bicepsa i kožnog nabora tricepsa nadlaktice. Mjerenje svakog antropometrijskog pokazatelja vršilo se 2x uzastopce, a kao konačna vrijednost uzeta je srednja vrijednost tih dvaju uzastopnih mjerenja. Tjelesna visina trudnice je izmjerena samo jednom, prilikom prvog mjerenja trudnice. Mjerenja antropometrijskih mjera vršena su prema metodama opisanima u Praktikum u 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, 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.

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.

3.4. 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 prepotrbušnog 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; Kinoshita i Itoh 2006).

3.5. Izvedeni antropometrijski pokazatelji trudnica

Izvedeni antropometrijski pokazatelji 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);
- (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)

3.6. Biokemijske analize krvi trudnica

U razdoblju između 22. i 26. tjedna trudnoće u prostorijama Zavoda za medicinsko biokemijsku dijagnostiku KBC-a Split ispitanice su natašte vadile perifernu, vensku krv. Uzorci su obrađeni i adekvatno pohranjeni do transporta u Zagreb, nakon čega su napravljene proširene biokemijske analize u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava. Među mnoštvom parametara, određen je i lipidni profil ispitanica (ukupni

kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi). Prilikom analize izmjerenih parametara lipidnog profila, odstupanja su definirana korištenjem referentnih vrijednosti za trudničku populaciju (Abbassi-Ghanavati i sur. 2009). Preporučene vrijednosti za koncentraciju ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida prema Abbassi-Ghanavati i suradnicima prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučene vrijednosti koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida kod trudnica prema tromjesečjima trudnoće (prema Abbassi-Ghanavati i sur. 2009)

Biokemijski parametar	Jedinice	Trudnica 1. tromjesečje	Trudnica 2. tromjesečje	Trudnica 3. tromjesečje
Ukupni kolesterol	mmol/L	3,65 - 5,44	4,56 - 7,74	5,67 - 9,04
LDL kolesterol	mmol/L	1,55 - 3,96	1,99 - 4,77	2,62 - 5,8
HDL kolesterol	mmol/L	1,04 - 2,02	1,35 - 2,25	1,24 - 2,25
Trigliceridi	mmol/L	0,5 - 1,8	0,9 - 4,3	1,5 - 5,1

3.7. Antropometrija novorođenčadi

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 redovno 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, težine pri porodu i opsega glave pri porodu CRIBS novorođenčadi izračunate su korištenjem statističkog softvera Frisancho 2008, pri čemu su kao referentne populacije uzete WHO populacija i američka CDC/NCHS populacija. (Frisancho 2008)

3.8. Statistička analiza

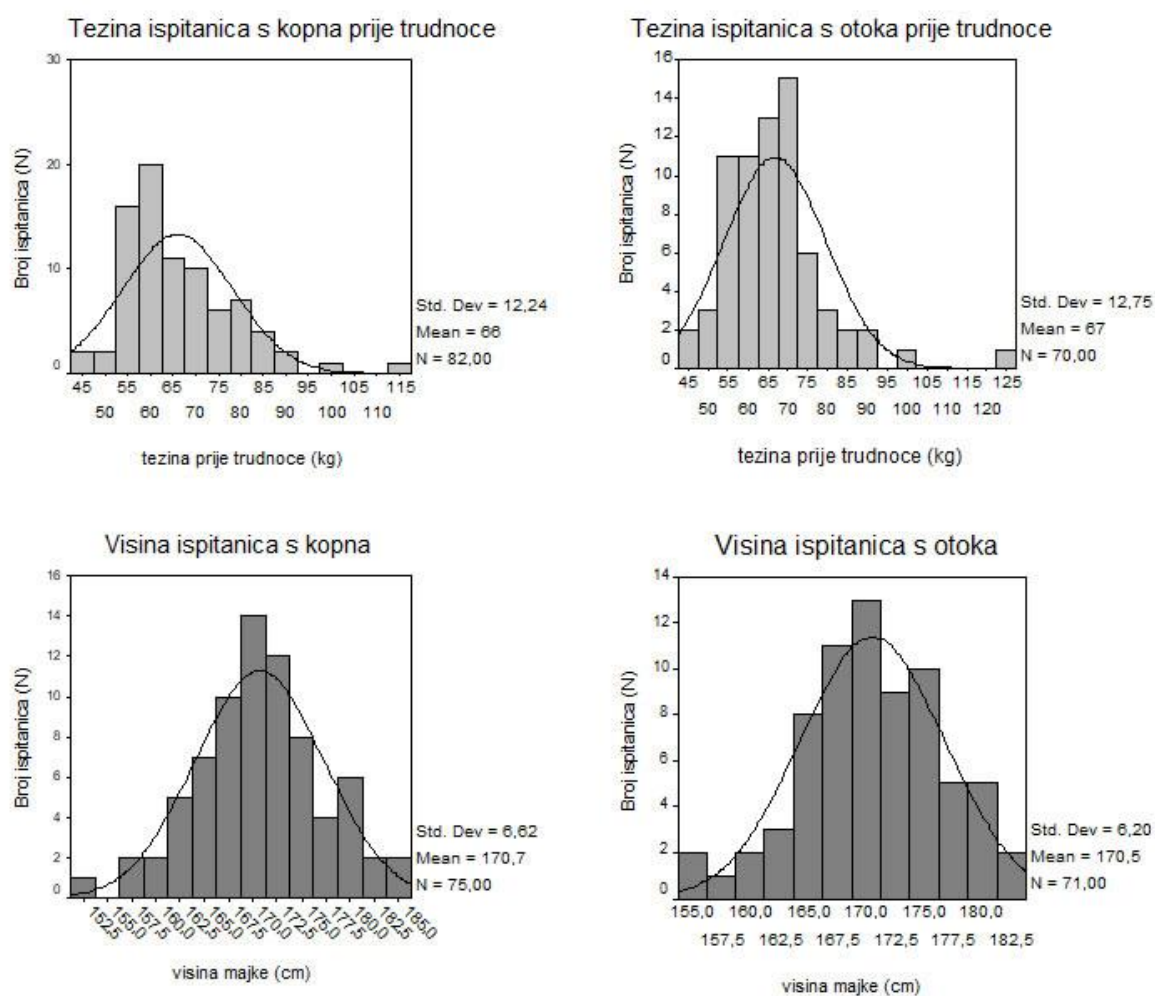
Karakteristike kvantitativnih varijabli prikazane su deskriptivno-statistički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom ispitana je raspodjela kvantitativnih varijabli te su se, ovisno o rezultatu ovog testa, u daljnjim analizama koristili parametrijski ili neparametrijski testovi. Kod varijabli koje su slijedile normalnu raspodjelu, razlike između skupina testirane 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 Mann-Whitney i Kruskal-Wallis testom, a odnosi među kvantitativnim varijablama 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 7.5 te Microsoft Excel paketa MS Office 2010.

4. Rezultati

4.1. Majke prije trudnoće

Normalna distribucija tjelesne težine prije trudnoće i tjelesne visine budućih majki utvrđena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom (Slika 2.). Normalnost je testirana odvojeno za populaciju kopna i za populaciju otoka.



Slika 2. Provjera normalnosti distribucije tjelesne težine prije trudnoće i tjelesne visine.

Korištenjem Studentovog t-testa nisu utvrđene statistički značajne razlike u visini, težini i ITM-u prije trudnoće žena koje dolaze s kopna u odnosu na žene koje dolaze s mora (Tablica 2.). Kada su ispitanice podijeljene u četiri kategorije ITM-a (pothranjenost, normalna tjelesna težina, prekomjerna tjelesna težina i pretilost), nisu pronađene statistički značajne razlike u učestalosti kategorija ITM-a prije trudnoće između kopna i otoka.

Tablica 2. Antropometrijske osobine majke prije poroda prema mjestu stanovanja. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost \pm SD, N je veličina uzorka, a p=ne znači da nije signifikantno.

Varijable	N	Kopno	N	Otok	p
Tjelesna masa prije trudnoće (kg)	82	66,07 \pm 12,24	70	66,81 \pm 12,75	ns
Visina majke (m)	75	1,71 \pm 0,07	71	1,71 \pm 0,06	ns
ITM prije trudnoće (kg/m ²)	74	22,47 \pm 3,50	70	22,96 \pm 4,39	ns

Najmlađa majka u studiji u trenutku poroda imala je 19,79 godina, a najstarija 41,66 godina. Srednja dob u trenutku poroda na kopnu iznosila je 30,81 \pm 4,68 godina (N=92 ispitanice), dok je srednja dob majki s otoka Brača i Hvara u trenutku poroda bila 30,33 \pm 4,26 godina (N=79 ispitanica, p=ns). Ukoliko roditelje podijelimo preda individualnoj dobi u kategorije <30 godina i \geq 30 godina, 85,9% žena s kopna i 92,41% žena s otoka bilo je mlađe od 30 godina (p=ns). Od 160 žena za koje su bili dostupni podaci, prvoročki je bilo 65 (40,6%), drugoročki 71 (44,4%), a preostale 24 žene bile su treće- i višerotke (15%). Srednja dob prvoročki s kopna bila je 28,65 \pm 4,27 god., a sa otoka 27,61 \pm 3,29 god. (p=ns). Prvoročke su bile statistički značajno mlađe i od drugoročki (28,27 \pm 3,94 god. vs. 31,79 \pm 4,00 god., p<0,001) i od treće- i višerotki (28,27 \pm 3,94 god. vs. 33,59 \pm 3,67 god., p<0,001). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u broju ispitanica u ove tri kategorije prema broju poroda između kopna i otoka.

Najviši završeni stupanj obrazovanja majki s otoka najčešće je srednja stručna sprema (65,3%), dok je najčešći stupanj obrazovanja majki s kopna viša (18,4%) i visoka stručna sprema (43,7%) (p<0,001). 87,6% ispitanica s kopna rodilo je dijete u braku, kao i 83,1% otočanki. Najviše djece rođeno je vaginalno (84,1%).

Prema podacima iz anketnih upitnika, koje su ispitanice samostalno ispunjavale, od njih 159 po 3 ispitanice su potvrdile da su imale prekomjernu tjelesnu težinu prije trudnoće (1,9%), kao i povišene masnoće u krvi (1,9%), a 4 ispitanice su izjavile da su prije trudnoće imale povišeni krvni tlak (2,6%).

Prevalencija kategorija stanja uhranjenosti (ITM-a) prije trudnoće nije se značajno razlikovala između kopna i mora (p=ns); bilo je ukupno 10 pothranjenih žena (6,9%), 108 je bilo normalno uhranjeno (75,0%), 17 žena je bilo prekomjerno teško (11,8%), a 9 žena je bilo pretilo (6,3%).

4.2. Majke u trudnoći

Rezultati triju antropometrijskih mjerenja trudnica (između 12. i 14. tjedna trudnoće (TT), između 18. i 22. TT te između 30. i 32. TT) prikazani su u Tablici 3.

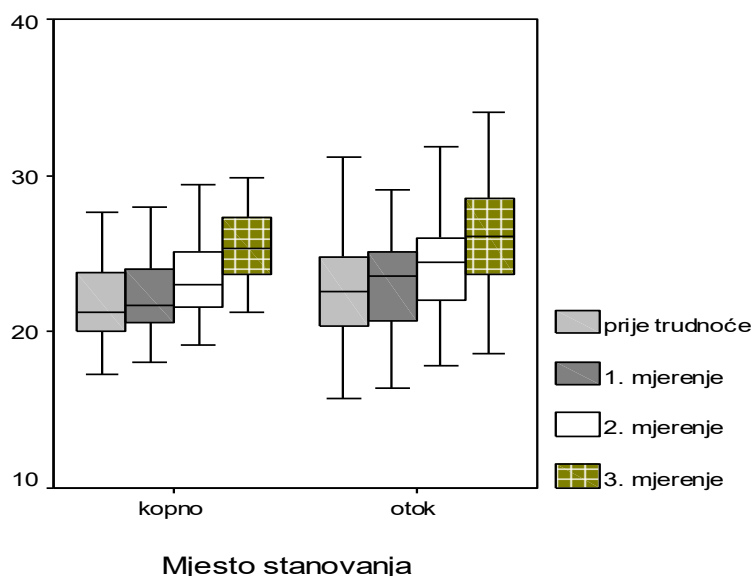
Tablica 3. Srednje vrijednosti originalnih antropometrijskih varijabli mjerenih u trudnoći, prikazana je srednja vrijednost \pm SD, N je veličina uzorka, a p=ns znači da nije signifikantno.

Varijable	Stanovanje	N	1. mjerenje	N	2. mjerenje	N	3. mjerenje	p
Tjelesna masa	kopno	75	67,27 \pm 12,07	69	70,98 \pm 12,65	45	77,12 \pm 12,84	<0,001
	otok	54	68,47 \pm 13,95	52	72,22 \pm 14,26	48	77,74 \pm 14,57	<0,01
Kožni nabor bicepsa	kopno	73	15,61 \pm 7,88	71	17,57 \pm 8,88	44	18,05 \pm 8,41	ns
	otok	54	15,11 \pm 6,50	55	15,67 \pm 6,51	51	16,29 \pm 7,12	ns
Kožni nabor tricepsa	kopno	73	18,79 \pm 7,58	71	20,29 \pm 7,48	43	21,24 \pm 6,77	ns
	otok	55	20,16 \pm 9,0	55	20,98 \pm 6,68	51	22,22 \pm 6,74	ns

Što se ultrazvučno izmjereno prepotrbušnog masnog tkiva tiče, zabilježeno je njegovo statistički značajno povećanje od prvog prema trećem mjerenju i na kopnu ($p<0,001$) i na otocima ($p<0,01$). Na kopnu je srednja vrijednost 1. mjerenja iznosila 12,02 \pm 5,29 mm (N=77 ispitanica), 2. mjerenja 14,78 \pm 5,45 mm (N=73), a trećeg 17,43 \pm 5,75 mm (N=58). Na otocima je srednja vrijednost 1. mjerenja iznosila 15,05 \pm 4,45 mm (N=62), 2. mjerenja 17,08 \pm 5,54 mm (N=62) te 3. mjerenja 18,12 \pm 5,53 mm (N=54). Statistički su značajne bile i razlike u srednjim vrijednostima prepotrbušnog masnog tkiva između ispitanica s kopna i s otoka pri 1. mjerenju ($p<0,001$) kao i pri 2. mjerenju ($p<0,05$).

Osim originalnih antropometrijskih mjera, izračunati su i indeksi; indeks tjelesne mase (ITM) i postotak masnog tkiva. Kod ITM-a nisu pronađene statistički značajne razlike između srednjih vrijednosti četiriju pojedinačnih mjerenja trudnica s kopna i s otoka, a trend porasta ITM-a kroz trudnoću prikazan je na Slici 3.

Kretanje ITM-a kroz trudnoću



Slika 3. Prikaz kretanja vrijednosti ITM-a trudnica s kopna i s otoka od prije trudnoće pa kroz sva tri mjerenja u trudnoći.

Postotak (%) masnog tkiva izračunat prema formuli Dauerberga iz podataka triju pojedinačnih mjerenja nije se značajno razlikovao između trudnica s kopna i s otoka. Prilikom prvog mjerenja, srednja vrijednost postotka masnog tkiva kod trudnica s kopna bila je $24,28 \pm 6,89$, a kod trudnica s otoka $24,17 \pm 8,49$, prilikom drugog mjerenja $25,93 \pm 6,94$ na kopnu te $25,54 \pm 8,93$ na otocima, a kod 3. mjerenja $28,19 \pm 6,75$ na kopnu i $27,50 \pm 8,15$ na otocima ($p=ns$). S obzirom na mjesto stanovanja, promjene postotka masnog tkiva kroz 3 mjerenja statistički su bile značajne samo kod ispitanica s kopna ($p < 0,05$).

S obzirom na normalnu distribuciju, lipidni biokemijski parametri iz pune krvi vađene u 2. tromjesečju trudnoće testirani Studentovim t-testom pokazali su statistički značajno različite srednje vrijednosti za ukupni kolesterol i HDL kolesterol kod trudnica s kopna i trudnica s otoka (Tablica 4.).

Tablica 4. Usporedba srednjih vrijednosti lipidnih biokemijskih parametara između trudnica s kopna i sa otoka. N je veličina uzorka, aritm. sred. je srednja vrijednost, SD je standardna devijacija, a p statistička značajnost (ns=nije signifikantno).

LIPIDNI BIOKEMIJSKI PARAMETRI	REGIJA						p
	KOPNO			OTOK			
	N	aritm. sred.	SD	N	aritm. sred.	SD	
Trigliceridi (mmol/L)	92	2,02	0,75	79	2,02	0,72	ns
Ukupni kolesterol (mmol/L)	92	7,56	1,33	79	7,15	1,33	<0,05
HDL kolesterol (mmol/L)	92	2,11	0,42	79	1,97	0,38	<0,05
LDL kolesterol (mmol/L)	92	4,52	1,07	79	4,30	1,05	ns

Osim srednjih vrijednosti, testirane su i učestalosti niskih, normalnih i povišenih razina triglicerida, ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola (referentne vrijednosti su uzete prema Abbassi-Ghanavati i sur. 2009): rezultati χ^2 testa pokazali su statistički značajne razlike između majki s kopna i onih s otoka za HDL kolesterol (Tablica 5.).

Tablica 5. Učestalost lipidnih parametara u trudnoći, podijeljenih u kategorije Nisko, Normalno i Povišeno, testiranih prema mjestu prebivališta majke.

Referentne kategorije lipidnih parametara za trudnice	Kopno (N=92)			Otok (N=79)			P
	Nisko	Normalno	Povišeno	Nisko	Normalno	Povišeno	
Trigliceridi	0	91	1	1	78	0	ns
Ukupni kolesterol	1	51	40	1	49	29	ns
LDL kolesterol	1	56	35	0	52	27	ns
HDL kolesterol	1	58	33	5	59	15	<0,01

Prema podacima iz otpusnih pisama, preeklampsija u trudnoći dijagnosticirana je kod četiri trudnice (2,3%), baš kao i hipertenzija u trudnoći (2,3%). Zastoj fetalnog rasta (IUGR) dijagnosticiran je dvjema trudnicama, odnosno, njihovim fetusima (1,2%).

4.3. Antropometrijske osobine novorođenčadi

Statistički značajno više vrijednosti kod dječaka u odnosu na djevojčice utvrđene su za sve tri antropometrijske varijable mjerene pri porodu; težinu, duljinu i opseg glave (Tablica 6.).

Tablica 6. Usporedba vrijednosti antropometrijskih varijabli izmjerenih pri porodu između dječaka i djevojčica. Porođajna težina i duljina testirane su Studentovim t-testom, dok je kod opsega glave, s obzirom na to da je Kolmogorov-Smirnovljev test pokazao da distribucija ni kod djevojčica ni kod dječaka nije normalna, za usporedbu rangova korišten Mann-Whitneyev test. *Kod opsega glave N dječaka bio je 78, a N djevojčica 91.

	Muška novorođenčad (N=79)			Ženska novorođenčad (N=92)			P
	Min.	Maks.	Srednja vrijednost	Min.	Maks.	Srednja vrijednost	
Porodajna težina (g)	2,61	4,71	3,67±0,45	2,48	4,60	3,50±0,41	<0,05
Porodajna duljina (cm)	47	56	51,47±1,89	46	55	50,44±1,76	<0,001
*Opseg glave (cm)	33,50	37,50	35,47±0,93	32	37,50	34,94±1,01	<0,001

U odnosu na referentne populacije WHO-a i CDC/NCHS-a (Frisancho, 2008), z-vrijednosti porođajne težine i duljine pokazuju da su CRIBS djeca teža i veća, dok je opseg glave kod dječaka nešto ispod nultog z-skora CDC/NCHS populacije, a kod djevojčica je srednja z-vrijednost pozitivna. Nisu pronađene statistički značajne razlike između djece s kopna i otoka.

Tablica 7. Usporedba z-vrijednosti CRIBS novorođenčadi prema referentnim populacijama WHO-a i CDC/NCHS-a (Frisancho, 2008), prikaz je dan odvojeno prema spolu i prebivalištu.

DJEČACI	REGIJA						p
	KOPNO			OTOK			
	N	aritm. sred.	SD	N	aritm. sred.	SD	
z-score težine prema CDC	42	0,215	0,874	37	0,400	0,844	ns
z-score težine prema WHO	42	0,510	0,909	37	0,705	0,867	ns
z-score duljine prema CDC	42	0,567	0,811	37	0,559	0,611	ns
z-score duljine prema WHO	42	0,841	1,127	37	0,832	0,850	ns
z-score opsega glave prema CDC	41	-0,230	0,496	37	-0,008	0,454	ns
DJEVOJČICE	REGIJA						p
	KOPNO			OTOK			
	N	aritm. sred.	SD	N	aritm. sred.	SD	
z-score težine prema CDC	50	0,301	0,865	42	0,154	0,863	ns
z-score težine prema WHO	50	0,609	0,817	42	0,458	0,864	ns
z-score duljine prema CDC	50	0,521	0,655	42	0,313	0,686	ns
z-score duljine prema WHO	50	0,823	0,936	42	0,535	0,938	ns
z-score opsega glave prema CDC	49	0,095	0,702	42	0,147	0,522	ns

Prema veličini 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 veliko za gestacijsku dob (LGA) ($p=ns$).

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

Relacija indeksa tjelesne mase majke prije trudnoće i lipidnih biokemijskih parametara izmjerenih između 22. i 26. tjedna trudnoće nije pokazala statistički značajnu povezanost ni ITM-a i triglicerida ($R^2=0,017$; $R=0,129$; $p=ns$), ni ITM-a i ukupnog kolesterola ($R^2=0,011$; $R=0,103$; $p=ns$), ni ITM-a i HDL kolesterola ($R^2=0,011$; $R=0,103$; $p=ns$), a niti ITM-a i LDL kolesterola ($R^2=0,015$; $R=0,123$; $p=ns$).

Pearsonov koeficijent korelacije nije pokazao statistički značajne relacije triglicerida s porođajnom težinom (0,015, $p=ns$) i duljinom (-0,046, $p=ns$), a ni Spearmanov rho s trigliceridima i opsegom glave (-0,055, $p=ns$). Ukupni kolesterol i LDL kolesterol značajno su negativno korelirali samo s opsegom glave novorođenčadi (Spearmanov rho za ukupni kolesterol bio je -0,199; $p<0,01$, a za LDL kolesterol -0,171; $p<0,05$), dok je HDL kolesterol značajno negativno korelirao s porođajnom težinom i duljinom (Pearsonovi koeficijenti korelacije bili su -0,181; $p<0,04$, odnosno, -0,159; $p<0,05$).

Rezultati testiranja povezanosti izmjerenih vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola s antropometrijskim mjerama novorođene djece pri porodu prikazani su u Tablicama 8., 9. i 10. Ispitanici su prema vrijednostima parametara ukupnog i LDL kolesterola majki u trudnoći podijeljeni u kategorije „Normalan“ i „Povišeni“, dok je kod HDL kolesterola uvedena i kategorija „Sniženi“. Statistički je značajna bila razlika u duljini pri porodu kod dječaka ovisno o ukupnom kolesterolu ($p<0,05$, Tablica 8) i ovisno o LDL kolesterolu ($p<0,05$, Tablica 9.).

Zbog malog broja ispitanica sa sniženim odnosno povišenim vrijednostima triglicerida (Tablica 5.), nije bilo moguće testirati utjecaj ove varijable na antropometrijska obilježja novorođenčadi.

Tablica 8. Usporedba antropometrijskih varijabli novorođene djece u odnosu na ukupni kolesterol u krvi trudnice izmjeren između 22. i 26. tjedna trudnoće, prema kategorijama kolesterola u trudnoći kako su ih definirali Abbassi-Ghanavati i suradnici (2009). Razlike u srednjim vrijednostima testirane su Studentovim t-testom, osim za opseg glave koji je testiran Mann-Whitneyevim testom.

Dječaci i djevojčice zajedno	N	Normalan kolesterol	N	Povišeni kolesterol	p
težina pri porodu (kg)	100	3,60±0,44	69	3,54±0,43	ns
duljina pri porodu (cm)	100	51,05±1,93	69	50,69±1,82	ns
opseg glave pri porodu (cm)	99	35,31±1,04	68	35,02±0,95	ns
Dječaci					
težina pri porodu (kg)	46	3,71±0,45	32	3,59±0,46	ns
duljina pri porodu (cm)	46	51,83±1,92	32	50,91±1,73	<0.05
opseg glave pri porodu (cm)	46	35,66±0,93	32	35,21±0,88	ns
Djevojčice					
težina pri porodu (kg)	54	3,51±0,41	37	3,49±0,40	ns
duljina pri porodu (cm)	54	50,39±1,71	37	50,51±1,88	ns
opseg glave pri porodu (cm)	53	35,00±1,04	37	34,85±0,98	ns

Tablica 9. Usporedba antropometrijskih varijabli novorođene djece u odnosu na LDL kolesterol u krvi trudnice izmjeren između 22. i 26. tjedna trudnoće, prema kategorijama LDL kolesterola u trudnoći kako su ih definirali Abbassi-Ghanavati i suradnici (2009). Razlike u srednjim vrijednostima testirane su Studentovim t-testom, osim za opseg glave koji je testiran Mann-Whitneyevim testom.

Dječaci i djevojčice zajedno	N	Normalan LDL	N	Povišeni LDL	p
težina pri porodu (kg)	108	3,60±0,43	62	3,53±0,44	ns
duljina pri porodu (cm)	108	51,07±1,86	62	50,64±1,93	ns
opseg glave pri porodu (cm)	107	35,30±1,02	61	34,99±0,96	ns
Dječaci					
težina pri porodu (kg)	48	3,72±0,44	31	3,58±0,46	ns
duljina pri porodu (cm)	48	51,81±1,86	31	50,93±1,84	<0.05
opseg glave pri porodu (cm)	48	35,62±0,95	30	35,24±0,84	ns
Djevojčice					
težina pri porodu (kg)	54	3,51±0,40	37	3,47±0,43	ns
duljina pri porodu (cm)	54	50,48±1,65	37	50,35±1,99	ns
opseg glave pri porodu (cm)	53	35,04±1,01	37	34,76±1,02	ns

Što se HDL kolesterola tiče, s obzirom na statistički značajne razlike u učestalosti HDL kolesterola između kopna i otoka, analize su provedene odvojeno za kopno i odvojeno za otoke. Na kopnu nisu pronađene statistički značajne razlike između kategorija, dok su na otocima utvrđene razlike kod duljine pri porodu i opsega glave; djeca majki s povišenim HDL kolesterolom kraća su pri porodu od djece majki čiji je HDL unutar normalnih vrijednosti ($p < 0,05$), a imaju i značajno manji opseg glave i od djece majki s normalnim HDL kolesterolom ($p < 0,05$) i od djece majki sa sniženom koncentracijom HDL kolesterola ($p < 0,001$) (Tablica 10.).

Tablica 10. Usporedba antropometrijskih varijabli novorođene djece u odnosu na HDL kolesterol u krvi trudnice izmjeren između 22. i 26. tjedna trudnoće, prema kategorijama HDL kolesterola u trudnoći kako su ih definirali Abbassi-Ghanavati i suradnici (2009). Razlike u srednjim vrijednostima na kopnu testirane su Studentovim t-testom, osim za opseg glave koji je testiran Mann-Whitneyevim testom. Na otocima su razlike testirane One-way ANOVA testom, osim za opseg glave koji je testiran Kruskal-Wallisovim testom.

Sva djeca	Kopno					Otok						
	N	Normalan HDL	N	Povišeni HDL	p	N	Sniženi HDL	N	Normalan HDL	N	Povišeni HDL	p
Težina pri porodu (kg)	58	3,56±0,41	33	3,56±0,43	ns	5	3,77±0,47	59	3,61±0,43	15	3,40±0,46	ns
Duljina pri porodu (cm)	58	50,91±1,90	33	51,18±2,04	ns	5	51,60±1,67	59	50,95±1,72	15	49,73±1,87	<0.05
Opseg glave pri porodu (cm)	56	35,05±1,06	33	35,17±1,13	ns	5	36,30±1,04	59	35,35±0,80	15	34,70±0,91	<0.01
Dječaci												
Težina pri porodu (kg)	27	3,64±0,48	15	3,57±0,45	ns	3	3,98±0,39	29	3,72±0,45	5	3,53±0,39	ns
Duljina pri porodu (cm)	27	51,59±2,02	15	51,27±2,37	ns	3	52,33±1,15	29	51,51±1,68	5	50,60±1,14	ns
Opseg glave pri porodu (cm)	26	35,16±0,96	15	35,61±0,95	ns	3	37,00±0,50	29	35,52±0,80	5	35,50±0,70	<0.05
Djevojčice												
Težina pri porodu (kg)	31	3,49±0,34	18	3,55±0,43	ns	2	3,45±0,49	30	3,39±0,70	10	3,33±0,49	ns
Duljina pri porodu (cm)	31	50,32±1,60	18	51,11±1,78	ns	2	50,50±2,12	30	50,40±1,59	10	49,30±2,06	ns
Opseg glave pri porodu (cm)	30	34,94±1,14	18	34,79±1,15	ns	2	35,25±0,25	30	35,18±0,78	10	34,30±0,82	<0.05

Učestalost djece kategorizirane prema veličini za gestacijsku dob novorođenčeta (SGA, AGA i LGA) nije se statistički značajno razlikovala u kategorijama lipidnih parametara (trigliceridi, ukupni kolesterol, HDL kolesterol i LDL kolesterol) (χ^2 test, $p=ns$, podaci nisu prikazani). Jednako tako, srednje vrijednosti triglicerida, ukupnog kolesterola, HDL kolesterola i LDL kolesterola nisu se statistički značajno razlikovale među skupinama definiranim prema gestacijskoj dobi novorođenčeta (SGA, AGA i LGA) (One-way ANOVA, $p=ns$, podaci nisu prikazani).

Srednje vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL kolesterola i LDL kolesterola nisu se statistički značajno razlikovale niti unutar skupina definiranih prema ITM-u prije trudnoće (3 skupine; pothranjene, normalno uhranjene i prekomjerno teške/pretile žene), dok je srednja vrijednost triglicerida kod majki koje su prije trudnoće bile prekomjerno teške/pretile ($ITM \geq 25,00 \text{ kg/m}^2$), bila statistički značajno veća ($p < 0,05$) od vrijednosti triglicerida u kategoriji normalno uhranjenih majki (One-way ANOVA, podaci nisu prikazani).

Srednje vrijednosti ITM-a izračunatih iz podataka 2. mjerenja u trudnoći (između 18. i 22. tjedna trudnoće), srednje vrijednosti postotka masnog tkiva trudnica (izračunatog iz rezultata 2. mjerenja prema formuli Deurenberga) te srednje vrijednosti prepotrbušnog masnog tkiva (također mjereno prilikom 2. mjerenja u trudnoći) nisu se statistički značajno razlikovale unutar skupina sniženih, normalnih i povišenih vrijednosti triglicerida, ukupnog kolesterola, HDL kolesterola i LDL kolesterola definiranih prema Abbassi-Ghanavati i suradnicima (2009) (One-way ANOVA i t-test, podaci nisu prikazani).

5. Rasprava

Od 171 ispitanice u našem uzorku, 62 su bile prvorođkinje, u prosjeku stare 28 godina što je u skladu s podacima Državnog zavoda za statistiku (DZS) iz 2015. god. (https://www.dzs.hr/hrv/important/Interesting/Dan_Zena/index.html).

Statistički je značajna razlika u obrazovanju ispitanica na otoku i kopnu; najviše ispitanica s otoka ima završenu srednju školu, dok najviše ispitanica s kopna ima višu ili visoku stručnu spremu ($p < 0,001$). Objašnjenje za ovakvu razliku možda bi se moglo pronaći u slabijoj prometnoj povezanosti otoka i kopna tijekom zime kada nisu učestale trajektne linije, naročito iz Splita prema otoku Hvaru. Moguće je da ispitanicama zbog financijske situacije nije dostupno stanovati u Splitu ili nekom drugom gradu tijekom studiranja, a zbog loše je prometne povezanosti putovanje svaki dan na nastavu skoro pa nemoguće.

Za 144 ispitanice izračunat je ITM prije trudnoće (za druge ispitanice nisu bili dostupni podaci o težini prije trudnoće): 6,9% ispitanica bilo je pothranjeno, prekomjerno je teško bilo 11,8% ispitanica, a pretilo 6,3% ispitanica. U Republici Hrvatskoj, prema podacima objavljenima u Lancetu od strane NCD Risk Factor Collaboration (2016), 2014. godine bilo je 2,5% pothranjenih žena, 28,7% prekomjerno teških žena te 20,1% pretilih žena. S obzirom na to da su prezentirani podaci dobno i spolno standardizirani, teško je procijeniti kakva bi bila očekivana distribucija nutritivnih kategorija definiranih pomoću ITM-a kod naših ispitanica.

Ono što ipak zabrinjava je relativno visoka prevalencija žena koje su prije trudnoće imale $ITM < 18,50 \text{ kg/m}^2$, s obzirom na to da je nizak predgestacijski ITM povezan s nižim antropometrijskim vrijednostima novorođenčadi i manjom veličinom za gestacijsku dob (Jerić i sur. 2013). Nizak predgestacijski ITM je jedan od rijetkih rizičnih čimbenika za rast i razvoj fetusa i eventualne perinatalne komplikacije u CRIBS populaciji; s obzirom na to da se pokušava uspostaviti CRIBS kohorta, ispitanice koje se uključuju u studiju trebaju biti dobrog zdravlja te njihovi ginekolozi, koji ih primarno odabiru za studiju, već u ranoj trudnoći rade pozitivnu selekciju poželjnih kandidatkinja te uključuju samo trudnice bez povijesti zdravstvenih poteškoća bilo van trudnoće bilo u prethodnim trudnoćama.

Prema DZS-u, u populaciji Republike Hrvatske dobi 0-4 godine u 2015. godini bilo je 51,7% dječaka i 48,3% djevojčica (https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2017.pdf), dok se naš uzorak sastoji od 79 dječaka (46,2%) i 92 djevojčice (53,8%).

Vjerojatno je tome tako zbog trenutno slabije reprezentativnosti uzorka; kako je već spomenuto, studija CRIBS i uključivanje novorođenčadi još uvijek traje i trajat će dok se ne dosegne reprezentativna veličina uzorka za Splitsko-dalmatinsku županiju od 700-tinjak novorođenčadi.

Najveći broj CRIBS djece rođen je u braku i na kopnu i na otocima, a učestalost djece rođene u braku čak je i nešto veća od državnog prosjeka koji je u 2015. g. iznosio 81,9%.

Porodajna težina, duljina i opseg glave viši su u muške nego li u ženske novorođenčadi, što je u skladu s drugim studijama (Thomson i sur. 1968; Pözlberger i sur. 2017). Duljina muške novorođenčadi statistički se značajno razlikuje u majki s normalnom i povišenom vrijednosti ukupnog kolesterola, kao i u majki s normalnom i povišenom vrijednosti LDL kolesterola; majke s normalnim vrijednostima ukupnog kolesterola i LDL kolesterola rađale su u prosjeku dulju djecu od majki s povišenim ukupnim i LDL kolesterolom. U studiji koju su proveli Ortega i sur. (1996) u populaciji Španjolske utvrđeno je da majke s povišenom vrijednosti LDL kolesterola rađaju manju djecu što je u skladu s našim rezultatima. Rezultati novije studije provedene u meksičkoj populaciji pokazali su pak povezanost između kolesterola i tjelesne težine novorođenčadi (Perichart-Perera i sur. 2017)

Utjecaj HDL kolesterola na duljinu novorođenčadi pri porodu uočen je samo na otocima: majke sa sniženim HDL kolesterolom su u prosjeku rađale dulju djecu od majki s normalnim i povišenim HDL kolesterolom. Opseg glave pri porodu je kod oba spola na otocima bio veći u novorođenčadi majki sa sniženim vrijednostima HDL kolesterola nego li kod majki s normalnim i povišenim vrijednostima HDL kolesterola. Ovaj se nalaz slaže s Ye i sur. (2015) koji su utvrdili da je koncentracija majčinog HDL kolesterola obrnuto proporcionalna težini, duljini i opsegu glave djeteta. Studija provedena od strane Krstevska i sur. (2016) također je potvrdila da je koncentracija HDL kolesterola obrnuto povezana s brojem LGA novorođenčadi.

Fenotip visine, odnosno, duljine fetusa, tijekom intrauterinog rasta i razvoja, kao i u ranom djetinjstvu, pod jačim je genetičkim nego okolišnim utjecajem (Jelenkovic i sur. 2016), za razliku od tjelesne težine fetusa i novorođenčeta koja više ovisi o okolišnim čimbenicima poput neuravnotežene prehrane. (Gluckman i sur. 2005) S obzirom na dokazano povišene, odnosno, snižene vrijednosti biokemijskih lipidnih markera u krvi CRIBS trudnica, očekivali smo da će se plastičnost fenotipa novorođenčadi prije evidentirati kao promijenjena (povišena) tjelesna težina, nego li kao veća porodajna duljina.

6. Zaključak

- Postoji statistički značajna razlika u prevalenciji HDL kolesterola u krvi trudnice ovisno o tome živi li ona na kopnu ili otoku; češće je povišen na kopnu. Također je i srednja vrijednost HDL kolesterola statistički je značajno viša na kopnu, nego na otocima, baš kao i srednja vrijednost ukupnog kolesterola.
- Srednje Z-vrijednosti duljine i težine pri porodu CRIBS novorođenčadi su, u odnosu na WHO i CDC/NCHS referentne populacije, veće kod oba spola i bez obzira na mjesto stanovanja (kopno/otok). Jedina je iznimka opseg glave u odnosu na CDC referentnu populaciju; kod dječaka je srednja z-vrijednost je manja, dok je kod djevojčica veća.
- S obzirom na mali broj ispitanica s komplikacijama u trudnoći poput preeklampsije, hipertenzije ili IUGR-a, nije bilo moguće utvrditi utječu li na njih vrijednosti lipidnog profila koje odstupaju od referentnih vrijednosti za trudnice. Također, unatoč većem broju ispitanica s povišenim vrijednostima nekog od istraživanih parametara lipidnog profila u 2. tromjesečju trudnoće, nisu im bile dijagnosticirane nikakve komplikacije u trudnoći.
- Unatoč tome što se pokazalo da majke u CRIBS studiji, koje u 2. tromjesečju trudnoće imaju niže vrijednosti HDL kolesterola od referentnih, rađaju novorođenčad statistički značajno veće porođajne duljine, a majke s povišenim ukupnim kolesterolom i LDL kolesterolom rađaju djecu manje porođajne duljine, zbog malog ispitivanog uzorka ne možemo jednoznačno zaključiti utječe li lipidni profil majke na veličinu novorođenčadi.

7. Literatura

1. Abbassi-Ghanavati M., Greer L. G., Cunningham F. G. (2012): Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* **114(6)**:1326-1331.
2. American Diabetes Association (2004): Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **27Suppl 1**: S88-90.
3. Arendas K., Qiu Q., Gruslin A. (2008): Obesity in Pregnancy: Pre-Conceptional to Postpartum Consequences. *J Obstet Gynaecol Canada* **30**: 477–488.
4. Bartels A., O'Donoghue K. (2011): Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstet Med* **4**: 147–151.
5. Buzina R., Grgić Z., Kovačević M., Maver H., Momirović K., Rudan P., Schmutzer Lj., Štampar-Plasaj B. (1975) *Praktikum biološke antropologije. Antropometrija. Varteks, Varaždin.*
6. Carlson B. M. (2013): *Human Embryology and Developmental Biology.* Saunders, Philadelphia.
7. Ciliberto C. F., Marx G. F., Johnston D., Johnston D. (1998): Physiological Changes Associated with Pregnancy. *Update in Anaesthesia* **9**: 72–76.
8. CRIBS (2016): „Kohortna studija rođenih na istočnojadranskim otocima“ Dostupno na: <http://www.cribs.inantro.hr/hr/projekt/>; Pristupljeno: 5.11.2017.
9. Currie J., DellaVigna S., Moretti E., Pathania V. (2009): The effect of fast food restaurants on obesity and weight gain. Dostupno na: <http://www.nber.org/papers/w14721.pdf> ; Pristupljeno: 28.10.2017.
10. Čvorišćec D., Čepelak I. (2009): *Štrausova medicinska biokemija. Medicinska naklada, Zagreb.*
11. Čvorišćec D., Flegar-Meštrić Z., Juretić D. (2007): *Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Medicinska naklada, Zagreb.*
12. Deurenberg P., Weststrate J. A., Seidell J. C. (1991): Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex- specific prediction formulas. *Br J Nutr* **65(2)**: 105-114.

13. Državni zavod za statistiku (2015): Dan žena. Dostupno na: https://www.dzs.hr/hrv/important/Interesting/Dan_Zena/index.html; Pristupljeno: 19.11.2017.
14. Državni zavod za statistiku (2017): Žene i muškarci u Hrvatskoj 2017. Dostupno na: https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2017.pdf; Pristupljeno 19.11.2017.
15. Đurić P. (2016). Cohort studies (Kohortne studije); Dostupno na: https://www.researchgate.net/profile/Predrag_Duric/publication/305639988_Cohort_studies_Kohortne_studije/links/579743c008aec89db7b99b03.pdf?origin=publication_detail; Pristupljeno: 5.11.2017.
16. Encyclopaedia Britannica (2007): Embryo, Human and animal; Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/embryo-human-and-animal>; Pristupljeno: 30.10.2017.
17. Frisancho, A. R. (2008): Anthropometric standards. An interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. The University of Michigan Press, Ann Arbor.
18. Gamulin S. (2005): Patofiziologija za visoke zdravstvene škole. Medicinska naklada, Zagreb.
19. Gluckman P. D., Hanson M. A., Hamish S. G., Bateson P. (2005): Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* **272(1564)**: 671-677.
20. Hochberg Z. (2011). Developmental plasticity in child growth and maturation. *Frontiers in Endocrinol* **2**: 1-6.
21. Jerić M., Roje D., Medić N., Strinić T., Meštrović Z., Vulić M., (2013): Maternal pre-pregnancy underweight and fetal growth in relation to institute of medicine recommendations for gestational weight gain. *Early Hum Dev* **89(5)**: 277-281.
22. Jin W. Y., Lin S. L., Hou R. L., Chen X. Y., Han T., Jin Y., i sur (2016): Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth* **16**: 60.

23. Jelenkovic A., Sund R., Silventoinen K. (2016): Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts. *Scientific Rep* **6**: 28496; Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/srep28496>; Pristupljeno: 18.11.2017.
24. Kc K., Shakya S., Zhang H. (2015): Gestational diabetes mellitus and macrosomia: A literature review. *Ann Nutr Metab* **66**: 14–20.
25. 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. *Gynecol Obstet Invest* **61**:115-118.
26. Kirchengast S., Pözlberger E., Hartmann B., Hafner E., Stümpflein I. (2016): Sex Differences in Foetal Biometry, New-born Size and Birth Outcome. *J Life Sci* **8(1-2)**: 1-11.
27. Kozina L., Šarić M. (2017): Učestalost kroničnih nezaraznih bolesti u trudničkoj populaciji Republike Hrvatske. *Primalj Vjesn* **23**: 13–18.
28. Krstevska B., Jovanovska S. M., Krstevska S. S., Nakova V. V., Serafimovski V. (2016): Maternal lipids may predict fetal growth in type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus pregnancies. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* **37(2-3)**: 99-105.
29. Kulkarni S. R., Kumaran K., Rao S. R., Chougule S. D., Deokar T. M., Bhalerao A. J., i sur (2013): Maternal lipids are as important as glucose for fetal growth: Findings from the pune maternal nutrition study. *Diabetes Care* **36**: 2706–2713.
30. MSD (2014): Čimbenici rizika prije trudnoće. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti-zena/ugrozena-trudnoca/cimbenici-rizika-prije-trudnoce>; Pristupljeno: 25.10.2017.
31. MSD (2014): Dislipidemija. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/poremecaji-lipida/dislipidemija>; Pristupljeno: 26.10.2017
32. Mulder E. J. H., Robles De Medina P. G., Huizink A. C., Van den Bergh B. R., Buitelaar J. K., Visser G. H. (2002): Prenatal maternal stress: Effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* **70**: 3–14.

33. Nathanielsz P. W., Poston L., Taylor P. D. (2007): In Utero Exposure to Maternal Obesity and Diabetes: Animal Models That Identify and Characterize Implications for Future Health. *Clin Perinatol* **34**: 515–526.
34. NCD Risk Factor Collaboration (2014): Trend sin adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* **387**: 1377-1396.
35. Ortega R. M. Gaspar M. J., Cantero M. (1996): Influence of maternal serum lipids and maternal diet during the third trimester of pregnancy on umbilical cord blood lipids in two populations of Spanish newborns. *International journal for vitamin and nutrition research*. **66(3)**: 250-257.
36. Patni N., Ahmad Z., Wilson D.P. (2016): Genetics and dyslipidemia. *Endotext* (Internet); Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395584/#_NBK395584_pubdet_ Pristupljeno: 26.10.2017.
37. Perichart-Perera, O., Muñoz-Manrique, C., Reyes-López, A., Tolentino-Dolores M., Espino y Sosa S., Ramírez-González M.C. (2017): Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. *PLoS ONE*, **12(7)**: e0180874. Dostupno na: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0180874>; Pristupljeno: 19.11.2017.
38. Power C., Elliott J. (2006): Cohort profile: 1958 British birth cohort (National Child Development Study). *Int J Epidemiol* **35**: 34–41.
39. Redman C. W., Sacks G. P., Sargent I. L. (1999): Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **180**: 499–506.
40. Roberts J. M., Taylor R. N., Musci T. J., Rodgers G. M., Hubel C. A., McLaughlin M. K. (1989): Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* **161**: 1200–1204.
41. Seikku L., Gissler M., Andersson S., Rahkonen P., Stefanovic V., Tikkanen M., i sur (2016): Asphyxia, Neurologic Morbidity, and Perinatal Mortality in Early-Term and Postterm Birth. *Pediatrics*; Dostupno na: <http://pediatrics.aappublications.org/content/137/6/e20153334> Pristupljeno: 5.11.2017.

42. Song J. W., Chung K. C. (2011): Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* **126(6)**: 2234–2242.
43. South Dakota Department of Health (1995): Fetal Growth and Development; Dostupno na: <https://doh.sd.gov/abortion/assets/fetal.pdf>; Pristupljeno: 27.10.2017
44. Suzuki R., Watanabe S., Hirai Y. i sur (1993): Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* **95**: 309–314.
45. Thomson A. M., Billewicz W. Z., Hytten F. E. (1968): The assessment of fetal growth. *BJOG. An Int J Obstet Gynaecol* **75**: 903–916.
46. Ujević D., Grilec Kaurić A. (2013): Antropometrija kao komplementarna mjera životnog standarda. *Posl Izvr Zagreb* **7**: 145–155.
47. Vest A. R., Cho L. S. (2014): Hypertension in pregnancy. *Curr Atheroscler Rep* **16**: 395
48. Weiner J. S., Lourie J. A., (1981): Practical Human Biology (International Biological Programme Handbook No. 9). Academic Press INC Ltd., London.
49. WHO (1995): Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* **854**: 1–452.
50. WHO (2017): Body mass index-BMI. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>; Pristupljeno: 8.11.2017.
51. WHO (2017): Sex ratio. Dostupno na: http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/sex-ratio/en/; Pristupljeno: 17.11.2017.
52. Widen E. M., Gallagher D. (2014): Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr* **68**: 643–652.
53. Woollett L. A. (2005): Maternal cholesterol in fetal development: Transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. *Am J Clin Nutr* **82**: 1155–1161.
54. Ye K., Bo Q. L., Du Q. J, Zhang D., Shen Y., Han Y. P., Li Y. B., Hu C. L., Li L. (2015): Maternal serum lipid levels during late pregnancy and neonatal body size. *Asia Pac J Clin Nutr* **24(1)**: 138-143.

55. Izvor slike:

<https://media.licdn.com/mpr/mpr/AAEAAQAAAAAAAAArKAAAJGJiODIyNGE3LTI3NGYtNGJIMy04MTgzLTUyZGM1NTM3ZjFkMA.jpg>; Pristupljeno: 21.11.2017.

8. Životopis

Opći podaci

Ime i prezime: Antonija Vidović

Datum rođenja: 21.9.1993

e-mail: antonija-vidovic@hotmail.com

Obrazovanje

2000.-2008. Osnovna škola kralja Zvonimira, Seget Donji

2008.-2012. Srednja škola Ivana Lucića, Trogir

2012.-2015. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split; Medicinsko laboratorijska dijagnostika

2015.-2017. Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb; Eksperimentalna biologija

Jezici: engleski (aktivno), njemački (aktivno), španjolski (aktivno), francuski (pasivno)

Koautorica izlaganja na kongresima:

-10th ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine Book of Abstract: Maternal Homocysteine 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

Terenski rad:

- NIH projekt prof. Ranjana Deke, University of Cincinnati, SAD: Integrated GWAS and EWAS of cardiometabolic traits in an island population (svibanj 2017.)