



MEDICINSKA FAKULTETA

DOKTORSKA DISERTACIJA

**SEZONSKA NIHANJA VITAMINA D PRI NOSEČNICAH IN NOVOROJENČKIH V
MARIBORSKI REGIJI**

December 2016

Andraž Dovnik, dr. med.



MEDICINSKA FAKULTETA

DOKTORSKA DISERTACIJA

**SEZONSKA NIHANJA VITAMINA D PRI NOSEČNICAH IN NOVOROJENČKIH V
MARIBORSKI REGIJI**

December 2016

Andraž Dovnik, dr. med.

Mentor: Red. prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik

1.	UVOD	1
1.1	Fiziologija vitamina D	1
1.2	Vpliv vitamina D na pojav bolezni pri odraslih	2
1.3	Fiziologija vitamina D v nosečnosti	3
1.4	Vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka	4
1.4.1	Vpliv na okostje nosečnice	4
1.4.2	Vpliv na okostje ploda	5
1.4.3	Zunajskeletni zapleti pomanjkanja vitamina D	5
1.4.3.1	Preeklampsija	5
1.4.3.2	Nosečnostna sladkorna bolezen	6
1.4.3.3	Vpliv na rast ploda	7
1.4.3.4	Vpliv na imunski sistem matere	7
1.4.3.5	Vpliv na imunski sistem otroka	8
1.5	Zadostne koncentracije vitamina D v nosečnosti	9
1.6	Smernice za nadomeščanje vitamina D	10
2.	NAMEN RAZISKOVALNEGA DELA IN HIPOTEZE	13
3.	BOLNIKI IN METODE	14
3.1	Izbira vzorca	14
3.2	Klinični podatki nosečnic	14
3.3	Klinični podatki novorojenčkov	16
3.4	Določitev koncentracije vitamina D	16
3.5	Okoljski podatki	17
3.6	Statistične metode	17
4.	REZULTATI	18
4.1	Značilnosti porodnic	18
4.1.1	Poznavanje tveganja in razširjenosti pomanjkanja vitamina D pri udeleženkah	19
4.1.2	Bolezni in zapleti v nosečnosti	21
4.1.3	Prehrana v nosečnosti	23
4.1.4	Prehranski nadomestki v nosečnosti	25
4.1.5	Sončenje v nosečnosti	25
4.2	Značilnosti novorojenčkov	26
4.3	Koncentracija vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih	27

4.4	Vplivi na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	31
4.4.1	Vpliv splošnih maternalnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	31
4.4.2	Vpliv prehrane in prehranskih nadomestkov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	31
4.4.3	Vpliv sončenja in okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	32
4.4.4	Analiza medsebojnega vpliva posameznih dejavnikov	34
4.5	Vpliv koncentracije vitamina D na pojav zapletov v nosečnosti in na zdravstveno stanje novorojenčka	35
4.5.1	Vpliv koncentracije vitamina D na pojav bolezni in zapletov v nosečnosti	35
4.5.2	Vpliv koncentracij vitamina D pri nosečnici in novorojenčku na zdravstveno stanje novorojenčka	35
5.	RAZPRAVA	37
5.1	Značilnosti porodnic	37
5.1.1	Poznavanje tveganja in razširjenosti pomanjkanja vitamina D pri udeleženkah	37
5.1.2	Bolezni in zapleti v nosečnosti	38
5.1.3	Prehrana v nosečnosti	40
5.1.4	Prehranski nadomestki v nosečnosti	42
5.1.5	Sončenje v nosečnosti	43
5.2	Značilnosti novorojenčkov	43
5.3	Koncentracija vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih	44
5.4	Vplivi na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih	46
5.4.1	Vpliv splošnih maternalnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	46
5.4.2	Vpliv prehrane in prehranskih nadomestkov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	47
5.4.3	Vpliv izpostavljenosti sončni svetlobi in vpliv okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	49
5.4.4	Analiza medsebojnega vpliva posameznih dejavnikov	51
5.5	Vplivi koncentracije vitamina D na pojav zapletov v nosečnosti in na zdravstveno stanje novorojenčka	52
5.5.1	Vpliv koncentracije vitamina D na pojav bolezni in zapletov v nosečnosti	52
5.5.1.1	Nosečnostna sladkorna bolezen	52

5.5.1.2	Nosečnostna hipertenzija in preeklampsija.....	54
5.5.1.3	Okužbe	55
5.5.1.4	Carski rez	56
5.5.1.5	Prezgodnji porod	57
5.5.1.6	Ostali zapleti	57
5.5.2	Vpliv koncentracije vitamina D pri nosečnici na zdravstveno stanje novorojenčka	58
5.5.2.1	Porodna teža, dolžina in obseg glavice	58
5.5.2.2	Rast ploda in novorojenčka	59
5.5.2.3	Zlatenica pri novorojenčku	60
5.5.2.4	Zlomi kosti pri novorojenčku.....	60
5.5.2.5	Okužbe novorojenčka	61
5.5.2.6	Anomalije novorojenčka	61
5.5.2.7	Displazija kolkov novorojenčka	61
6.	SKLEPI	62
7.	LITERATURA	63
8.	PRILOGE	90
8.1	Članek na temo doktorske disertacije	90
8.2	Osebna bibliografija za obdobje 2011–2015	95
8.3	Delovni življenjepis kandidata	102
8.4	Zahvala	103
8.5	Izjava doktoranda	104

Seznam kratic v besedilu

25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroksivitamin D
EFSA	Evropska agencija za varnost hrane (angl. <i>European Food Safety Agency</i>)
GBS	po Gramu pozitivni hemolitični streptokok skupine B (<i>Streptococcus haemolyticus B</i> ; angl. <i>group B streptococcus</i>)
HIV	virus humane imunske pomanjkljivosti (angl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
IE	internacionalna enota
IFN γ	interferon γ
IL-2	interlevkin 2
IUGR	zastoj rasti ploda v maternici (angl. <i>intrauterine growth restriction</i>)
LGA	plod, velik za nosečnostno starost (angl. <i>large for gestational age</i>)
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NSB	nosečnostna sladkorna bolezen
PTH	paratiroidni hormon
PTHrP	PTH-ju sorodni peptid (angl. <i>PTH-related peptide</i>)
PV	povprečna vrednost
RXR	retinoidni receptor X (angl. <i>retinoid X receptor</i>)
SO	standardni odklon
TLR	receptor, podoben genu Toll (angl. <i>Toll-like receptor</i>)
UV žarki	ultravijolični žarki
VDRE	elementi, ki se odzovejo na vitamin D (angl. <i>vitamin D response elements</i>)

Seznam slik

Slika 1: Odgovor na vprašanje: »Ali poznate možna tveganja in razširjenost pomanjkanja vitamina D?«	19
Slika 2: Odgovor na vprašanje: »Katere bolezni so povezane s pomanjkanjem vitamina D?« Obkrožiti je bilo mogoče več odgovorov hkrati.....	20
Slika 3: Odgovor na vprašanje: »Kako pogosto je po vašem mnenju pomanjkanje vitamina D?«	20
Slika 4: Odgovor na vprašanje: »V kateri regiji je pomanjkanje vitamina D po vašem mnenju najizrazitejše?« Obkrožiti je bilo mogoče več odgovorov hkrati.....	21
Slika 5: Razporeditev koncentracij vitamina D pri celotnem vzorcu nosečnic (n = 398).....	28
Slika 6: Grafični prikaz koncentracij vitamina D pri nosečnicah ob porodu glede na mesec poroda.....	29
Slika 7: Korelacija med vrednostmi vitamina D pri nosečnicah in pri novorojenčkih za celoten vzorec	30
Slika 8: Korelacija med skupnim številom sončnih ur 30 dni pred porodom in koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.....	33
Slika 9: Korelacija med povprečno temperaturo zraka 30 dni pred porodom in koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.....	34

Seznam tabel

Tabela 1: Število porodov porodnic (vključno z obravnavanim porodom) ter povprečna starost porodnic ob porodu.	18
Tabela 2: Nosečnostna sladkorna bolezen, nosečnostna hipertenzija in okužbe pri nosečnicah po posameznih skupinah.	22
Tabela 3: Zapleti v nosečnosti po skupinah.	23
Tabela 4: Uživanje mleka in mlečnih izdelkov pri nosečnicah po skupinah.	24
Tabela 5: Uživanje rib med nosečnostjo	24
Tabela 6: Jemanje prehranskih nadomestkov z ali brez dodanega vitamina D v nosečnosti po skupinah	25
Tabela 7: Izpostavljenost soncu v nosečnosti po skupinah	25
Tabela 8: Spol, mere ob rojstvu in nosečnostna starost novorojenčkov po skupinah	26
Tabela 9: Zdravstveno stanje novorojenčkov po skupinah	27
Tabela 10: Povprečne koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih po skupinah	28
Tabela 11: Primerjava nosečnic po skupinah glede na stopnjo pomanjkanja vitamina D	29
Tabela 12: Vpliv uživanja mleka, mlečnih izdelkov in rib na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	31
Tabela 13: Koncentracija vitamina D glede na jemanje prehranskih nadomestkov v nosečnosti po skupinah	32
Tabela 14: Vpliv sončenja in okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah	33
Tabela 15: Bivariatna in multivariatna analiza vpliva različnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah. V multivariatno analizo smo vključili dejavnike, ki so se v bivariatni analizi izkazali za statistično značilne	34
Tabela 16: Vpliv koncentracije vitamina D pri nosečnicah na pojav bolezni in posameznih zapletov v nosečnosti	35
Tabela 17: Vpliv koncentracije vitamina D pri materi na mere novorojenčka in pojav zapletov pri novorojenčku	36

POVZETEK

Izhodišča: Vitamin D je v maščobah topen vitamin, katerega pomanjkanje v nosečnosti povezujejo z različnimi zapleti v nosečnosti in boleznimi pri novorojenčku. V mariborski regiji še ni bilo raziskave, ki bi ugotavljala koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih. Namen raziskave je bil ugotoviti povprečne koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih, pogostnost pomanjkanja vitamina D, dejavnike, ki vplivajo na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih, in vpliv koncentracije vitamina D na pojav zapletov pri nosečnici in novorojenčku.

Bolniki in metode: Opravili smo prospektivno opazovalno raziskavo na 400 nosečnicah in njihovih novorojenčkih v štirih različnih letnih časih. Izbrani meseci so bili na koncu vsakega izmed letnih časov. Mesec september je predstavljal poletno skupino, december jesensko, marec zimsko in junij pomladno skupino. V raziskavo smo vključili nosečnice kavkazijske rase, ki so živele na širšem področju Maribora in so podpisale osveščen pristanek. Iz anketnih vprašalnikov smo pridobili podatke o prehrani in izpostavljenosti soncu v nosečnosti. Iz zdravstvene dokumentacije smo pridobili podatke o zdravstvenem stanju nosečnice pred in med nosečnostjo, podatke o zapletih v nosečnosti in načinu poroda ter podatke o zdravstvenem stanju novorojenčka. Vzorec krvi nosečnice smo odvzeli tekom hospitalizacije, vendar ne kasneje kot dva dni po porodu. Odvzem vzorca krvi iz popkovnice smo opravili takoj po prekinitvi popkovnice po porodu. Koncentracije vitamina D smo razdelili glede na priporočila iz literature: > 80 nmol/L – zadostne koncentracije, $50\text{--}80$ nmol/L – nezadostne koncentracije, $25\text{--}50$ nmol/L – pomanjkanje in < 25 nmol/L – hudo pomanjkanje vitamina D.

Rezultati: Povprečna koncentracija vitamina D pri nosečnicah v vseh štirih skupinah je bila $43,7 \pm 23,8$ nmol/L. 23,6 % nosečnic je imelo hudo pomanjkanje vitamina D, 41,5 % jih je imelo pomanjkanje vitamina D, 27,9 % jih je imelo nezadostne koncentracije vitamina D. Zadostne koncentracije vitamina D smo izmerili pri 7,0 % nosečnic. Povprečna koncentracija vitamina D pri novorojenčkih je bila $55,2 \pm 30,9$ nmol/L. Pri analizi vpliva posameznih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah so se kot pomembni pokazali letni čas ($F = 33,979$; $p < 0,001$), trajanje sončnega obsevanja 30 dni pred porodom ($r = 0,371$, $p < 0,001$), povprečna temperatura 30 dni pred porodom ($r = 0,401$, $p < 0,001$), uživanje rib ($t = 2,183$; $p = 0,030$), količina rib na obrok ($F = 3,131$; $p = 0,026$), uživanje prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D ($t = -4,271$; $p < 0,001$), pogostnost sončenja ($F = 3,144$; $p = 0,025$) in trajanje ene epizode sončenja ($F = 3,719$; $p = 0,012$). Izmed omenjenih dejavnikov sta v multivariatni analizi statistično značilnost ohranila trajanje ene epizode sončenja ($\beta = 0,185$; $p = 0,031$) in jemanje prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D ($\beta = -0,098$; $p < 0,001$). Nosečnice, ki so rodile prezgodaj ($t = 2,296$; $p = 0,022$), in tiste, ki so rodile s carskim rezom ($t = 2,053$; $p = 0,041$), so imele značilno nižje koncentracije vitamina D v primerjavi s kontrolami.

Zaključki: Koncentracije vitamina D so bile pri veliki večini nosečnic v mariborski regiji nižje od priporočenih vrednosti. Paradoksalno so imeli novorojenčki višjo povprečno koncentracijo vitamina D kot nosečnice. V vseh štirih skupinah smo opazali močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D pri materi in v popkovnični krvi. Med posameznimi letnimi časi smo ugotovili značilno razliko v koncentraciji vitamina D, pri čemer smo najvišje vrednosti ugotovili v junijski (pomladni) skupini, najnižje pa v marčevski (zimski)skupini. Koncentracija vitamina D je bila višja pri nosečnicah, ki so se v času nosečnosti več sončile, in pri tistih, ki so jemale prehranske nadomestke z vitaminom D.

Ključne besede: vitamin D, izid nosečnosti, stanje novorojenčka, prehranski dodatki, sončna svetloba, letni čas

ABSTRACT

SEASONAL VARIATIONS OF VITAMIN D CONCENTRATIONS IN PREGNANT WOMEN AND NEONATES IN THE MARIBOR REGION

Introduction: Vitamin D is a lipid soluble vitamin. Its deficiency has been connected to various complications during pregnancy and neonatal complications. Vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in the Maribor region have never been investigated. The main purpose of this study was to determine the average vitamin D concentrations in pregnant women at term and in their neonates, to determine the incidence of vitamin D deficiency, the factors influencing vitamin D concentrations, and possible connection between vitamin D concentrations and pregnancy and neonatal complications.

Materials and methods: A prospective observational study on 400 pregnant women at term and their neonates was conducted in four different seasons. The months at the end of each season were chosen as representative. September represented the summer group, December the autumn, March the winter and June the spring group. Caucasian women living in the Maribor area who signed an informed consent were included in the study. Participants were asked to fill in a questionnaire from which we obtained the information regarding the diet and sun exposure during pregnancy. Information about the health condition of each participant was obtained from hospital computer information system. Pregnancy complications and neonatal health condition were also analysed. The blood sample of pregnant women was obtained in the course of hospitalisation no later than two days after birth. The cord blood sample was obtained immediately after birth after umbilical cord clamping. Vitamin D concentrations were divided into groups according to the literature: >80 nmol/L – sufficient concentrations, 50–80 nmol/L – insufficient concentrations, 25–50 nmol/L – deficiency, and <25 nmol/L – severe deficiency.

Results: The average vitamin D concentration in pregnant women in all four groups was 43.7 ± 23.8 nmol/L. 23.6% of participants had severe vitamin D deficiency, 41.5% had vitamin D deficiency, and 27.9% had vitamin D insufficiency. Sufficient concentrations were present in 7.0%. The average neonatal vitamin D concentration was 55.2 ± 30.9 nmol/L. In the analysis of various factors influencing maternal vitamin D concentrations, statistically significant associations were found with season ($F=33.979$; $p<0.001$), average duration of sunshine 30 days before delivery ($r=0.371$, $p<0.001$), average temperature 30 days before delivery ($r=0.401$, $p<0.001$), fish consumption ($t=2.183$; $p=0.030$), quantity of fish per meal ($F=3.131$; $p=0.026$), use of nutritional supplements containing vitamin D ($t=-4.271$; $p<0.001$) frequency of sunbathing ($F=3.144$; $p=0.025$), and the duration of one episode of sunbathing ($F=3.719$; $p=0.012$). In multivariate analysis, statistical significance was retained for the intake of nutritional supplements containing vitamin D ($\beta=-0.098$; $p<0.001$) and the duration of one episode of sunbathing ($\beta=0.185$; $p=0.031$). Women with preterm labor ($t=2.296$; $p=0.022$) and

with caesarean section ($t=2.053$; $p=0.041$) had significantly lower vitamin D concentrations compared with controls.

Conclusions: Maternal vitamin D concentrations in the Maribor region were much lower than the recommended values. Paradoxically, higher vitamin D concentrations were found in neonates than in their mothers. Marked seasonal variations were present with the highest vitamin D concentrations noted in the June (spring) group and the lowest in the March (winter) group. Vitamin D concentrations were higher in women who sunbathed for longer periods of time during pregnancy and in those who took nutritional supplements containing vitamin D.

Key words: vitamin D, pregnancy outcome, neonatal outcome, nutritional supplements, sunlight, season

UDK: 577.161.2:612.392.015.6-055.26/-055.3(043.3)

1. UVOD

1.1 Fiziologija vitamina D

Vitamin D je ključnega pomena za razvoj in ohranjanje zdravega skeleta in ima vlogo pri številnih drugih fizioloških procesih (1, 2). Glavni vir vitamina D je sončna svetloba, veliko ga lahko dobimo tudi s prehranskimi nadomestki. V hrani ga je največ v mastnih ribah, ponekod po svetu pa ga dodajajo v mlečne izdelke (3). V epidermisu se pod vplivom sončne svetlobe valovne dolžine 280–320 nm (ultravijolični (UV) žarki) 7-dehidroholesterol pretvori v holekalciferol (vitamin D v ožjem pomenu besede) (4). V tej obliki se prenese v jetra, kjer pride do hidrosilacije v 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), ali pa se prenese v maščobno tkivo, kjer se skladišči (3). 25(OH)D predstavlja krožečo obliko vitamina D in ga uporabljamo kot pokazatelj zaloga vitamina D v telesu (3, 5).

Aktivno obliko vitamina D predstavlja 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D), ki nastaja s hidrosilacijo 25(OH)D z encimom 1 α -hidroksilazo (6). Večino krožečega 1,25(OH)₂D tvorijo ledvice (7). Encim 1 α -hidroksilaza pa je aktiven tudi v številnih drugih tkivih, npr. v epidermisu, posteljici, kosteh, dendritičnih celicah in obščitnici (8, 9). Keratinociti v epidermisu so edine celice, v katerih lahko poteka celotna presnovna pot vitamina D (7). 1 α -hidroksilaza je v keratinocitih bolj izražena kot v ledvičnih proksimalnih tubulih, vitamin D, ki nastane v koži, pa je lokalno aktiven (7). Aktivnost ledvične 1 α -hidroksilaze uravnavajo serumske koncentracije 1,25(OH)₂D, kalcija, fosfata in parathormona (3).

1,25(OH)₂D se veže na receptor vitamina D, ki se nahaja v številnih tkivih, kar posredno dokazuje številne vloge vitamina D v različnih sistemih (2). Ob vezavi na receptor pride do prepisa različnih genov, katerih promotorni vsebujejo specifične odseke DNA, to so elementi, ki se odzovejo na vitamin D (angl. *vitamin D response elements*, VDRE) (10).

Vitamin D ima preko svojega vpliva na metabolizem kalcija in fosfata pomembno vlogo pri vzdrževanju ustrezne ravni mineralov za mineralizacijo kosti in presnovne funkcije (3). S pomočjo interakcije s transkripcijskim dejavnikom retinoidnim receptorjem X (angl. *retinoid X receptor*, RXR) vitamin D ob vezavi na receptor poveča resorpcijo kalcija iz črevesa s povečanjem izraženosti kalcijevih kanalčkov (11, 12).

Vitamin D ima tudi posredni vpliv na metabolizem kalcija in fosfata preko vpliva na raven paratiroidnega hormona (PTH) (2). Ta zmanjša resorpcijo fosfata in poveča resorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih. Z vplivom na osteoklaste PTH in 1,25(OH)₂D mobilizirata zaloge kalcija iz kosti (6). Obščitnica vsebuje receptor vitamina D. Nizka serumska koncentracija kalcija, ki je povezana s pomanjkanjem vitamina D, poveča nastajanje PTH, medtem ko visoka koncentracija vitamina D poviša koncentracijo kalcija in posledično zniža tvorbo PTH (13, 14). Vezava aktivne oblike vitamina D na receptor zavre prepisovanje gena za PTH (15).

Pomanjkanje vitamina D privede do od PTH odvisnega nastajanja aktivne oblike vitamina D, pride do sekundarnega hiperparatiroidizma z normalnimi ali povišanimi nivoji $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (3). Aktivno obliko vitamina D tako uporabljamo pri zdravljenju sekundarnega hiperparatiroidizma v sklopu kronične ledvične odpovedi, saj lahko na ta način preprečimo hiperplazijo paratiroidnih celic (16, 17).

1.2 Vpliv vitamina D na pojav bolezni pri odraslih

Vitamin D poveča mineralizacijo in izgradnjo kosti s povečanjem aktivnosti osteoblastov (18). Sekundarni hiperparatiroidizem, do katerega pride ob znižanju nivoja $25(\text{OH})\text{D}$, pa vodi v povečano resorpcijo kostnine zaradi nastajanja osteoklastov, kar pri odraslih lahko vodi v osteopenijo in osteoporozo (19).

Pomanjkanje vitamina D vodi v proksimalnih mišičnih skupinah do mišične šibkosti, upočasnjene mišičnega dela in mišične bolečine, kar je lahko posledica sekundarnega hiperparatiroidizma in z njim povezane hipofosfatemije (20, 21). Te simptome povzroča tudi atrofija mišičnih vlaken tipa II (22).

Proučevali so tudi vpliv vitamina D na pojavnost bolezni srca in ožilja. Nekatere raziskave so pokazale obratno povezavo med nivojem vitamina D in temi boleznimi (23, 24). Vzrok temu še ni znan. Manj telesno aktivni ljudje, ki se manj zadržujejo na soncu, imajo verjetno nižjo koncentracijo vitamina D in prav tako večje tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja. Možna razlaga povezave med nižjo koncentracijo vitamina D in srčnožilnimi boleznimi pri debelih ljudeh je volumsko razredčenje vitamina D v maščobah (25). Raziskave kažejo tudi na obratno povezavo med nivojem vitamina D in hipertenzijo. Zviševanje $25(\text{OH})\text{D}$ ob izpostavljenosti UV žarkom ali z nadomeščanjem je privedlo do antihipertenzivnega učinka (26, 27). Vitamin D bi lahko preko svojega receptorja, ki je prisoten na endotelnih celicah, kardiomiocitih in žilnih gladkih mišičnih celicah, varoval pred aterosklerozo. Možni mehanizmi te zaščitne funkcije bi lahko bili preprečevanje nastajanja penastih makrofagov, zmanjšana adhezija molekul na endotelij in preprečevanje proliferacije gladkih mišičnih celic (25, 28).

Poročali so tudi o obratni povezavi med koncentracijo $25(\text{OH})\text{D}$ in pojavom nekaterih rakavih obolenj, predvsem dojke in debelega črevesa (29, 30). Povezava še ni povsem pojasnjena, saj gre za več vzrokov, ki se prepletajo, vključno z debelostjo in pomanjkanjem telesne dejavnosti (31).

Vitamin D naj bi tudi okrepil prirojeno imunost proti nalezljivim boleznim, kot so npr. tuberkuloza, okužbe zgornjih dihalnih poti in gripa, saj deluje kot regulator imunskega sistema (32). Zmanjšana izpostavljenost UV žarkom in posledično manjše nastajanje vitamina D bi lahko imelo vlogo tudi pri nastanku nekaterih avtoimunih obolenj. Nekatere raziskave so

prikazale povezavo med prevalenco multiple skleroze, Crohnove bolezni ter sladkorne bolezni tipa 1 in večjo zemljepisno širino, ki naj bi pomenila manjšo izpostavljenost UV žarkom (33).

1.3 Fiziologija vitamina D v nosečnosti

Koncentracija 25(OH)D je najbolj zanesljiv pokazatelj stanja vitamina D v telesu (3, 5, 34). Koncentracija 25(OH)D v serumu nosečnice se le malo spreminja, razen v primeru spremenjene endogene sinteze ali spremenjenega vnosa (35). V nosečnosti je smiselno stremeti k doseganju zadostnih količin vitamina D, da preprečimo pomanjkanje vitamina D pri otroku ob porodu in v zgodnjem otroštvu, kakor tudi hipovitaminozo D pri plodu (34).

Koncentracija vitamina D pri plodu je v celoti odvisna od koncentracije vitamina D pri materi, ker 25(OH)D prehaja skozi posteljico. Če je pri materi prisotno pomanjkanje vitamina D, bo pomanjkanje trpel tudi plod, saj so koncentracije 25(OH)D v popkovnični krvi običajno nižje kot v materini krvi (36). Koncentracija 25(OH)D v popkovnični krvi naj bi znašala okoli 60–89 % vrednosti koncentracije v materini krvi (34). Aktivna oblika vitamina D pa ne prehaja preko posteljice.

Koncentracija aktivnega metabolita 1,25(OH)₂D se pri materi med nosečnostjo poveča na dvakratnik običajnih vrednosti. Zato pride v tem obdobju do povečane absorpcije kalcija iz črevesja (34). Povečanje koncentracije 1,25(OH)₂D pa ni edini vzrok za povečano absorpcijo kalcija, saj pride do podvojene absorpcije kalcija iz črevesa že zgodaj v nosečnosti, še preden se poveča koncentracija 1,25(OH)₂D (37). Najvišje vrednosti aktivne oblike vitamina D so prisotne v zadnjem trimesečju, koncentracija pa se začne dvigovati med 10. in 12. tednom nosečnosti (35, 36). Kljub 100 % povečanju koncentracije 1,25(OH)₂D pa se serumska koncentracija kalcija ne poviša (38). Kaj povzroči to povišanje koncentracije 1,25(OH)₂D, še ni jasno. Koncentracija PTH, ki sicer poveča tvorbo vitamina D, se v nosečnosti namreč ne spremeni (35). Pri ženskah izven nosečnosti sicer obstaja obratna povezava med 25(OH)D in PTH, ki pa v nosečnosti ni tako očitna (39). Aktivna oblika 1,25(OH)₂D nastaja v nosečnosti lokalno v posteljici, ki vsebuje encim 1 α -hidroksilazo (40). Povečanje plodove koncentracije 1,25(OH)₂D je verjetno povezano s sintezo tega metabolita v posteljici in fetalnih tkivih (34).

Nastajanje aktivnega metabolita 1,25(OH)₂D v nosečnosti torej ni pod nadzorom običajnih regulatorjev, kot so PTH, kalcij in fosfat (41). Izven nosečnosti pride ob pomanjkanju vitamina D z namenom vzdrževanja primerne koncentracije kalcija do sekundarnega hiperparatiroidizma. PTH tudi poveča aktivnost 1 α -hidroksilaze. V nosečnosti bi lahko bil signal za povečano nastajanje aktivnega metabolita vitamina D, ob odsotnosti povišane koncentracije PTH, PTH-ju sorodni peptid (angl. *PTH-related peptide*, PTHrP), ki nastaja v posteljici in obščitničnih žlezah (35). Do zvišanih koncentracij 1,25(OH)₂D bi lahko prišlo zaradi povečane aktivnosti ledvične 1 α -hidroksilaze ali zaradi večjega nastajanja v posteljici. Koncentracije pa se ne povečajo ob ustrezni posteljicni aktivnosti in okvarjenem ledvičnem

nastajanju $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, zato je za povišanje nivoja $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v nosečnosti bolj verjetno odgovorna ledvična 1α -hidroksilaza (41). Koncentracija tega aktivnega metabolita je določena z encimsko aktivnostjo 1α -hidroksilaze in 24-hidroksilaze. 1α -hidroksilaza je proizvod gena CYP27B1 in je v nosečnosti najbolj izražena v ledvicah, decidui in posteljici. 24-hidroksilaza pa je katabolni encim, ki ga kodira gen CYP24A1 (42). Odgovoren je za nastanek manj aktivnih derivatov vitamina D. Vzrok povišane koncentracije aktivne oblike vitamina D v nosečnosti bi lahko bila metilacija katabolnega gena CYP24A1. Novakovic in sodelavci so ugotovili, da metilacija promotorja gena CYP24A1 povzroči zmanjšano aktivnost tega gena in posledično zmanjšano aktivnost katabolnega encima 24-hidroksilaze (42). Povečano koncentracijo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pa bi lahko povzročil tudi kalcitonin, katerega koncentracija je v nosečnosti povišana. Kalcitonin poveča aktivnost 1α -hidroksilaze in s tem nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ob normalnih koncentracijah kalcija oz. neodvisno od koncentracije kalcija (43).

Obstajajo tudi drugi regulatorji izgradnje vitamina D in homeostaze kalcija, kot so že omenjeni kalcitonin, placentarni laktogen, prolaktin in osteoprotegerin (35). Dvig koncentracije kalcitonina v drugem trimesečju naj bi imel vlogo pri varovanju materinega skeleta pred preveliko resorpcijo kalcija. Placentarni laktogen in prolaktin naj bi spodbujala tvorbo PTHrP in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, povečala črevesno absorpcijo kalcija in zmanjšala izločanje kalcija v urinu. Osteoprotegerin naj bi prav tako deloval preko zmanjševanja aktivnosti osteoklastov in s tem zmanjševal resorpcijo kalcija iz kosti (35).

1.4 Vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka

Pomanjkanje vitamina D v nosečnosti bi lahko privedlo do različnih skeletnih in izvenskeletnih zapletov (34).

1.4.1 Vpliv na okostje nosečnice

Raziskave nakazujejo, da pomanjkanje vitamina D vpliva na skeletno zdravje nosečnic (34). Indijska raziskava je poročala o nivojih $25(\text{OH})\text{D}$, serumskih koncentracijah kalcija in fosfata, PTH in alkalne fosfataze pri nosečnicah pred porodom (44). Ugotovili so visoko stopnjo pomanjkanja vitamina D; kar dve tretjini nosečnic je imelo koncentracijo $25(\text{OH})\text{D}$ manjšo od $37,5 \text{ nmol/L}$. Pri 14 % nosečnic je bila zvišana raven alkalne fosfataze, kar je ob drugih parametrih, kot sta na primer povišan PTH in znižana koncentracija fosfata, značilnost biokemičnega profila osteomalacije. Nobena od teh nosečnic pa ni imela bolečin v kosteh in proksimalne mišične šibkosti, kar bi tudi klinično kazalo na osteomalacijo (44).

1.4.2 Vpliv na okostje ploda

Prav tako so si nasprotujoči dokazi glede vpliva statusa vitamina D matere na razvoj plodovega skeleta (34). Finska študija je obravnavala vpliv koncentracije vitamina D v nosečnosti na vsebnost mineralov v novorojenčkovi golenici, presek golenice in mineralno kostno gostoto te kosti (45). V dve skupini so razdelili 125 novorojenčkov, meja pa je bila mediana vrednost 25(OH)D pri nosečnicah, ki je znašala 42,6 nmol/L. Med skupinama niso ugotovili razlik v mineralni kostni gostoti, so pa imeli novorojenčki mater z višjo koncentracijo vitamina D večji presek golenice in tudi večjo vsebnost mineralov v golenici (45).

V angleški raziskavi so na 424 nosečnicah proučevali vpliv materinega vitamina D na rast stegenice pri plodu (46). V 19. in 34. tednu nosečnosti so opravili 3D-ultrazvok plodove stegenice z meritvami dolžine in preseka distalne metafize stegenice. Izračunali so tudi razmerje med presekom distalne metafize in dolžino stegenice. V 34. tednu so določili koncentracijo vitamina D v materini krvi. Nižje koncentracije vitamina D so bile povezane z večjim presekom distalne stegenice in višjim razmerjem med presekom in dolžino, ne pa tudi s samo dolžino stegenice. Takšni rezultati so primerljivi stanju pri otrocih z rahitisom. Morfologija plodove stegenice bi bila torej lahko uporabna pri določanju tveganja za rahitis v otroštvu (46).

Različne druge klinične in opazovalne študije niso dokazale vpliva nadomeščanja vitamina D nosečim materam na razvoj skeleta pri plodu in vpliva na porodno težo. Potrebna bi bila prospektivna randomizirana raziskava z večjim vzorcem, da bi proučili, kako koncentracija oz. nadomeščanje vitamina D vpliva na razvoj skeleta pri plodu (34). Glede na večino raziskav na ljudeh in živalih je bolj verjetno, da ima pomanjkanje vitamina D pri nosečnicah malo vpliva na razvoj plodovega skeleta in da vitamin D ne vpliva na mineralizacijo skeleta (47).

1.4.3 Zunajskeletni zapleti pomanjkanja vitamina D

Poročali so o različnih izvenskeletnih zapletih pri materi, plodu in otroku, do katerih bi lahko prišlo ob pomanjkanju vitamina D. Pomanjkanje bi bilo lahko povezano s povečanim tveganjem za nosečnostno sladkorno bolezen, preeklampsijo, zastoj rasti pri plodu, carski rez, bakterijsko vaginozo in s povečanim tveganjem za okužbe spodnjih dihalnih poti pri otrocih (34).

1.4.3.1 Preeklampsija

Ameriška raziskava na 241 nosečnicah (43 primerov in 198 kontrol) je proučevala vpliv pomanjkanja vitamina D v srednji tretjini nosečnosti na razvoj hude preeklampsije (48). Hudo

preeklampsijo so definirali kot krvni tlak, višji od 160/110 mmHg, izmerjen dvakrat v razmiku šestih ur, in proteinurijo (1+ ali več od 300 mg v 24-urnem urinu) ali pa 5 g proteinov v urinu v 24 urah ob dvakrat izmerjenem tlaku nad 140/90 mmHg v razmiku šestih ur. Kot kontrolno skupino so uporabili ženske, ki so rodile v terminu. Vzorce krvi za določitev vitamina D so odvzeli med 15. in 20. tednom nosečnosti. Ugotovili so obratno povezavo med koncentracijo 25(OH)D v drugem trimesečju in tveganjem za hudo preeklampsijo. Pri nosečnicah, ki so razvile hudo preeklampsijo, je bila v primerjavi z ženskami, ki so rodile v terminu, mediana vrednost serumske koncentracije 25(OH)D 23 % nižja. Med bolnicami s hudo preeklampsijo je bil večji tudi delež pomanjkanja vitamina D, ki so ga definirali s serumsko koncentracijo, manjšo od 50 nmol/L (48).

Do podobnih ugotovitev je prišel Bodnar s sodelavci v raziskavi, ki je vključevala 274 nosečnic, med katerimi je bilo 55 bolnic s preeklampsijo. 25(OH)D so določili pred 16. tednom nosečnosti. Povprečna koncentracija 25(OH)D pri ženskah, ki so razvile preeklampsijo, je bila 45,4 nmol/L v primerjavi s 53,1 nmol/L v kontrolni skupini, razlika pa je bila statistično značilna (49).

1.4.3.2 Nosečnostna sladkorna bolezen

Vitamin D v nosečnosti naj bi bil povezan tudi s pojavnostjo nosečnostne sladkorne bolezni. Poel in sodelavci so opravili meta analizo sedmih opazovalnih študij, ki so proučevale pomen statusa vitamina D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (50). Ugotovili so pomembno nižjo serumsko koncentracijo 25(OH)D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) v primerjavi z ženskami z normalno glukozno toleranco (50). Prospektivna raziskava na 57 bolnicah z NSB in 114 zdravih nosečnicah, ki so jo opravili Zhang in sodelavci, je razkrila povprečno 20 % nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so razvile NSB (51). Vzorec krvi za vitamin D so odvzeli okoli 16. tedna. Nosečnice s koncentracijo 25(OH)D manj kot 50 nmol/L so imele 3,7-krat večje tveganje za razvoj NSB v primerjavi z nosečnicami s koncentracijami 25(OH)D, višjimi od 75 nmol/L (51). Po drugi strani še ni znano, ali nadomeščanje vitamina D lahko prepreči nosečniško sladkorno bolezen (52).

Obstajajo različni mehanizmi, preko katerih bi lahko bilo pomanjkanje vitamina D povezano s povečanim tveganjem za NSB (51). Vitamin D lahko s spodbujanjem izražanja inzulinskih receptorjev poveča občutljivost na inzulin. Z vezavo na receptorje na β -celicah trebušne slinavke aktivna oblika 1,25(OH)₂D lahko vpliva na njihovo izločanje. Vpliva tudi na dotok kalcija v celice ter s tem na znotrajcelični kalcij, kar je v tkivih, kjer deluje inzulin, pomembno za znotrajcelične procese, odvisne od inzulina. Možno pa je, da na to obratno povezavo vplivajo tudi drugi dejavniki, kot je na primer fizična aktivnost. Ljudje, ki so bolj telesno dejavni, se dalj časa zadržujejo na soncu in imajo posledično več vitamina D, ki nastaja v koži. Telesna dejavnost pa ščiti pred NSB in razvojem odpornosti na inzulin (51).

1.4.3.3 Vpliv na rast ploda

Različne raziskave so proučevale tudi vpliv vitamina D na rast ploda in poročale o zelo različnih rezultatih. Nekatere niso pokazale prednosti nadomeščanja vitamina D, medtem ko so druge prikazale pozitiven učinek nadomeščanja vitamina D na plodovo težo (34).

Metaanaliza treh raziskav iz leta 2012 je prikazala, da imajo ženske, ki prejemajo nadomestke vitamina D, nižje tveganje, da bodo rodile otroka, lažjega od 2.500 g (53). Ameriška raziskava je predlagala koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/L, kot mejo, pod katero se zviša tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost (54). Nizozemska raziskava pa je prikazala večje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, pri ženskah, ki so imele koncentracijo vitamina D nižjo od 30 nmol/L, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracijo višjo od 50 nmol/L. Vrednosti, višje od 50 nmol/L, so opredelili kot zadostno koncentracijo, vrednosti pod 30 nmol/L pa kot pomanjkanje vitamina D (55). Podobne rezultate so prikazali tudi Bowyer in sodelavci, ki so ugotovili višje tveganje za nizko porodno težo pri nosečnicah s koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/L (56). Pittsburška raziskava pa je pokazala najnižje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, v območju koncentracij med 60 in 80 nmol/L. Povezava med koncentracijo 25(OH)D in tveganjem za rojstvo otroka, majhnega za nosečnostno starost, je bila v obliki črke U (57). Medtem pa je Mehta s sodelavci poročal, da koncentracija vitamina D, nižja od 80 nmol/L, ni povezana s povečanim tveganjem za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, nizko porodno težo in prezgodnji porod (58).

1.4.3.4 Vpliv na imunski sistem matere

Vitamin D naj bi vplival tako na prirojeni kot na pridobljeni imunski sistem (38). Liu in sodelavci so pokazali, da pride v sistemu prirojene imunosti preko aktivacije receptorja, podobnega genu Toll (angl. *Toll-like receptor*, TLR) na površini monocitov in makrofagov ob vdoru mikrobov do od vitamina D odvisnega nastajanja protimikrobnega peptida katelicidina (59). V makrofagih in monocitih je prišlo do pretvorbe iz 25(OH)D v 1,25(OH)₂D preko 1 α -hidroksilaze. Protimikrobna pot preko TLR je bila odvisna od 25(OH)D. V primerih nizke koncentracije 25(OH)D prepis mRNA katelicidina ni bil mogoč, ob nadomeščanju vitamina D pa je bil prepis mRNA, ki ga je sprožil ligand TLR2/1, ponovno mogoč (59). Specifični odseki DNA – VDRE, ki se prepisujejo ob vezavi vitamina D na receptor, so prisotni v promotorju gena za katelicidin. Sposobnost za vzbuditev izražanja katelicidina imata tako aktivna oblika 1,25(OH)₂D kot tudi 25(OH)D (38).

Podobno raziskavo je opravil Fabri s sodelavci (60). Poročali so o od vitamina D odvisni aktivnosti limfocitov T, ki preko sproščanja interferona γ (IFN γ) vzbudijo tvorbo protimikrobnega peptida katelicidina in aktivirajo dozorevanje fagosomov, ter o od vitamina D odvisni protimikrobni aktivnosti proti *Mycobacterium tuberculosis* v človeških makrofagih.

IFN γ preko interleukina 15 aktivira pretvorbo 25(OH)D v 1,25(OH)₂D preko 1 α -hidroksilaze v monocitno-makrofagnem sistemu. Aktivacija receptorja za vitamin D vodi v nastajanje fagosomov in nastajanje protimikrobnih peptidov, kar omogoči obrambo pred mikrobi. Ugotovili so, da pride do takšne, od IFN γ odvisne imunosti v primerih zadostne koncentracije vitamina D, medtem ko v primeru pomanjkanja vitamina D ne pride do takšne zaščite. Ob nadomeščanju vitamina D je prišlo do povrnitve protimikrobne aktivnosti, nastajanja protimikrobnih peptidov ter zlivanja fagosomov in lizosomov (60).

Bodnar s sodelavci je obravnaval pomen statusa vitamina D v povezavi s tveganjem za bakterijsko vaginozo v nosečnosti (61). Bakterijsko vaginozo je imelo 23 % žensk s serumskimi koncentracijami vitamina D, višjimi od 80 nmol/L, v primerjavi s 57 % žensk s koncentracijami, nižjimi od 29 nmol/L. Ob izboljšanju statusa vitamina D se je zmanjšala tudi pojavnost bakterijske vaginoze (61).

Vitamin D ima torej vpliv na procese prirojene imunosti, kjer pride do aktivacije TLR na makrofagih, monocitih in epitelnih celicah različnih organov. Ob aktivaciji tega receptorja pride do nastajanja različnih reaktivnih kisikovih spojin in protimikrobnih peptidov, med katere spada tudi katelicidin. V epitelnih celicah in mieloidnih celicah 1,25(OH)₂D aktivira nastajanje protimikrobnih peptidov. Receptor za vitamin D in 1 α -hidroksilaza se nahajata v makrofagih in epitelnih celicah, kar pomeni, da lahko vitamin D vpliva na funkcijo teh celic in da lahko te celice tvorijo aktivno obliko vitamina D. Ob poškodbi epitelnih celic ali pri vdoru mikrobov v makrofage pride do aktivacije TLR, ki aktivira prepis genov za 1 α -hidroksilazo in genov za receptor vitamina D. Za nastajanje potrebnih količin 1,25(OH)₂D je treba vzdrževati ustrezno koncentracijo 25(OH)D.

Vitamin D pa vpliva tudi na procese pridobljene imunosti. Ti vključujejo dejavnost antigenpredstavitvenih celic, ki predstavijo antigen limfocitom T in B, ki posledično tvorijo protitelesa in citokine. Z delovanjem vitamina D so ti procesi na različne načine zavrti (62). 1,25(OH)₂D blokira proliferacijo T celic pomagalk, ki lahko aktivirajo makrofage z nastajanjem IFN- γ in IL-2. S tem je zavrti proliferacija T celic in privabljanje novih T celic. Prav tako aktivna oblika vitamina D zavira pretvorbo limfocitov B v plazmatke in nastajanje protiteles. Te aktivnosti vitamina D naj bi bile koristne pri preprečevanju avtoimunskih procesov. Nadomeščanje 1,25(OH)₂D je v različnih eksperimentalnih študijah preprečilo ali zdravilo različna avtoimuna obolenja, kot so na primer multipla skleroza, avtoimuna sladkorna bolezen in vnetni artritis (62).

1.4.3.5 Vpliv na imunski sistem otroka

Camargo in sodelavci so poročali o obratni povezavi med koncentracijo vitamina D v nosečnosti in tveganjem za okužbo dihalnih poti pri novorojenčkih (63). Belderbos s sodelavci je proučeval vpliv pomanjkanja vitamina D na razvoj bronhiolitisa, povzročena z

respiratornim sincicijskim virusom (64). Ugotovili so, da so imeli novorojenčki s koncentracijami 25(OH)D, nižjimi od 50 nmol/L, šestkrat večje tveganje za razvoj okužbe spodnjih dihalnih poti z respiratornim sincicijskim virusom v prvem letu starosti v primerjavi z novorojenčki, rojenimi s koncentracijami nad 75 nmol/L (64). O takšni povezavi so poročali tudi Roth in sodelavci (65). Primerjali so koncentracije vitamina D pri otrocih z akutno okužbo spodnjih dihalnih poti in kontrolno skupino, in ugotovili, da so imeli otroci z okužbo nižjo povprečno vrednost vitamina D kot kontrolna skupina (65). Proučevali so tudi vpliv vitamina D na prenos okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti; angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) z matere na otroka (58). Otroci mater, ki so imele nizke koncentracije vitamina D med 12. in 27. tednom nosečnosti, so imeli v starosti šestih tednov 50 % višje tveganje za prenos HIV z matere na otroka. Otroci mater s pomanjkanjem vitamina D, ki so bili v starosti šestih tednov neokuženi, pa so imeli dvakrat višje tveganje za prenos okužbe v obdobju dojenja (58).

Obravnavali so tudi vpliv vitamina D na razvoj alergijskih bolezni, kot so atopija, astma in seneni nahod. V angleški raziskavi niso prikazali vpliva nizkih koncentracij vitamina D v 34. tednu nosečnosti na kasnejši razvoj astme ali senenega nahoda pri otrocih, starih eno, tri in šest let (66). Jones in sodelavci so ugotovili, da je tveganje za razvoj ekcema večje pri otrocih s popkovnično koncentracijo vitamina D, nižjo od 50 nmol/L, v primerjavi s tistimi, ki so imeli koncentracije višje od 75 nmol/L (67). O drugačnih rezultatih so poročali Gale in sodelavci (68). V njihovi raziskavi je bilo tveganje za astmo v starosti devetih let in ekcem v starosti devetih mesecev večje pri otrocih mater, ki so imele v pozni nosečnosti koncentracije vitamina D višje od 75 nmol/L, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracije nižje od 30 nmol/L (68). Do podobnih rezultatov so prišli tudi finski raziskovalci. Ugotovili so, da nadomeščanje vitamina D v otroštvu poveča tveganje za alergijski rinitis in atopijo kasneje v življenju (69).

1.5 Zadostne koncentracije vitamina D v nosečnosti

Mnenja glede najugodnejših koncentracij vitamina D v nosečnosti se razlikujejo. Skupina 25 strokovnjakov na področju vitamina D je na podlagi obstoječih dokazov predlagala najugodnejšo koncentracijo 25(OH)D v nosečnosti nad 75 nmol/L. Nad to koncentracijo naj bi bili doseženi ugodni vplivi vitamina D na okostje in drugi izvenskeletni učinki. Predlagani dnevni odmerek vitamina D za doseganje teh koncentracij je 1.500–2.000 mednarodnih enot (IE) (70). Mednarodno Endokrinološko združenje (Endocrine society, Washington DC, ZDA) je prav tako predlagalo koncentracijo 75 nmol/L kot mejo, nad katero lahko pričakujemo ugodne izvenskeletne učinke vitamina D in ustrezno absorpcijo kalcija (71). Sicer je pomanjkanje vitamina D v nosečnosti v večini raziskav določeno kot koncentracija krožečega 25(OH)D pod 50 nmol/L, koncentracije med 50 in 80 nmol/L pomenijo nezadostno koncentracijo, koncentracije nad 80 nmol/L pa zadostno koncentracijo vitamina D (41). Medicinski inštitut ZDA (Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington

DC, ZDA) pa je za ustrezno zdravje kosti in homeostazo kalcija pri odraslih kot primerno navedel koncentracijo 25(OH)D 50 nmol/L ali več (72). Za vrednosti vitamina D v popkovnični krvi veljajo enake meje, in sicer pomanjkanje pod 50 nmol/L, nezadostne koncentracije med 50 in 75 nmol/L in zadostne koncentracije nad 75 nmol/L (3).

Različne raziskave so razkrile, da imajo v razvitih državah ženske s temnejšo poltjo in iz tistih kultur, ki nosijo več oblačil, največkrat pomanjkanje vitamina D (34). Ameriška raziskava iz leta 2002 je prikazala, da ima koncentracije vitamina D, nižje od 37,5 nmol/L, v ZDA kar 42 % temnopoltih žensk v reproduktivni dobi (73). V drugi ameriški raziskavi so ugotovili hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijo pod 20 nmol/L pri kar 68,3 % temnopoltih nosečnic. Tako nizke koncentracije vitamina D so bile pri belopoltnih nosečnicah prisotne samo v 18,8 % (74). Melanin se je namreč evolucijsko razvil kot zaščita pred UV žarki pri ljudeh, živečih v ekvatorialnem področju (75). Še vedno pa tudi temno pigmentirana koža prepušča minimalno količino UVB žarkov, ki pri temnopoltih Afričanih, stalno izpostavljenih močnemu soncu, zadošča za tvorbo primerne količine vitamina D v koži. Temnopolti ljudje, ki so kasneje migrirali na območja večje zemljepisne širine in prevzeli tudi tamkajšnji način oblačenja, pa imajo zato pogosteje prisotno pomanjkanje vitamina D (75). Različne raziskave po svetu so poročale o zelo različni pojavnosti hudega pomanjkanja vitamina D v nosečnosti. Koncentracije, nižje od 25 nmol/L, so ugotovili pri 61 % nosečnic na Novi Zelandiji, 80 % v Iranu, 18 % v Veliki Britaniji, 25 % v Združenih arabskih emiratih, 60–84 % med priseljenkami na Nizozemskem in 89,5 % na Japonskem (34, 38). Koncentracije, nižje od 30 nmol/L, so ugotovili tudi pri 40,7 % nosečnic na Kitajskem (76). Po drugi strani pa so na Danskem poročali o koncentracijah vitamina D 13–24 nmol/L le pri 1,4–4,3 % nosečnic (77).

Po trenutno dosegljivih podatkih v Sloveniji še ni bila objavljena raziskava, ki bi proučevala koncentracije vitamina D pri nosečnicah niti pri kateri izmed drugih rizičnih skupin, prav tako pa ne v različnih časovnih obdobjih oziroma letnih časih.

1.6 Smernice za nadomeščanje vitamina D

Hollis in sodelavci so v svoji randomizirani raziskavi primerjali vpliv nadomeščanja vitamina D v različnih količinah na status vitamina D (41). V raziskavo so vključili nosečnice pod 16. tedni nosečnosti. Vse nosečnice so prejemale dnevno dve tabletki. Osnovni dozi 400 IE vitamina D je bil dodan v prvi skupini placebo, v drugi skupini vitamin D v dozi 1.600 IE in v tretji skupini vitamin D v dozi 3.600 IE. Pred dodajanjem so izmerili koncentracijo krožečega vitamina D in vse nosečnice s koncentracijami od 100 nmol/L do 150 nmol/L vključili v skupini, ki sta prejemali 4.000 IE ali 2.000 IE, ženske z začetnimi koncentracijami nad 150 nmol/L pa so bile vključene v skupino, ki je prejela 400 IE. Koncentracijo 25(OH)D so ponovno izmerili en mesec pred porodom in ob porodu. Najvišji nivo 25(OH)D je bil dosežen v skupini, ki je prejela 4.000 IE. Povprečna koncentracija vitamina D en mesec pred porodom je bila pri tej skupini 118,5 nmol/L v primerjavi s 105,4 nmol/L pri skupini, ki je

prejemala 2.000 IE, in 79,4 nmol/L v skupini, ki je prejemala 400 IE. Zadostno koncentracijo vitamina D ob porodu, ki so jo definirali kot 80 nmol/L ali več, so ugotovili pri 50 % žensk, ki so prejemale 400 IE, 70,8 % tistih, ki so prejemale 2.000 IE, in 82 % nosečnic, ki so prejemale 4.000 IE vitamina D dnevno. Zaključili so, da je nadomeščanje 4.000 IE najbolj učinkovito in z njim varno dosežemo ustrezen status vitamina D pri novorojenčku in materi. Nadomeščanje v takšnih količinah je povezano tudi z največjo produkcijo 1,25(OH)₂D (41). Ista raziskovalna skupina je ugotovila, da nadomeščanje vitamina D v odmerku 4.000 IE zniža tveganje za prezgodnji porod, preeklampsijo in NSB (78).

Nekatere raziskave nakazujejo, da želeno koncentracijo vsaj 50 nmol/L 25(OH)D kljub nadomeščanju visokih doz vitamina D težko dosežemo v skupinah z visoko prevalenco pomanjkanja vitamina D (35). V angleški raziskavi iz leta 2002 je sodelovalo 80 nosečnic iz ne-evropskih etničnih manjšin, ki so imele pri prvem pregledu v nosečnosti koncentracijo vitamina D nižjo od 20 nmol/L. Pri teh nosečnicah so nadomeščali vitamin D v dozi 800 IE, ki so jo nato v 36. tednu povečali na 1.600 IE, če je bila koncentracija vitamina D še vedno nizka. Kljub nadomeščanju visokih koncentracij vitamina D se je povprečna koncentracija 25(OH)D povečala s 14,4 nmol/L samo na 28,5 nmol/L (79). Yu in sod. so v svoji prospektivni randomizirani raziskavi primerjali različne režime nadomeščanja vitamina D. 180 nosečnic različnih rasnih pripadnosti so v 27. tednu gestacije randomizirali v tri skupine. V prvi nosečnice niso prejemale dodatkov vitamina D, v drugi so prejemale dnevno dozo 800 IE od 27. tedna do poroda, v tretji skupini pa so prejele enkratno dozo 200.000 IE vitamina D. Koncentracijo vitamina D so merili nosečnicam v 27. tednu in ob terminu ter v popkovnični krvi. Srednja koncentracija vitamina D ob terminu je bila 27 nmol/L pri ženskah, ki niso prejemale nadomestkov vitamina D, 34 nmol/L pri ženskah z enkratno dozo in 42 nmol/L pri ženskah z dnevno dozo nadomestkov vitamina D. Podobne statistično značilne razlike med skupinami so ugotovili pri vrednostih vitamina D v popkovnični krvi. Kljub temu pa je zadostno koncentracijo nad 50 nmol/L doseglo le 30 % nosečnic, ki so prejemale dnevne nadomestke 800 IE vitamina D (80).

Randomizirana raziskava iz Združenih arabskih emiratov je primerjala nadomeščanje 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE vitamina D (81). Vitamin D so nadomeščali od naključne razvrstitve, med 12. in 16. tednom nosečnosti, do poroda. Koncentracije v materini in popkovnični krvi so bile pomembno višje v skupinah, ki so prejemale 2.000 IE oz. 4.000 IE (34, 81).

Avstralska raziskava je proučevala vpliv nadomeščanja vitamina D v visokih odmerkih nosečnicam, ki so imele med prvim obiskom v posvetovalnici med 12. in 16. tednom nosečnosti izmerjeno koncentracijo vitamina D nižjo od 75 nmol/L. Nosečnice, ki so prejemale 2.000–4.000 IE vitamina D dnevno, so imele ob porodu višjo koncentracijo vitamina D v primerjavi s tistimi, ki nadomestkov niso prejemale (71 nmol/L v primerjavi s 36 nmol/L). Prav tako so imeli novorojenčki nosečnic, ki so prejemale nadomestke, statistično značilno višjo koncentracijo vitamina D (81 nmol/L v primerjavi z 42 nmol/L) (82).

Meta-analiza trinajstih randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so skupno obravnavale 2.299 nosečnosti, je prikazala, da je nadomeščanje vitamina D povezano z višjim nivojem krožečega vitamina D pri materi ob terminu, višjo porodno težo in dolžino novorojenčka, niso pa ugotovili povezave med nadomeščanjem vitamina D in incidenco zastoja plodove rasti, nosečniške sladkorne bolezni, preeklampsije, nizke porodne teže, prezgodnjega poroda in carskih rezov (83).

Kanadske smernice svetujejo nadomeščanje nosečnicam 2.000 IE vitamina D dnevno ter nadomeščanje dojenčkom 400 IE dnevno v času dojenja, slednje pa zadošča le v primeru, da se novorojenček rodi z normalno koncentracijo vitamina D (84). Ameriške smernice prav tako priporočajo nadomeščanje 400 IE vsem dojenčkom, rojenim z normalno koncentracijo vitamina D (72). Najugodnejše koncentracije vitamina D v serumu matere in otroka (nad 80 nmol/L) pa naj bi bilo mogoče doseči tudi z dnevnim nadomeščanjem 4.000 IE vitamina D doječim materam (72). Sicer ameriška priporočila priporočajo dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za nosečnice 600 IE in maksimalni odmerek 4.000 IE. Povprečen potreben odmerek je ocenjen na 400 IE vitamina D dnevno (72).

Tudi po slovenskih smernicah je priporočen dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za dojenčke 400 IE (85). Smernic za nadomeščanje vitamina D nosečnicam v Sloveniji še nimamo.

2. NAMEN RAZISKOVALNEGA DELA IN HIPOTEZE

Namen raziskave je bil dobiti vpogled v stanje vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji. Ugotoviti smo želeli, kakšno je stanje vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih, in kako letni čas vpliva na koncentracijo vitamina D. Raziskati smo želeli tudi korelacijo med koncentracijami vitamina D v serumu nosečnic in v popkovnični krvi. Zanimalo nas je tudi, kako različni parametri, kot so letni čas poroda, izpostavljenost soncu, število sončnih ur in temperatura zraka v mesecu pred porodom, jemanje prehranskih nadomestkov in prehranske navade, kot so uživanje rib in mlečnih izdelkov, vplivajo na nivo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih.

Osnovna teza doktorske disertacije je bila, da izmerjene vrednosti koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji v povprečju ne dosegajo vrednosti, priporočenih s strani Endokrinološkega združenja (Endocrine society, Washington DC, ZDA).

Z raziskavo smo poskusili potrditi naslednje hipoteze:

- koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji so nižje od priporočenih vrednosti,
- koncentracija vitamina D pri nosečnicah dobro korelira s koncentracijo v popkovnični krvi,
- koncentracije vitamina D pri nosečnicah ob terminu in pri novorojenčkih so višje pri tistih, ki rodijo v toplejših mesecih, oz. korelirajo s številom sončnih ur v mesecu pred porodom,
- koncentracija vitamina D je višja pri tistih nosečnicah, ki jemljejo prehranske nadomestke z vitaminom D,
- uživanje rib in mlečnih izdelkov med nosečnostjo nima pomembnega vpliva na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in
- koncentracija vitamina D je višja pri nosečnicah, ki se v času nosečnosti več sončijo.

3. BOLNIKI IN METODE

3.1 Izbira vzorca

Raziskava je bila prospektivne opazovalne narave. V raziskavo smo vključili po 100 nosečnic, ki so prišle roditi v mariborsko porodnišnico v vsakem izmed štirih letnih časov. Za opazovalne mesece smo izbrali mesece ob koncu vsakega izmed štirih letnih časov. Mesec september je predstavljal poletno skupino, december jesensko, marec zimsko in junij pomladno skupino. Vzorec nosečnic in novorojenčkov smo poskušali dobiti znotraj enega meseca. V kolikor nam to zaradi neenakomerne razporeditve porodov ni uspelo, smo čas zbiranja vzorca podaljšali do vključitve 100 nosečnic. V raziskavo smo vključili nosečnice kavkazijske rase, ki so živele na širšem področju Maribora in so podpisale osveščen pristanek. V raziskavo nismo vključili nosečnic, ki v raziskavi niso želele sodelovati, ter nosečnic z ledvičnimi in duševnimi boleznimi. Osveščen pristanek so nosečnice podpisale pred porodom.

3.2 Klinični podatki nosečnic

Nosečnice so ob sprejemu v porodnišnico prejele anketo, iz katere smo pridobili informacije o njihovem načinu življenja tekom nosečnosti.

V anketi smo nosečnice spraševali o prehrani v nosečnosti, vključno z jemanjem prehranskih nadomestkov z oz. brez vitamina D. Anketa je vključevala tudi vprašanja o uživanju morskih in sladkovodnih rib, pogostnosti uživanja rib in količini zaužitih rib v enem obroku. Nosečnice so v anketi podale tudi podatke o uživanju mlečnih izdelkov, vključno z vrsto mlečnega izdelka, pogostnostjo uživanja mlečnih izdelkov in količino zaužitega mleka in mlečnih izdelkov v enem obroku.

Iz anket smo dobili tudi podatke o sončenju v nosečnosti, in sicer o pogostnosti sončenja in trajanju povprečne epizode sončenja. Z anketo smo preverjali tudi zavedanje o pomenu vitamina D in razširjenosti pomanjkanja vitamina D v svetu.

Iz bolnišničnega računalniškega informacijskega sistema smo pridobili podatke o zdravstvenem stanju nosečnic pred in med nosečnostjo. Med nosečnostjo smo natančneje analizirali pogostnost nosečniške hipertenzije, nosečniške sladkorne bolezni in okužb v nosečnosti, pri čemer smo se osredotočili na vnetja nožnice, vnetja sečil in vnetja dihal.

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) je definirana kot motena toleranca za glukozo, ki se pojavi v nosečnosti (86). Diagnoza NSB je postavljena ob prvem pregledu v nosečnosti, če ugotovimo vrednost krvnega sladkorja na tešče nad 5,1 nmol/L. V kolikor je ta vrednost ob prvem pregledu nižja, sledi med 24. in 28. tednom nosečnosti obremenilno testiranje s 75 g glukoze. Če je vsaj ena vrednost izmerjenega krvnega sladkorja nad referenčnimi vrednostmi,

in sicer pred testiranjem vrednost na tešče nad 5,1 nmol/L, eno uro po testiranju nad 10,0 nmol/L ali dve uri po testiranju nad 8,5 nmol/L, postavimo diagnozo NSB (86).

Hipertenzijo označujeta dve meritvi sistolnega krvnega tlaka nad 140 mm Hg in/ali diastolnega nad 90 mm Hg v razmiku štirih ur, nosečniška hipertenzija pa se prvič pojavi v nosečnosti, med porodom ali šest tednov po porodu (87). Preeklampsija je opredeljena kot hipertenzija s proteinurijo, pri čemer proteinurija pomeni 0,3 g proteinov v 24-urnem urinu oz. dve zaporedni meritvi nad 300 mg/100 mL urina (87, 88).

Analizirali smo tudi pogostnost zapletov v nosečnosti, kot so zastoj rasti ploda v maternici (angl. *intrauterine growth restriction*, IUGR) in pojav ploda, prelahkega za nosečnostno starost (angl. *small for gestational age*, SGA). Plod je prelahak za nosečnostno starost, ko je ultrazvočno ocenjena telesna teža pod 10. percentilo razporeditve porodnih tež za določeno nosečnostno starost (89). Diagnozo IUGR/SGA v nosečnosti postavimo z ultrazvočno preiskavo, podatke o tem zapletu pa smo pridobili iz medicinske dokumentacije.

V analizo smo vključili tudi pogostnost ultrazvočno ugotovljenega ploda, velikega za nosečnostno starost (angl. *large for gestational age*, LGA). Plod je velik za nosečnostno starost, ko je njegova ocenjena telesna teža nad 90. percentilo razporeditve porodnih tež za določeno nosečnostno starost (90).

Motnje plodovnice smo v nosečnosti ugotavljali ultrazvočno z meritvijo najglobljega žepa plodovnice ali določitvijo indeksa plodovnice. Indeks plodovnice pomeni skupno vrednost najglobljih žepov plodovnice v štirih kvadrantih maternice. Oligohidramnij pomeni meritev najglobljega žepa plodovnice manj kot 2 cm oz. indeks plodovnice manj kot 5 cm. Polihidramnij pomeni meritev najglobljega žepa plodovnice nad 8 cm oz. indeks plodovnice nad 25 cm. (91, 92).

Analizirali smo tudi pogostnost porodov s carskim rezom, prezgodnjih porodov in poterminskih nosečnosti. Carski rez je abdominalni porod skozi rez v trebušni steni in steni maternice (93). V analizi smo upoštevali načrtovane (elektivne) in nujne (urgentne) carske reze. Prezgodnji porod je definiran kot porod pred 37. tednom nosečnosti oz. kot porod med 22. in dokončanim 36. tednom nosečnosti (94, 95). Kot poterminske nosečnosti smo po definiciji upoštevali nosečnosti, ki so trajale dlje kot 42 tednov (96).

O medenični vstavi ob porodu govorimo, kadar se v medenični vhod vstavi spodnji del plodovega telesa (97). V analizo smo vključili nosečnice, ki so imele ob porodu medenično vstavo, ne pa tudi primerov, ko so imele nosečnice tekom nosečnosti diagnosticirano medenično vstavo, ki pa se je nato spremenila v glavično.

Nosečnost z dvojčki pomeni, da sta v maternici dva plodova (98).

3.3 Klinični podatki novorojenčkov

Podatke o zdravstvenem stanju novorojenčka ob rojstvu smo pridobili iz bolnišničnega računalniškega informacijskega sistema.

Vrednosti porodne teže, porodne dolžine in obsega glavice smo pridobili z meritvami ob porodu.

Pri analizi okužb v neonatalnem obdobju smo kot nespecifično okužbo, značilno za perinatalno obdobje, upoštevali prisotnost nespecifičnih znakov okužbe in laboratorijskih znakov (povišani vnetni parametri), zaradi katerih so novorojenčki prejeli empirično antibiotično terapijo.

Analizirali smo tudi prisotnost anomalij in zlomov kosti ob porodu, diagnozo teh motenj smo postavili klinično.

Tekom hospitalizacije so imeli novorojenčki tudi ultrazvočni pregled kolkov kot presejanje za določitev razvojne displazije kolkov. Ultrazvočne izvide smo razdelili v skladu s klasifikacijo po Grafu. Tip I pomeni zrel kolk, tip II fiziološko nezrel kolk in tip III in IV patološko displazijo (99, 100).

Za namen lažje obdelave podatkov smo pri računanju nosečnostne starosti upoštevali le dopolnjene tedne.

3.4 Določitev koncentracije vitamina D

Vzorec venske krvi nosečnice smo odvzeli tekom hospitalizacije, vendar ne kasneje od dveh dni po porodu. Vzorec novorojenčkove krvi smo odvzeli iz odrezanega dela popkovnice po rojstvu novorojenčka in pred rojstvom posteljice. Koncentracije 25(OH)D (v nadaljevanju vitamina D) smo merili z metodo elektrokemiluminiscentnega imunotesta za skupni vitamin D (25-hidroksivitamin D) na analizatorju cobas e 601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Nemčija). Vzorec materine in popkovnične krvi smo po odvzemu takoj brez predhodnega zamrzovanja prenesli v laboratorij za določitev koncentracije 25(OH)D. Koncentracije vitamina D pri materah smo razdelili glede na priporočila literature: > 80 nmol/L – zadostne koncentracije, 50–80 nmol/L – nezadostne koncentracije, 25–50 nmol/L – pomanjkanje in < 25 nmol/L – hudo pomanjkanje vitamina D (41). V dodatnem izračunu smo upoštevali priporočila Endokrinološkega združenja (Endocrine society, Washington DC, ZDA), ki kot optimalne koncentracije vitamina D navajajo vrednosti nad 75 nmol/L (71).

Koncentracije vitamina D pri novorojenčkih smo po priporočilih literature razdelili v tri skupine: < 50 nmol/L – pomanjkanje, 50–80 nmol/L – nezadostne koncentracije, > 80 nmol/L – zadostne koncentracije (3).

3.5 Okoljski podatki

S spletne strani Agencije Republike Slovenije za okolje (ARSO) smo pridobili podatke o povprečni temperaturi zraka v stopinjah Celzija in trajanju sončnega obsevanja v urah za posamezne datume. Podatki so bili izmerjeni na glavni meteorološki postaji za mariborsko regijo, ki se nahaja na Letališču Edvarda Rusjana 6 kilometrov južno od centra Maribora. Za vsako nosečnico posebej smo izračunali povprečno dnevno temperaturo zraka in skupno trajanje sončnega obsevanja 30 dni pred porodom. Obdobje enega meseca smo izbrali na podlagi znane razpolovne dobe 25(OH)D, ki znaša 21 dni (38).

3.6 Statistične metode

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili računalniški program SPSS verzija 22.0 (IBM, Armonk, NY, ZDA). Za primerjavo nominalnih parametrov med skupinami smo uporabili test hi-kvadrat. Za primerjavo kontinuiranih numeričnih spremenljivk med skupinami smo uporabili test ANOVA in t-test za neodvisne vzorce. Za določitev korelacije med koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih smo uporabili Pearsonov korelacijski koeficient. Povezavo med serumskimi vrednostmi vitamina D pri nosečnicah in posameznimi spremenljivkami, ki lahko vplivajo na koncentracijo vitamina D, smo najprej določili z bivariatno analizo z uporabo Pearsonovega korelacijskega koeficienta, ANOVE in t-testa za neodvisne vzorce v odvisnosti od vrste spremenljivk. Dejavnike, ki so se v bivariatni analizi pokazali kot statistično značilni, smo vključili v multivariatno analizo s pomočjo linearne regresije. Vrednost $p < 0,05$ smo upoštevali kot statistično značilno.

4. REZULTATI

Raziskava je potekala v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor septembra 2013, decembra 2013, marca 2014 in junija 2014. Vključenih je bilo 100 porodnic in 100 novorojenčkov septembra 2013, 99 porodnic in 100 novorojenčkov decembra 2013 (en par dvojčkov), 100 porodnic in 102 novorojenčka marca 2014 (dva para dvojčkov) in 99 porodnic in 100 novorojenčkov junija 2014 (en par dvojčkov). Skupno število udeleženih porodnic in novorojenčkov je bilo 398 oz. 402.

4.1 Značilnosti porodnic

V Tabeli 1 so prikazani zaporedni porodi porodnic vključno z obravnavanim porodom in povprečna starost porodnic. Rezultati kažejo, da je bil delež prvesnic v prvih treh skupinah približno ena polovica, v zadnji skupini pa 38,4 %. V raziskavi je bilo skupno udeleženih 192 (48,4 %) prvesnic. Delež grand multipar (ženske, ki rojevajo četrtič ali več kot četrtič) je bil v prvi skupini 7,0 %, v drugi skupini 5,1 %, v tretji 4,0 % in v zadnji 11,1 %, razlika med skupinami ni bila statistično značilna ($\chi^2 = 4,748$; $p = 0,191$). Razporeditev nosečnosti po številu zaporednih porodov vključno z obravnavanim se med skupinami ni razlikovala ($\chi^2 = 13,036$; $p = 0,789$), medtem ko je bila razlika v povprečnem številu zaporednih porodov statistično značilna ($p = 0,029$).

Tabela 1: Število porodov porodnic (vključno z obravnavanim porodom) ter povprečna starost porodnic ob porodu.

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Število porodov									0,789*
1	52	52,0	51	51,5	51	51,0	38	38,4	
2	30	30,0	34	34,3	31	31,0	35	35,4	
3	11	11,0	9	9,1	14	14,0	15	15,2	
4	4	4,0	3	3,0	3	3,0	5	5,1	
5	2	2,0	2	2,0	1	1,0	4	3,0	
6 \geq	1	1,0	0	0,0	0	0,0	2	2,0	
	PV \pm SO	interval	PV \pm SO	interval	PV \pm SO	interval	PV \pm SO	interval	
Število porodov	1,8 \pm 1,0	[1-6]	1,7 \pm 0,9	[1-5]	1,7 \pm 0,9	[1-5]	2,1 \pm 1,4	[1-10]	0,029**
Starost v letih	29,1 \pm 4,2	[20-39]	29,3 \pm 5,2	[18-46]	29,6 \pm 4,6	[19-45]	30,3 \pm 4,9	[19-43]	0,326**

* test hi-kvadrat

** ANOVA

PV – povprečna vrednost

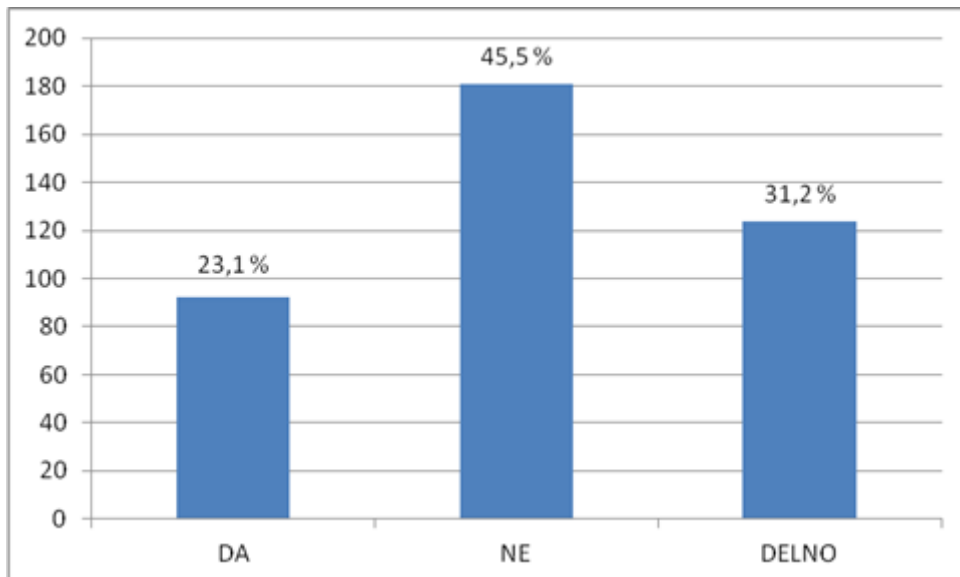
SO – standardni odklon

Povprečna starost vseh porodnic je bila $29,6 \pm 4,7$ let. Povprečna starost v vseh štirih skupinah je prikazana v Tabeli 1. Vrednosti povprečne starosti se med posameznimi skupinami niso razlikovale ($F = 1,157$; $p = 0,326$). Povprečna starost prvesnic je bila 27,9 let.

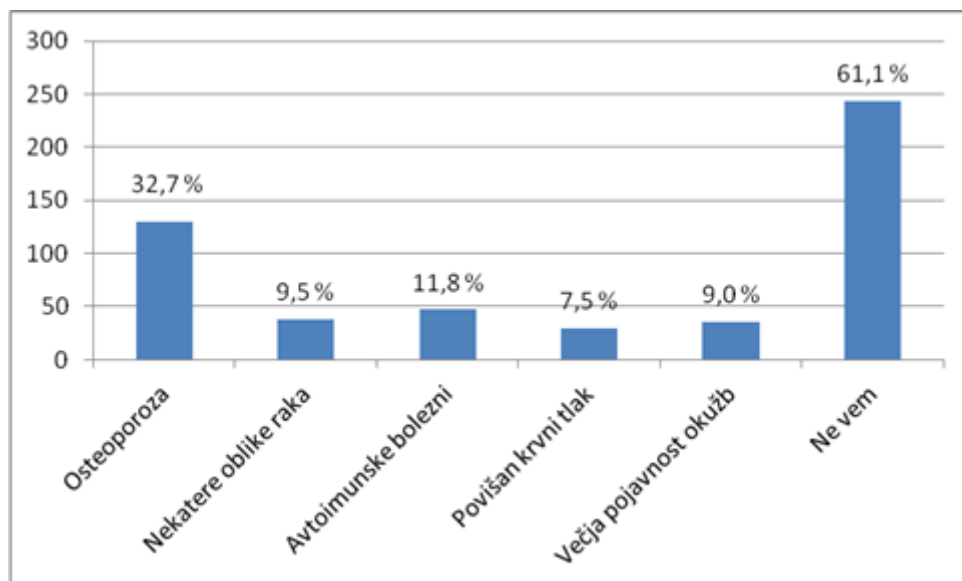
326 nosečnic (81,9 %) je rodilo med 37 0/7 in 40 0/7 tedni nosečnosti. 50 nosečnic (12,6 %) je rodilo po predvidenem datumu poroda med 40 0/7 in 42 0/7 tedni nosečnosti, 18 nosečnic (4,5 %) pa je imelo prezgodnji porod. 94,5 % nosečnic je torej rodilo v terminu med 37 0/7 do 41 6/7 tedni nosečnosti. V štirih primerih (1,0 %) je šlo za podaljšano oz. poterminsko nosečnost s porodom po 42 0/7 tednu nosečnosti. Izmed nosečnic, ki so rodile prezgodaj, ni nobena rodila pred 32. tednom (zelo prezgodnji porod). V štirih primerih (1,0 %) je šlo za nosečnost z dvojčki.

4.1.1 Poznavanje tveganja in razširjenosti pomanjkanja vitamina D pri udeleženkah

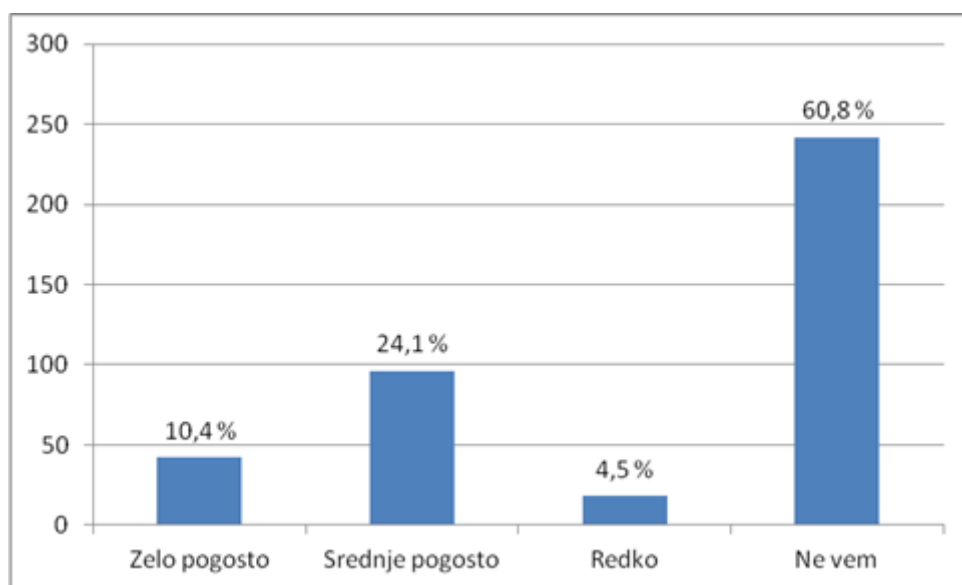
V anketi nas je zanimalo, ali nosečnice poznajo problem pomanjkanja in posledice pomanjkanja vitamina D. Odgovori na vprašanja, povezana s tem, so prikazani na Slikah 1–4.



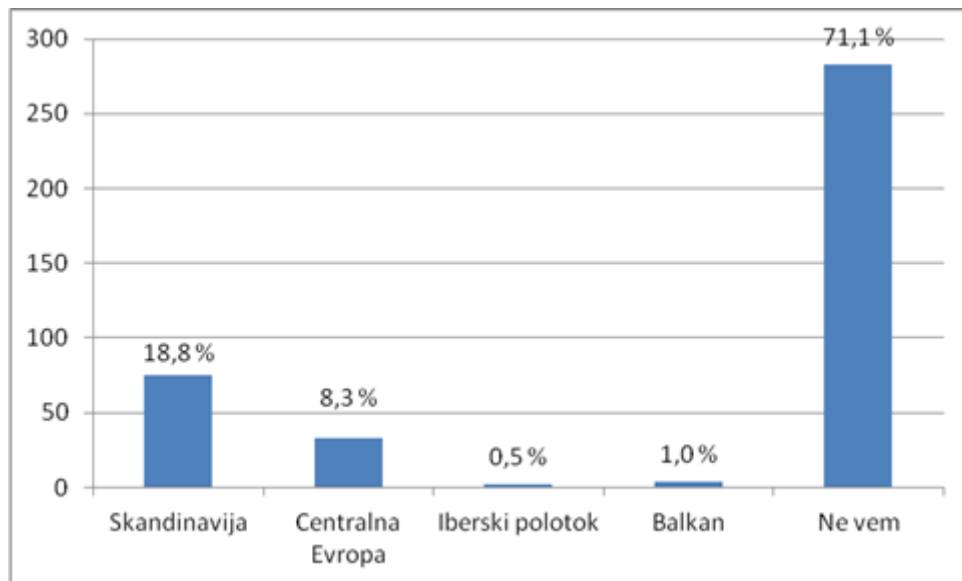
Slika 1: Odgovor na vprašanje: »Ali poznate možna tveganja in razširjenost pomanjkanja vitamina D?«



Slika 2: Odgovor na vprašanje: »Katere bolezni so povezane s pomanjkanjem vitamina D?«
Obkrožiti je bilo mogoče več odgovorov hkrati.



Slika 3: Odgovor na vprašanje: »Kako pogosto je po vašem mnenju pomanjkanje vitamina D?«



Slika 4: Odgovor na vprašanje: »V kateri regiji je pomanjkanje vitamina D po vašem mnenju najizrazitejše?« Obkrožiti je bilo mogoče več odgovorov hkrati.

4.1.2 Bolezni in zapleti v nosečnosti

Iz medicinske dokumentacije smo pridobili podatke o prej obstoječih boleznih pri nosečnicah. Najpogostejša prej obstoječa bolezen je bila hipotireoza, ki je bila prisotna pri 12 (3,0 %) bolnicah, po štiri bolnice (1 %) so imele ciste jajčnika in anemijo, po tri bolnice (0,8 %) so imele v anamnezi avtoimuno obolenje, astmo, miome maternice in konizacijo, po dve bolnici (0,5 %) sta imeli koagulopatijo, sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, aritmijo in trombocitopenijo, po ena bolnica (0,3 %) pa je imela endometriozo, hepatopatijo, adenom črevesja, epilepsijo, miopijo alto, ulcerozni kolitis, varice spodnjih okončin, varice zunanjega spolovila, hiperprolaktinemijo, migrenske glavobole, depresijo, fibroadenom dojke in skoliozo.

V celotni skupini nosečnic jih je imelo 31 (7,8 %) nosečnostno sladkorno bolezen, urejeno z dieto, 20 (5,0 %) pa nosečnostno sladkorno bolezen, zdravljeno z inzulinom. 22 (5,5 %) nosečnic je imelo nosečnostno hipertenzijo, 4 (1,0 %) pa preeklampsijo. 126 (31,7 %) nosečnic je imelo tekom nosečnosti vsaj enkrat vnetje nožnice (kolpitis), 16 (4,0 %) nosečnic je imelo okužbo sečil, 3 (0,8 %) pa okužbo dihal.

Tabela 2 prikazuje incidenco nosečnostne sladkorne bolezni, nosečnostne hipertenzije in okužb v nosečnosti po skupinah. Rezultati kažejo, da se pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni, urejene z dieto ali z inzulinom, ni statistično značilno razlikovala med posameznimi skupinami, prav tako med skupinami ni bilo razlik v pojavnosti nosečnostne hipertenzije. Pri analizi okužb v nosečnosti smo opazili statistično značilno več kolpitisov v decembrski skupini ($\chi^2 = 18,425$; $p < 0,001$), med skupinami pa ni bilo razlik v pojavnosti vnetij sečil in dihal.

Tabela 2: Nosečnostna sladkorna bolezen, nosečnostna hipertenzija in okužbe pri nosečnicah po posameznih skupinah.

		September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
		n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Nosečnostna	sladkorna	18	18,0	10	10,1	10	10,0	13	13,2	0,444
bolezen										
	na dieti	13	13,0	6	6,1	5	5,0	7	7,1	
	na inzulinu	5	5,0	4	4,0	5	5,0	6	6,1	
Nosečnostna hipertenzija										0,127
	Enostavna	7	7,0	8	8,1	5	5,0	2	2,0	
	Preeklampsija	1	1,0	0	0,0	0	0,0	3	3,0	
Okužbe										
	vnetje nožnice	23	23,0	48	48,5	30	30,0	25	25,3	0,001
	vnetje sečil	5	5,0	6	6,1	1	1,0	5	5,1	0,299
	vnetje dihal	1	1,0	0	0,0	0	0,0	2	2,0	0,294

* test hi-kvadrat

18 nosečnic (4,5 %) je imelo prezgodnji porod, 4 (1,0 %) so imele potermisko nosečnost, 29 (7,3 %) nosečnic je imelo tekom nosečnosti ultrazvočno ugotovljen zastoj plodove rasti v maternici, 9 (2,3 %) nosečnic je imelo medenično vstavo, 1 (0,3 %) nosečnica je imela tekom nosečnosti ultrazvočno ugotovljen plod, velik za nosečnostno starost, 2 (0,5 %) nosečnici sta imeli oligohidramnij, 4 (1,0 %) so imele polihidramnij, 37 (9,3 %) nosečnic pa je imelo carski rez. V štirih primerih (1,0 %) je šlo za nosečnost z dvojčki.

Tabela 3 prikazuje zaplete v nosečnosti po posameznih skupinah. S statistično analizo med meseci nismo ugotovili razlik v pogostnosti prezgodnjega poroda ($\chi^2 = 3,798$; $p = 0,284$), potermiske nosečnosti ($\chi^2 = 6,091$; $p = 0,107$), poroda s carskim rezom ($\chi^2 = 5,267$; $p = 0,153$), zastoja plodove rasti v maternici ($\chi^2 = 7,157$; $p = 0,067$), ploda, velikega za nosečnostno starost ($\chi^2 = 2,988$; $p = 0,394$), oligohidramnija ($\chi^2 = 1,990$; $p = 0,574$), polihidramnija ($\chi^2 = 5,995$; $p = 0,112$), medenične vstave ($\chi^2 = 1,244$; $p = 0,742$) in nosečnosti z dvojčki ($\chi^2 = 2,010$; $p = 0,570$).

Tabela 3: Zapleti v nosečnosti po skupinah.

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Prezgodnji porod	2	2,0	3	3,0	7	6,9	6	6,1	0,284
Porod s carskim rezom	9	9,0	4	4,0	13	13,0	11	11,1	0,153
Zastoj rasti ploda v maternici	5	5,0	4	4,0	13	13,0	7	7,1	0,067
Plod, velik za nosečnostno starost	1	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,394
Oligohidramnij	1	1,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0	0,574
Polihidramnij	3	3,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0,112
Medenična vstava	3	3,0	1	1,0	2	2,0	3	3,0	0,742
Dvojčki	0	0,0	1	1,0	2	2,0	1	1,0	0,570

*hi-kvadrat

4.1.3 Prehrana v nosečnosti

Iz anket smo pridobili podatke o vrsti, pogostnosti uživanja in količini zaužitega mleka in mlečnih izdelkov ter rib med nosečnostjo.

Skupno je uživanje mleka navajalo 361 (91,2 %) nosečnic, uživanje jogurta 368 (92,7 %), skute 259 (65,2 %) in sira 341 (85,9 %) nosečnic. Dnevno je mlečne izdelke uživalo 318 (80,3 %) nosečnic, pri čemer so na obrok največkrat spile 2 dL mleka ali pojedle 20–50 g mlečnih izdelkov. Uživanje mleka in mlečnih izdelkov po skupinah glede na letne čase prikazuje Tabela 4. Med skupinami nismo opazili razlik v pogostnosti, vzorcu in količini uživanja mleka in mlečnih izdelkov.

Uživanje rib prikazuje Tabela 5. 359 (93,0 %) nosečnic je med nosečnostjo uživalo ribe. Približno polovica jih je ribe uživala enkrat mesečno, tretjina pa enkrat tedensko. Na obrok so večinoma zaužile 100–200 g rib. Med skupinami nismo opazili razlik v pogostnosti uživanja in količini zaužitih rib na obrok (Tabela 5).

Tabela 4: Uživanje mleka in mlečnih izdelkov pri nosečnicah po skupinah.

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Mlečni izdelki									
mleko	94	94,0	87	88,8	88	88,0	92	93,9	0,280
jogurt	95	95,0	93	94,9	90	90,0	90	90,9	0,388
skuta	65	65,0	64	65,3	65	65,0	65	65,7	1,000
sir	84	84,0	84	85,7	82	82,0	91	91,9	0,211
Pogostnost uživanja mlečnih izdelkov									0,123
nič	0	0,0	1	1,0	4	4,0	1	1,0	
dnevno	80	80,0	82	83,7	81	81,0	75	76,5	
tedensko	20	20,0	15	15,3	15	15,0	20	20,4	
mesečno	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,0	
Količina mleka na obrok									0,095
nič	5	5,2	3	3,1	11	11,1	6	6,1	
1 dL	21	21,6	35	35,7	23	23,2	34	34,3	
2 dL	51	52,6	47	48,0	53	53,5	47	47,5	
>2dL	20	20,6	13	13,3	12	12,1	12	12,1	
Količina mlečnih izdelkov na obrok									0,093
nič	0	0,0	1	1,0	5	5,1	1	1,0	
10–20 g	19	20,9	28	28,6	22	22,4	19	19,2	
20–50 g	35	38,5	40	40,8	45	45,9	50	50,5	
>50 g	37	40,7	28	28,6	26	26,5	29	29,3	

* test hi-kvadrat

Tabela 5: Uživanje rib med nosečnostjo

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 100	%	
Vrste rib									
morske	78	87,6	75	76,5	85	85,0	75	75,8	0,084
sladkovodne	64	71,9	62	63,3	58	58,0	56	56,6	0,127
Pogostnost uživanja rib									0,633
nikoli	8	8,0	9	9,3	7	7,0	10	10,1	
dnevno	0	0,0	1	1,0	1	1,0	0	0,0	
tedensko	35	35,0	25	25,8	34	34,0	39	39,4	
mesečno	57	57,0	62	63,9	58	58,0	50	50,5	
Količina rib na obrok									0,087
nič	0	0,0	9	9,5	7	7,0	10	10,1	
10 dag	43	47,3	41	43,2	42	42,0	44	44,4	
20 dag	37	40,7	40	42,1	47	47,0	38	38,4	
>20 dag	11	12,1	5	5,3	4	4,0	7	7,1	

* test hi-kvadrat

4.1.4 Prehranski nadomestki v nosečnosti

Iz anket in porodnih zapisnikov smo pridobili tudi informacije o jemanju prehranskih nadomestkov z ali brez dodanega vitamina D med nosečnostjo. 154 (39,1 %) nosečnic je tekom nosečnosti uživalo prehranski nadomestek z dodanim vitaminom D, 168 (42,6 %) prehranski nadomestek brez dodanega vitamina D, 116 (29,4 %) nosečnic pa ni uživalo prehranskih nadomestkov v nosečnosti. Rezultati po skupinah so prikazani v Tabeli 6. Med skupinami se pogostnost uživanja prehranskih nadomestkov ni statistično razlikovala.

Tabela 6: Jemanje prehranskih nadomestkov z ali brez dodanega vitamina D v nosečnosti po skupinah

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Prehranska dopolnila z vitaminom D	37	37,8	36	37,1	44	44,0	37	37,4	0,713
brez vitamina D	40	40,0	43	44,3	38	38,0	47	47,5	0,557
nobenega dopolnila	30	30,6	27	27,6	34	34,0	25	25,3	0,558

* test hi-kvadrat

4.1.5 Sončenje v nosečnosti

288 (73,3 %) nosečnic se v nosečnosti ni sončilo, 30 (7,7 %) se jih je sončilo vsak dan, ko je bilo to mogoče, 33 (8,4 %) se jih je sončilo enkrat tedensko, 42 (10,7 %) pa enkrat mesečno. Razlika med posameznimi skupinami glede na letni čas je bila statistično značilna ($\chi^2 = 39,356$; $p < 0,001$). Porazdelitev po skupinah je prikazana v Tabeli 7.

Tabela 7: Izpostavljenost soncu v nosečnosti po skupinah

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Pogostnost sončenja									< 0,001
brez	56	58,3	65	67,0	85	85,0	82	82,8	
dnevno	9	9,4	9	9,3	4	4,0	7	7,1	
tedensko	8	8,3	9	9,3	9	9,0	7	7,1	
mesečno	23	23,0	14	14,4	2	2,0	3	3,0	
Čas enkratne izpostavitve soncu									< 0,001
30 minut	29	29,9	22	22,7	11	11,0	14	14,1	
60 minut	12	12,4	7	7,2	4	4,0	3	3,0	
> 60 minut	0	0,0	3	3,1	0	0,0	0	0,0	

* test hi-kvadrat

4.2 Značilnosti novorojenčkov

Skupno je bilo v vseh štirih skupinah rojenih 193 (48,0 %) dečkov in 209 deklic (52,0 %). Povprečna teža novorojenčkov je bila $3327,1 \pm 488,7$ g, povprečna dolžina $49,6 \pm 2,1$ cm, povprečen obseg glave pa $34,0 \pm 1,5$ cm. Povprečna nosečnostna starost je bila $39,1 \pm 1,4$ tedna. Razdelitev po skupinah je prikazana v Tabeli 8. Med skupinami ni bilo razlik glede na omenjene značilnosti novorojenčkov.

Tabela 8: Spol, mere ob rojstvu in nosečnostna starost novorojenčkov po skupinah

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p
	n = 100	%	n = 99	%	n = 101	%	n = 100	%	
Spol									0,541*
Moški	43	43,0	52	52,0	47	46,1	51	51,0	
Ženski	57	57,0	48	48,0	55	53,9	49	49,0	
	PV±SO	interval	PV±SO	interval	PV±SO	interval	PV±SO	interval	
Teža (g)	3343,2 ± 502,1	[1930-4850]	3375,6 ± 474,4	[2120-5160]	3301,1 ± 537,2	[1490-4410]	3289,2 ± 438,3	[2060-4230]	0,578**
Dolžina (cm)	49,5±2,1	[42-55]	50,0±1,9	[45-57]	49,5±2,4	[42-55]	49,4±1,8	[46-53]	0,220**
Obseg glave (cm)	34,1±1,6	[31-40]	34,3±1,4	[31-38]	33,9±1,6	[28-38]	33,9±1,4	[31-37]	0,170**
Nosečnostna starost (tedni)	39,1±1,2	[36-41]	39,3±1,4	[35-42]	38,8±1,6	[32-42]	39,2±1,3	[35-41]	0,207**

* test hi-kvadrat

** ANOVA

PV – povprečna vrednost

SO – standardni odklon

36 (9,0 %) novorojenčkov je bilo premajhnih, 30 (7,5 %) pa prevelikih za nosečnostno starost. 71 (17,7 %) otrok je bilo tekom hospitalizacije zlateničnih. Pri ločeni analizi donošenih in nedonošenih smo ugotovili zlatenico pri 12 od 18 prezgodaj rojenih (66,7 %) in pri 59 (18,2 %) donošenih, razlika je bila statistično značilna ($\chi^2 = 31,005$; $p < 0,001$).

29 (7,2 %) otrok je imelo različne okužbe. Te so bile prisotne pri šestih nedonošenih (33,3 %) in pri 23 donošenih (6,4 %); razlika je bila statistično značilna ($\chi^2 = 19,138$; $p < 0,001$). Prevladovala so neopredeljene okužbe, značilne za neonatalno obdobje, ki so bile ugotovljene pri 19 (4,7 %) novorojenčkih, pet novorojenčkov (1,2 %) je imelo neonatalni konjunktivitis, dva novorojenčka (0,5 %) sta imela vnetje popka, posamezni novorojenčki (0,2 %) pa so imeli streptokokno sepso, neopredeljeno neonatalno sepso in prirojeno virusno pljučnico.

Zlom kosti smo ugotovili pri sedmih novorojenčkih (1,7 %), pri šestih je šlo za zlom ključnice, pri enem pa za neopredeljeni zlom druge dolge kosti.

33 (8,2 %) novorojenčkov je imelo tekom hospitalizacije ugotovljene različne anomalije. V 11 (2,7 %) primerih je bil ugotovljen perzistentni foramen ovale. Pri petih novorojenčkih (1,2

%) je bil ugotovljen prirojeni ne-neoplastični nevus, po trije novorojenčki (0,7 %) so imeli pes equinovarus in nespuščeno modo, dva novorojenčka (0,5 %) pa sta imela hipospadijo na penisu. V analizi smo ugotavljali tudi posamezne primere (0,2 %) prirojenega razširjenega votlega sistema ledvic, nepravilnosti v septumu srčnih preddvorov, dodatnega uhlja, deformacije kolka, delecije avtosomov, prirojenega glavkoma, ploskega stopala in odprte povezave med pljučno arterijo in descendentno aorto.

357 (88,8 %) novorojenčkov ni imelo displazije kolkov, pri 42 (10,4 %) je bila displazija mejna, pri treh (0,7 %) pa patološka.

Analiza zdravstvenega stanja novorojenčkov po posameznih skupinah je prikazana v Tabeli 9. Med skupinami nismo ugotovili razlik glede na analizirane parametre.

Tabela 9: Zdravstveno stanje novorojenčkov po skupinah

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 101	%	n = 100	%	
Rast glede na nosečnostno starost									0,877
primeren	82	82,0	84	84,0	84	82,4	86	86,0	
zahiran	9	9,0	7	7,0	11	10,8	9	9,0	
prevelik	9	9,0	9	9,0	7	6,9	5	5,0	
Zlatica	19	19,0	20	20,0	16	15,7	16	16,0	0,810
Okužbe	7	7,0	5	5,0	6	5,9	11	11,0	0,369
Zlomi kosti	2	2,0	1	1,0	2	2,0	2	2,0	0,934
Anomalije	9	9,0	7	7,0	9	8,8	8	8,0	0,954
Displazija kolkov									0,823
brez	88	88,0	86	78,8	93	91,1	90	90,0	
mejna	12	12,0	13	13,1	8	7,9	9	9,0	
patološka	0	0,0	1	1,0	1	1,0	1	1,0	

* test hi-kvadrat

4.3 Koncentracija vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih

Povprečna koncentracija vitamina D pri nosečnicah je bila $43,7 \pm 23,8$ nmol/L (interval 5,4–166,1 nmol/L). Razporeditev koncentracij vitamina D v celotnem vzorcu nosečnic je prikazana na Sliki 5. Povprečne koncentracije vitamina D po skupinah glede na letni čas so prikazane v Tabeli 10 in na Sliki 6. Med skupinami smo ugotovili statistično značilno razliko v koncentraciji vitamina D pri nosečnicah ($F = 33,979$; $p < 0,001$).

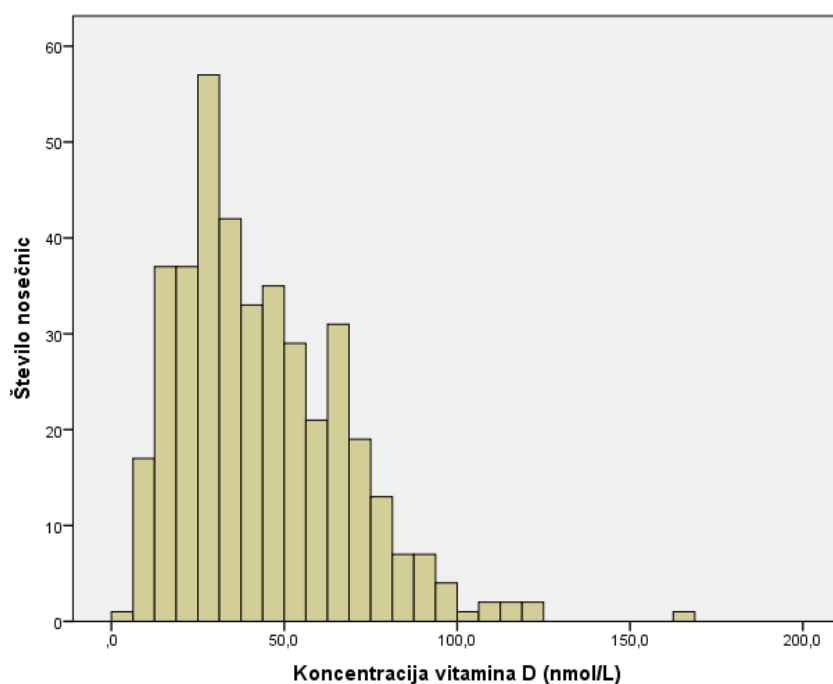
Tabela 10: Povprečne koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih po skupinah

	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	PV±SO	interval	PV±SO	interval	PV±SO	interval	PV±SO	interval	
Vitamin D nosečnice (nmol/L)	54,3 ± 25,2	[10,3-166,1]	33,3 ± 18,6	[7,5-99,2]	32,6 ± 16,2	[5,4-94,4]	54,8 ± 24,1	[13,5-119,7]	< 0,001
Vitamin D novorojenčki (nmol/L)	73,9 ± 31,7	[12,3-148,5]	52,5 ± 27,3	[7,9-129,5]	36,4 ± 22,6	[7,5-99,4]	59,5 ± 29,9	[7,5-143,7]	< 0,001

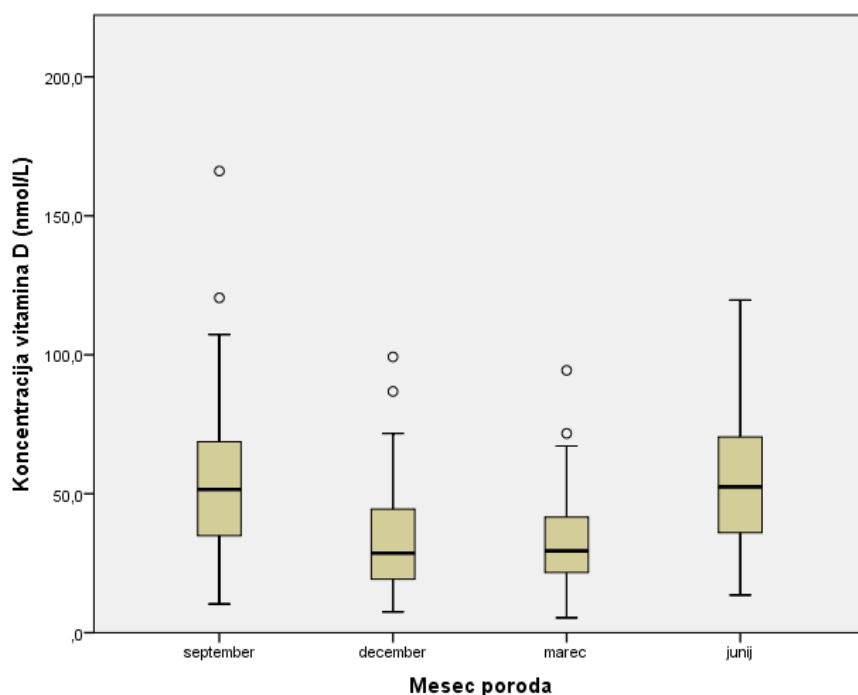
*ANOVA

PV – povprečna vrednost

SO – standardni odklon



Slika 5: Razporeditev koncentracij vitamina D pri celotnem vzorcu nosečnic (n = 398).



Slika 6: Grafični prikaz koncentracij vitamina D pri nosečnicah ob porodu glede na mesec poroda

Pri 94 (23,6 %) nosečnicah smo ugotovili hudo pomanjkanje vitamina D (koncentracije pod 25 nmol/L), pri 165 (41,5 %) pomanjkanje (koncentracije 25–50 nmol/L), pri 111 (27,9 %) pa nezadostne koncentracije vitamina D (50–80 nmol/L). Zadostne koncentracije vitamina D nad 80 nmol/L smo izmerili le pri 28 (7,0 %) nosečnic. Razdelitev nosečnic po skupinah glede na koncentracijo vitamina D je prikazana v Tabeli 11. Med skupinami smo opazili značilne razlike glede na stopnjo pomanjkanja vitamina D.

Tabela 11: Primerjava nosečnic po skupinah glede na stopnjo pomanjkanja vitamina D

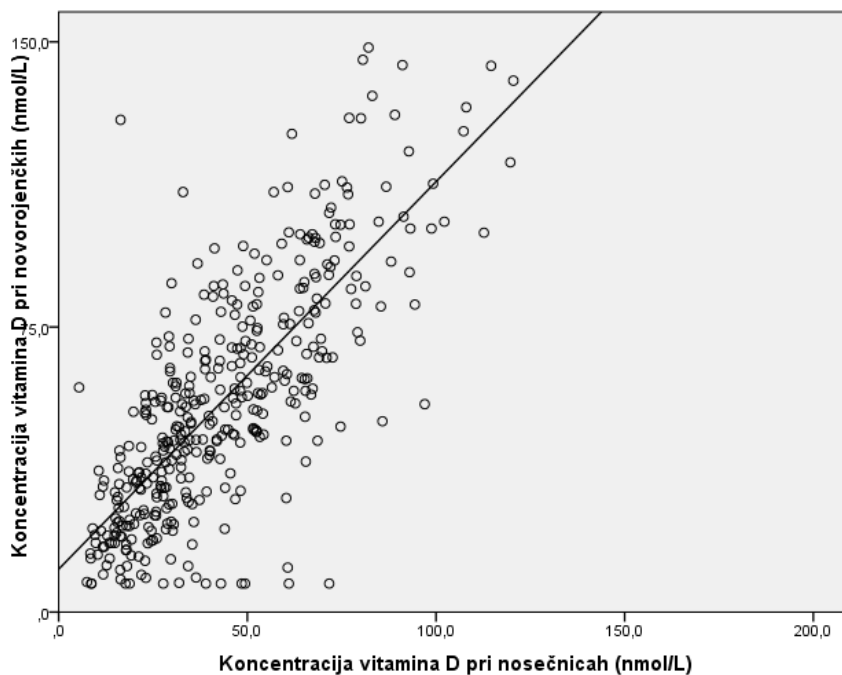
	September 2013		December 2013		Marec 2014		Junij 2014		p*
	n = 100	%	n = 99	%	n = 100	%	n = 99	%	
Hudo pomanjkanje vitamina D ($\leq 25,0$ nmol/L)	10	10,0	41	41,4	34	34,0	9	9,1	< 0,001
Pomanjkanje (25,1–50,0 nmol/L)	38	38,0	40	40,4	53	53,0	34	34,3	0,044
Nezadostne koncentracije (50,1–80,0 nmol/L)	40	40,0	16	16,2	12	12,0	43	43,4	< 0,001
Zadostne koncentracije (> 80 nmol/L)	12	12,0	2	2,0	1	1,0	13	13,1	< 0,001

* test hi-kvadrat

Glede na priporočila Endokrinološkega združenja, ki navajajo vrednosti nad 75 nmol/L kot optimalne koncentracije vitamina D, je zadostno koncentracijo doseglo skupno le 38 (9,5 %) nosečnic. Razlika med posameznimi skupinami po letnih časih je bila tudi v tem primeru statistično značilna ($F = 11,253$; $p < 0,001$).

Povprečna koncentracija vitamina D pri novorojenčkih je bila $55,2 \pm 30,9$ nmol/L (interval 7,5–148,5 nmol/L). Koncentracije po skupinah so prikazane v Tabeli 10. Razlika v povprečni koncentraciji vitamina D je bila med skupinami statistično značilna ($F = 29,418$; $p < 0,001$). V vseh štirih skupinah so bile povprečne vrednosti izmerjenega vitamina D pri novorojenčkih višje od povprečnih vrednosti pri nosečnicah. Zadostne koncentracije nad 75 nmol/L smo ugotovili pri 100 (24,9 %) novorojenčkih, nezadostne koncentracije 50–75 nmol/L pri 110 (27,4 %) novorojenčkih in pomanjkanje s koncentracijami pod 50 nmol/L pri 191 (47,6 %) novorojenčkih.

V vseh skupinah smo ugotovili močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D pri materah in otrocih (september: $r = 0,798$, $p < 0,001$; december: $r = 0,744$, $p < 0,001$; marec: $r = 0,461$, $p < 0,001$; junij: $r = 0,858$, $p < 0,001$). Korelacija med vrednostmi vitamina D pri nosečnicah in pri novorojenčkih za celoten vzorec je prikazana na Sliki 7.



Slika 7: Korelacija med vrednostmi vitamina D pri nosečnicah in pri novorojenčkih za celoten vzorec

4.4 Vplivi na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

4.4.1 Vpliv splošnih maternalnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

V analizi nismo ugotovili vpliva starosti matere ($r = 0,004$; $p = 0,983$) ali števila porodov na koncentracijo vitamina D ($F = 0,327$; $p = 0,942$).

4.4.2 Vpliv prehrane in prehranskih nadomestkov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

Vpliv uživanja mleka, mlečnih izdelkov in rib v nosečnosti na koncentracijo vitamina D je prikazan v Tabeli 12. Uživanje mlečnih izdelkov ni vplivalo na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah. Ženske, ki so v nosečnosti uživale ribe, so imele statistično značilno višjo koncentracijo vitamina D ($43,2 \pm 24,1$ nmol/L) od tistih, ki rib niso uživale ($33,8 \pm 19,8$ nmol/L) ($t = 2,183$; $p = 0,030$). Višje koncentracije vitamina D so imele tudi tiste nosečnice, ki so ob enem obroku zaužile večjo količino rib ($F = 3,131$; $p = 0,026$).

Tabela 12: Vpliv uživanja mleka, mlečnih izdelkov in rib na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

	p
Vrsta mlečnih izdelkov	
mleko	0,109*
jogurt	0,455*
skuta	0,887*
sir	0,299*
Pogostnost uživanja mlečnih izdelkov	0,949**
Količina mleka na obrok	0,497**
Količina mlečnih izdelkov na obrok	0,716**
Uživanje rib	0,030*
morske ribe	0,127*
sladkovodne ribe	0,955*
Pogostnost uživanja rib	0,231**
Količina zaužitih rib v enem obroku	0,026**

* t-test za neodvisne vzorce

** ANOVA

Vpliv jemanja prehranskih nadomestkov na koncentracijo vitamina D je prikazan v Tabeli 13. Povprečna koncentracija vitamina D pri ženskah, ki so v nosečnosti jemale prehranski nadomestek z dodanim vitaminom D, je znašala $50,2 \pm 25,6$ nmol/L in je bila statistično značilno višja od $39,8 \pm 21,9$ nmol/L, kolikor je znašala povprečna koncentracija vitamina D pri tistih, ki takšnega prehranskega nadomestka niso jemale ($t = -4,271$; $p < 0,001$).

Tabela 13: Koncentracija vitamina D glede na jemanje prehranskih nadomestkov v nosečnosti po skupinah

	Prehranski nadomestek	N	Koncentracija vitamina D (PV ± SO, nmol/L)	p*
September 2013	Z dodanim vitaminom D	37	68,1 ± 27,0	< 0,001
	Drug nadomestek ali brez nadomestka	61	46,6 ± 20,4	
	Katerikoli nadomestek	68	58,2 ± 26,0	0,039
	Brez nadomestka	30	46,8 ± 22,0	
December 2013	Z dodanim vitaminom D	36	38,7 ± 17,9	0,030
	Drug nadomestek ali brez nadomestka	61	30,2 ± 18,6	
	Katerikoli nadomestek	71	36,9 ± 19,4	0,002
	Brez nadomestka	27	24,3 ± 12,8	
Marec 2014	Z dodanim vitaminom D	44	34,9 ± 17,9	0,212
	Drug nadomestek ali brez nadomestka	56	30,8 ± 14,7	
	Katerikoli nadomestek	66	31,7 ± 16,8	0,472
	Brez nadomestka	34	34,2 ± 15,1	
Junij 2014	Z dodanim vitaminom D	37	61,5 ± 22,0	0,031
	Drug nadomestek ali brez nadomestka	62	50,8 ± 24,5	
	Katerikoli nadomestek	74	55,8 ± 23,2	0,465
	Brez nadomestka	25	51,7 ± 26,6	
Skupaj	Z dodanim vitaminom D	154	50,2 ± 25,6	< 0,001
	Drug nadomestek ali brez nadomestka	240	39,8 ± 21,9	
	Katerikoli nadomestek	279	45,9 ± 24,4	0,008
	Brez nadomestka	116	38,9 ± 21,9	

*t-test za neodvisne vzorce

PV – povprečna vrednost

SO – standardni odklon

4.4.3 Vpliv sončenja in okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

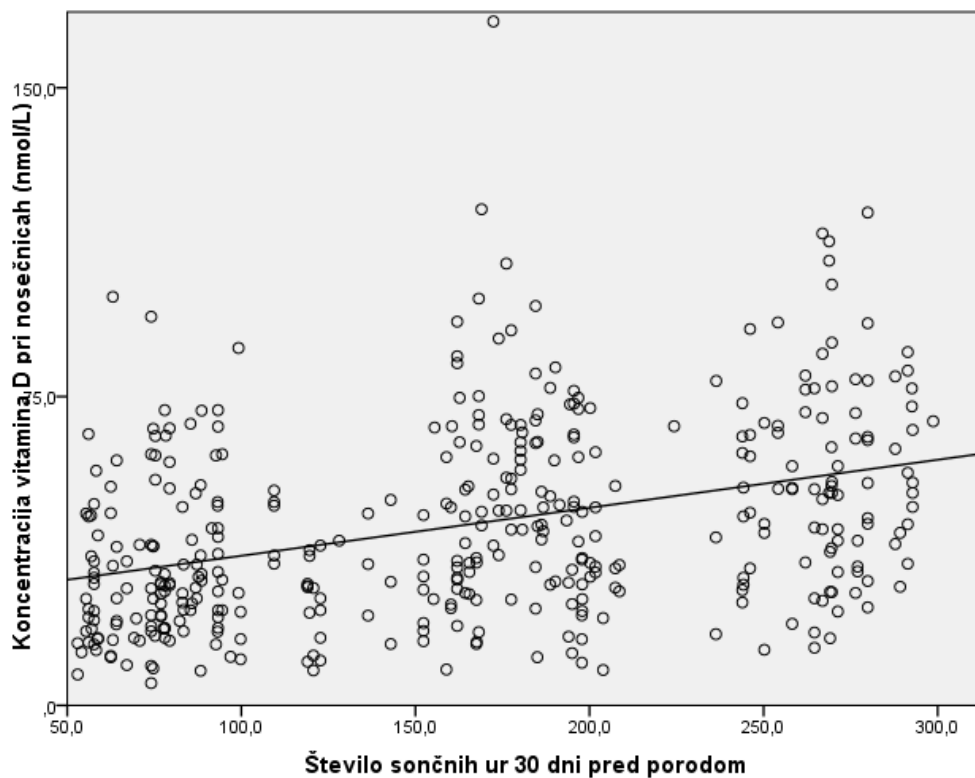
Vpliv sončenja in okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah je prikazan v Tabeli 14. Opazili smo statistično značilno višje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so se pogosteje sončile ($F = 3,144$; $p = 0,025$), in pri tistih, ki so se sončile daljši čas ($F = 3,719$; $p = 0,012$). Statistično značilno višje vrednosti vitamina D smo ugotovili pri nosečnicah, ki so rodile v pomladnih in poletnih mesecih v primerjavi z jesenjo in zimo ($F = 33,979$; $p < 0,001$). Koncentracije vitamina D so pozitivno korelirale s skupnim številom sončnih ur 30 dni pred porodom ($r = 0,371$, $p < 0,001$; Slika 8) in s povprečno temperaturo zraka 30 dni pred porodom ($r = 0,401$, $p < 0,001$; Slika 9).

Tabela 14: Vpliv sončenja in okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

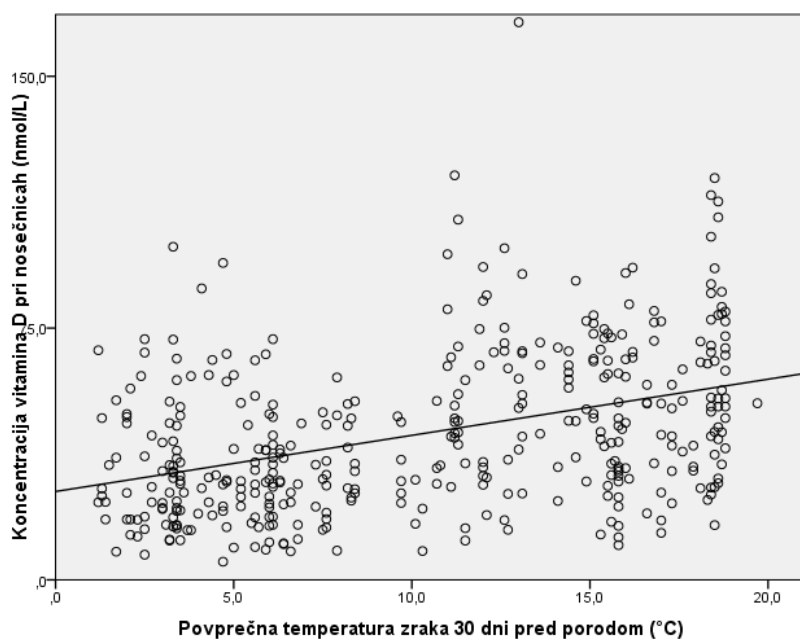
	p
Pogostnost sončenja v nosečnosti	0,025*
Trajanje ene epizode izpostavljenosti soncu	0,012*
Letni čas	< 0,001*
Skupno trajanje sončnega obsevanja 30 dni pred porodom	< 0,001**
Povprečna temperatura zraka 30 dni pred porodom	< 0,001**

*t-test za neodvisne vzorce

**korelacija



Slika 8: Korelacija med skupnim številom sončnih ur 30 dni pred porodom in koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.



Slika 9: Korelacija med povprečno temperaturo zraka 30 dni pred porodom in koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

4.4.4 Analiza medsebojnega vpliva posameznih dejavnikov

Rezultati multivariatne analize vplivov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah so prikazani v Tabeli 15. Statistično značilnost sta v multivariatni analizi ohranila jemanje prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D in trajanje ene epizode sončenja.

Tabela 15: Bivariatna in multivariatna analiza vpliva različnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah. V multivariatno analizo smo vključili dejavnike, ki so se v bivariatni analizi izkazali za statistično značilne

	p (bivariatna analiza)	p (multivariatna analiza)*
Okoljski dejavniki		
letni čas	0,001	0,085
trajanje sončnega obsevanja 30 dni pred porodom	0,001	0,523
povprečna temperatura zraka 30 dni pred porodom	0,001	0,064
Prehrana		
uživanje rib	0,030	0,733
količina rib na obrok	0,026	0,317
Prehranski nadomestki		
z dodanim vitaminom D	0,001	0,001
Sončenje		
pogostnost sončenja	0,025	0,772
trajanje ene epizode sončenja	0,012	0,031

*linearna regresija

4.5 Vpliv koncentracije vitamina D na pojav zapletov v nosečnosti in na zdravstveno stanje novorojenčka

4.5.1 Vpliv koncentracije vitamina D na pojav bolezni in zapletov v nosečnosti

Pojavnost posameznih bolezni in zapletov v nosečnosti glede na koncentracijo vitamina D je prikazana v Tabeli 16. Povprečna koncentracija vitamina D pri ženskah, ki so rodile prezgodaj, je bila statistično značilno nižja od koncentracije pri ostalih preiskovankah ($30,8 \pm 15,1$ nmol/L proti $44,3 \pm 15,1$ nmol/L; $t = 2,296$; $p = 0,022$). Nižjo koncentracijo vitamina D smo ugotovili tudi pri ženskah, ki so rodile s carskim rezom ($36,1 \pm 19,3$ nmol/L proti $44,5 \pm 24,2$ nmol/L; $t = 2,053$; $p = 0,041$). Pri ostalih opazovanih boleznih in zapletih v nosečnosti nismo ugotovili povezave s koncentracijo vitamina D.

Tabela 16: Vpliv koncentracije vitamina D pri nosečnicah na pojav bolezni in posameznih zapletov v nosečnosti

	p
Nosečnostna sladkorna bolezen	0,087*
Povišan krvni tlak in preeklampsija	0,384*
Kolpitis	0,384**
Okužbe sečil	0,750**
Okužbe dihal	0,523**
Prezgodnji porod	0,022**
Zastoj plodove rasti v maternici	0,241**
Plod, velik za nosečnostno starost	0,218**
Medenična vstava	0,129**
Nosečnost po predvidenem datumu poroda	0,163**
Oligohidramnij	0,898**
Polihidramnij	0,629**
Zaključek nosečnosti s carskim rezom	0,041**
Večplodna nosečnost	0,241**

*ANOVA

**t-test za neodvisne vzorce

4.5.2 Vpliv koncentracij vitamina D pri nosečnici in novorojenčku na zdravstveno stanje novorojenčka

Koncentracije vitamina D v popkovnični krvi niso bile povezane s porodno težo ($r = -0,009$; $p = 0,862$), dolžino ($r = -0,021$; $p = 0,675$) ali obsegom glavice novorojenčka ($r = -0,046$; $p = 0,356$). Prav tako nismo ugotovili povezav med koncentracijo vitamina D v popkovnični krvi in rastjo ploda ($F = 0,905$; $p = 0,727$), pojavnostjo zlatenice pri novorojenčku ($t = 1,067$; $p = 0,287$), okužbami novorojenčka ($t = 1,048$; $p = 0,295$), zlomi kosti pri novorojenčku ($t = -0,160$; $p = 0,873$), anomalijami ($t = 0,296$; $p = 0,768$) in displazijo kolkov pri novorojenčku ($F = 0,869$; $p = 0,800$).

Tudi med koncentracijo vitamina D pri materah in omenjenimi izidi pri novorojenčkih nismo našli statistično značilnih povezav (Tabela 17).

Tabela 17: Vpliv koncentracije vitamina D pri materi na mere novorojenčka in pojav zapletov pri novorojenčku

	p
Porodna teža	0,672*
Porodna dolžina	0,179*
Obseg glavičice ob porodu	0,591*
Rast novorojenčka	0,588**
Zlatenica pri novorojenčku	0,202***
Okužbe novorojenčka	0,335***
Zlomi kosti pri novorojenčku	0,848***
Anomalije novorojenčka	0,560***
Displazija kolkov novorojenčka	0,388**

* korelacija

** ANOVA

*** t-test za neodvisne vzorce

5. RAZPRAVA

5.1 Značilnosti porodnic

V Sloveniji se podatki o nosečnicah, nosečnosti, porodu, novorojenčkih in poporodnem obdobju zbirajo v Perinatalnem informacijskem sistemu (101, 102). Povprečna starost nosečnic v naši raziskavi je bila $29,6 \pm 4,7$ let, povprečna starost prvesnic pa 27,9 let. Analiza perinatalnih rezultatov za Slovenijo za obdobje 2002–11 je bila objavljena v monografiji Perinatologia Slovenica leta 2013. V tem obdobju se je na ravni Slovenije povprečna starost ob porodu dvignila z 28,3 na 29,8 let. Povprečna starost ob prvem porodu je bila leta 2002 26,5 let, leta 2011 pa 28,2 leti (103). Povprečna starost nosečnic se je v obdobju 2002–11 v Mariboru zvišala z 28,0 na 29,7 let, povprečna starost prvesnic pa s 26,1 leta 2002 na 28,1 leta 2011 (103). Starost nosečnic v naši skupini je skoraj enaka povprečju iz leta 2011, opazen pa je trend zviševanja povprečne starosti nosečnic. Prav tako je podobna povprečna starost ob prvem porodu.

Delež prvesnic se je v obdobju 2002–11 na ravni Slovenije minimalno zvišal z 48,8 % na 49,0 %, bistvene spremembe nismo beležili niti v Mariboru, kjer se je odstotek zvišal z 51,8 % na 51,9 % (103). V naši raziskavi je bil delež prvesnic nekoliko nižji, in sicer 48,4 %. Predvsem je bil opazen občutno manjši delež prvesnic v zadnji skupini, kjer je bilo teh le 38,0 %. Delež drugorodk in tretjerodk je bil podoben. Razlogov za to anomalijo si ne znamo pojasniti. Starost nosečnic v tej skupini je bila višja glede na ostale skupine, vendar pa razlika ni bila statistično značilna. V zadnji skupini smo opazili tudi višji odstotek grand multipar, vendar pa razlika med skupinami ni bila statistično značilna. Glede na velikost vzorca gre najverjetneje za naključno najdbo.

4,5 % nosečnic v naši skupini je imelo prezgodnji porod, od tega so vse rodile med 32 tedni 0/7 in 36 tedni 6/7, nobena pa ni rodila pred dopolnjenim 32. tednom nosečnosti, kar bi pomenilo zelo prezgodnji porod. Pogostnost prezgodnjega poroda je v obdobju 2002–11 najbolj narasla predvsem v obeh terciarnih centrih, pri čemer je bil najbolj opazen porast v Mariboru, kjer primerjava dveh petletnih obdobj 2002–6 in 2007–11 prikaže porast s 5,7 % na 7,0 %, kar je najverjetneje posledica razvitega sistema TIU – transport in utero. Na nivoju Slovenije primerjava omenjenih dveh petletnih obdobj prikaže porast pogostnosti prezgodnjih porodov s 5,2 % na 5,5 %, leta 2012 pa smo v Sloveniji beležili pogostnost prezgodnjih porodov 7,4 % (94, 104).

5.1.1 Poznavanje tveganja in razširjenosti pomanjkanja vitamina D pri udeleženkah

V naši raziskavi nas je zanimalo, ali se nosečnice zavedajo tveganja, posledic in razširjenosti pomanjkanja vitamina D, s katerimi boleznimi je po njihovem mnenju povezano pomanjkanje vitamina D in v katerih regijah Evrope je najbolj razširjeno. Le 23,1 % nosečnic je

odgovorilo, da se zavedajo razširjenosti pomanjkanja vitamina D, 60,8 % nosečnic pa je odgovorilo, da se ne zavedajo tega problema. Po mnenju nosečnic je pomanjkanje vitamina D najpogosteje povezano z osteroporozo (32,7 %) in je najpogostejše v Skandinaviji (18,8 %). Visok odstotek nosečnic ni poznal povezave pomanjkanja vitamina D z nekaterimi boleznimi in regije največjega pomanjkanja vitamina D.

Edino raziskavo, ki se je do zdaj ukvarjala z zavedanjem pomanjkanja vitamina D v nosečnosti, je objavil Toher s sod. leta 2014 na 116 nosečnicah različne etnične pripadnosti, kjer so poleg meritev koncentracij vitamina D in vpliva različnih parametrov na koncentracijo vitamina D v nosečnosti preverjali tudi znanje nosečnic o vitaminu D in poznavanje virov vitamina D. Med nosečnicami kar 23 % ni poznalo virov vitamina D, sicer je bil najpogostejši navedeni vir sončna svetloba (74 %). Po reviziji odgovorov z glavnim raziskovalcem se je 70 % nosečnic strinjalo, da imajo pomembno znanje o vitaminu D in njegovih virih. Vire, ki so resnično bogati z vitaminom D, kot so na primer mastne ribe ali jajca, je v raziskavi navedlo le 10–20 % vprašanih, medtem ko je več kot polovica napačno navedla vse mlečne izdelke kot dober vir vitamina D. Zavedanje in posledična uporaba virov, bogatih z vitaminom D (na primer z vitaminom D obogateno mleko), pa je bilo povezano z višjimi koncentracijami vitamina D (105). Slabost naše raziskave je bila, da nosečnic nismo spraševali po poznavanju virov vitamina D. Naši rezultati pa podobno kot v omenjeni raziskavi kažejo na nizko zavedanje pomena pomanjkanja in razširjenosti pomanjkanja vitamina D pri naših preiskovankah.

5.1.2 Bolezni in zapleti v nosečnosti

V naši raziskavi smo s pregledom zdravstvene dokumentacije ugotovili incidenco nosečnostne sladkorne bolezni na dieti in inzulinu, nosečniške hipertenzije in okužb v nosečnosti.

Incidenca nosečnostne sladkorne bolezni v Evropi je med 2 in 6 % (106), v ZDA pa do 14 % (107). Nosečnostno sladkorno bolezen na dieti je imelo v naši raziskavi skupno ugotovljenih 33 (7,8 %) nosečnic, na inzulinu pa 20 (5,0 %), skupno torej 12,8 %, kar je v skladu s trendom naraščanja incidence te bolezni pri nas. V Sloveniji so bile leta 2011 uvedene nove smernice ugotavljanja nosečnostne sladkorne bolezni, zaradi katerih je na nivoju Slovenije od leta 2010 do 2011 incidenca te bolezni narasla s 3,1 % na 4,3 %, leta 2012 pa je dosegla že 7–8 %. V Mariboru je bil od leta 2011 do 2012 prav tako opazen izrazit porast incidence s 4,2 % na 7,5 % (86, 108).

Pogostnost hipertenzije med nosečnostjo je 8–10 %, preeklampsija pa se v razvitem svetu pojavlja v 2–5 % (87, 109). V Sloveniji je bilo med leti 1997 in 2011 popisanih 5,0 % nosečnic s hipertenzivnimi boleznimi, od tega 2,4 % s kronično ali nosečnostno hipertenzijo, 2,0 % z blago preeklampsijo in 0,3 % s težko preeklampsijo (87). V Mariboru se incidenca v

dveh petletnih obdobjih 2002–2006 in 2007–2011 ni bistveno spremenila in se giblje okoli 2,5 % (103). V naši raziskavi je imelo 5,5 % nosečnic zabeleženo nosečnostno hipertenzijo, 1,0 % pa preeklampsijo, kar je primerljivo z navedenimi vrednostmi iz preteklosti.

V naši raziskavi smo z analizo zdravstvene dokumentacije ugotovili tudi pogostnost okužb nožnice, sečil in dihal tekom nosečnosti. Vnetje nožnice je bilo prisotno pri 31,7 % udeleženk, okužba sečil pri 4,0 % udeleženk in okužba dihal pri 0,8 % udeleženk. V nosečnosti so sicer najpogostejša vnetja sečil, povprečna pogostnost okužbe sečil v nosečnosti med leti 1997–2011 v Sloveniji je bila 6,5 %, na splošno pa je incidenca teh okužb v nosečnosti do 8 % (110,111). Najpogostejši patogen, najden v vaginalni flori nosečnic v 24–31 %, je *E. coli* (112). Pogosti najdbi sta še asimptomatska okužba s *C. albicans* v 13,5 % (113) in *Streptococcus haemolyticus* skupine B (angl. *group B streptococcus*, GBS) v 27,7 % (114). Bakterijska vaginoza, stanje, ki ga označuje izguba normalne vaginalne flore in povečana prevalenca anaerobnih bakterij v nožnici (115), je v nosečnosti prisotna v 5,5 % (110). Pomanjkljivost naše raziskave je vsekakor dejstvo, da povzročiteljev okužbe nožnice nismo mogli natančno analizirati, saj smo podatke o njih pridobili iz porodnih zapisnikov, kamor smo vpisali podatke iz materinskih knjižic, v katerih pa je bil izvid brisa nožnice redko priložen. Prav tako nismo mogli natančno analizirati pogostnosti okužbe z GBS, ker ta podatek ni bil na voljo pri vseh nosečnicah, saj je bris nožnice za določitev te okužbe še vedno samoplačniški. Visoka stopnja iz materinskih knjižic evidentiranih okužb nožnice kaže na to, da se nožnično vnetje pogosto zdravi na podlagi klinične slike, brez dokazanega povzročitelja.

Po podatkih Europeristata je delež prezgodnjih porodov pred 37. tednom nosečnosti 6,8 %, pred 32. tednom pa 1,02 %. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je delež prezgodnjih porodov v Evropi 6,2 % (94). V Sloveniji se je v primerjavi dveh petletnih obdobjih 2002–6 in 2007–11 pogostnost prezgodnjega poroda zvišala s 5,2 % na 5,5 %. V Mariboru smo v tem obdobju beležili še bolj izrazit dvig pogostnosti prezgodnjih porodov, in sicer s 5,7 % na 7,1 % (104). V naši raziskavi smo beležili 4,5 % pogostnost porodov med 32 0/7 in 36 6/7 tedni nosečnosti.

Analiza porodov s carskim rezom je pokazala, da je 9,3 % udeleženk v naši raziskavi rodilo s carskim rezom. V Mariboru se je v primerjavi dveh petletnih obdobjih 2002–6 in 2007–11 pogostnost poroda s carskim rezom zvišala s 16,4 % na 21,7 % (104). Sicer se povsod po svetu pogostnost carskih rezov povečuje. Po podatkih Europeristata je bil v Evropi leta 2010 najvišji odstotek carskih rezov na Cipru, in sicer kar 52,2 %, najnižji pa na Islandiji, in sicer 14,8 % (93). Nižja pogostnost poroda s carskim rezom v naši raziskavi je posledica naključnega izbora vzorca.

Opravili smo tudi analizo z ultrazvokom ugotovljenega zastoja plodove rasti v maternici. 7,3 % udeleženk je imelo z več zaporednimi ultrazvočnimi meritvami ploda ocenjen zastoj plodove rasti v maternici. Le ena nosečnica je imela v nosečnosti z ultrazvočno meritvijo

ugotovljen plod, velik za nosečnostno starost, po drugi strani pa je bilo kar 30 novorojenčkov po rojstvu ocenjenih kot velikih za nosečnostno starost, kar lahko kaže na pomanjkljivo ultrazvočno diagnostiko v nosečnosti.

V naši raziskavi sta imeli dve nosečnici pred porodom ugotovljen oligohidramnij, ki je na splošno v nosečnosti prisoten v 3–5 % (116). 4 nosečnice (1,0 %) so imele ugotovljen polihidramnij, ki naj bi bil v populaciji prisoten v 1–2 % (117, 118).

Opravili smo tudi analizo pogostnosti porodov v medenični vstavi. 9 (2,3 %) nosečnic je rodilo otroka v medenični vstavi, vse so rodile s carskim rezom. Podatki za Slovenijo kažejo, da se je v obdobju 2008–2012 rodilo 4,7 % otrok v medenični vstavi, od tega približno tri četrtine v čisti zadnjični vstavi (97). Delež plodov v medenični vstavi se v dveh petletnih obdobjih 2002–6 in 2007–11 na nivoju Slovenije in Maribora ni bistveno spremenil. Kljub temu pa opažamo višanje odstotka porodov s carskim rezom pri plodu v medenični vstavi. Na nivoju Slovenije se je v omenjenih obdobjih pogostnost carskih rezov v nepravilni vstavi zvišala z 71,6 % na 80,1 %. V Ljubljani je bil dvig manj izrazit s 63,1 % na 68,6 %, v Mariboru pa se je odstotek povečal z 80 % na 93,2 %. Najbolj izrazit dvig pogostnosti carskih rezov zaradi medenične vstave so beležili prav v Mariboru, Novi Gorici, Ptuj in Slovenj Gradcu (104). Nižji odstotek porodov v medenični vstavi v naši raziskavi je prav tako povezan z naključnim izborom vzorca.

5.1.3 Prehrana v nosečnosti

V raziskavi smo analizirali prehranske navade nosečnic, pri čemer smo se osredotočili na potencialne vire vitamina D. V hrani je vitamin D prisoten v ribjem olju (400–1.000 IE/žličko olja), jeguljah (1.200 IE/100 g), sveže ujetem lososu (600–1.000 IE/100 g), slaniku v olju (400–800 IE/100 g), gojenem lososu (100–250 IE/100 g), konzerviranem lososu (300–600 IE/100 g), konzerviranih sardinah (300 IE/100 g), konzerviranem slaniku (250 IE/100 g), konzervirani tuni (230 IE/100 g), svežih gobah šitake (100 IE/100 g), jajčnem rumenjaku (20–50 IE/1 rumenjaka), siru (7–28 IE/100 g), kravjem mleku (0,4–1,2 IE/100 mL), materinem mleku (1,5–8 IE/100 mL) in v mlečni formuli (40–80 IE/100 mL) (119). Z namenom lažje analize podatkov smo uživenje rib v nosečnosti razdelili na morske in sladkovodne, analizirali pa smo tudi mlečne izdelke.

V naši raziskavi med štirimi skupinami nismo opažali razlik v pogostnosti uživanja mlečnih izdelkov ter v količini mleka ali mlečnih izdelkov na obrok. Skupno je jogurt in mleko uživalo nad 90 % nosečnic, sir 85,9 %, skuto pa 65,2 %. Medtem ko v nekaterih analiziranih mlečnih izdelkih, kot sta mleko in sir, najdemo tudi majhne količine vitamina D (119), pa so ta hranila v nosečnosti predvsem pomemben vir beljakovin. V 100 g sira je 28 g beljakovin, v 1 L mleka 35 g beljakovin in v 100 g nemastne skute 14 g beljakovin. Priporočen vnos beljakovin se v prvem trimestrju nosečnosti ne razlikuje od priporočil za ostale zdrave ženske,

v začetku drugega trimestra pa je potrebno v prehrano dodati 10–15 g beljakovin poleg priporočenih 25–30 g beljakovin na obrok (120, 121).

Različne raziskave so proučevale vpliv uživanja mlečnih izdelkov na izid nosečnosti in na zdravje novorojenčkov. V nedavni iranski študiji so ugotavljali vpliv različnih vrst hrane, kot so mlečni izdelki, mehkužci in ribe, hitra prehrana, riž, kruh ter sadje in zelenjava na nosečnostno starost ploda in na rojstvo otrok, majhnih za nosečnostno starost. V analizi podatkov so ugotovili, da so matere prezgodaj rojenih otrok uživale značilno manj mlečnih izdelkov in zelenjave (122). Sicer je bil zadnji pregled literature na temo vpliva uživanja mleka in mlečnih izdelkov na rast ploda in porodno težo narejen leta 2012 (123). Vključenih je bilo osem raziskav. Štiri raziskave so ugotavljale vpliv uživanja mleka in mlečnih izdelkov na dolžino plodove stegenice in na porodno dolžino, pri čemer sta dve ugotovili pozitiven vpliv uživanja mleka in mlečnih izdelkov na dolžino plodove stegenice (124) in porodno dolžino (125). Štiri prospektivne raziskave (125–128) so poročale o pozitivnem vplivu uživanja mleka in mlečnih izdelkov na porodno težo, pri čemer pa so Olsen in sod. (125) ugotovili povečano tveganje za rojstvo velikega ploda, če so nosečnice na dan zaužile več kot šest kozarcev mleka. Po drugi strani dve raziskavi nista ugotovili povezave med uživanjem mleka in mlečnih izdelkov ter porodno težo (129, 130). Izsledki tega pregleda literature kljub heterogenosti rezultatov nakazujejo pozitiven vpliv uživanja mleka in mlečnih izdelkov na rast ploda in porodno težo (123).

Analizirali smo tudi uživanje rib tekom nosečnosti, vključno z vrsto rib, količino rib na obrok in pogostnostjo uživanja rib, pri čemer se omenjeni parametri niso bistveno razlikovali med štirimi skupinami. Celokupno je 81,1 % nosečnic navedlo uživanje morskih rib v nosečnosti, 62,2 % pa uživanje sladkovodnih rib. Več kot polovica udeleženk je ribe uživalo enkrat mesečno, dnevno pa le 0,5 %. Ta rezultat najverjetneje kaže na določen strah pred uživanjem rib zaradi njihove vsebnosti živega srebra.

Glede količine zaužitih rib na dan se Slovenija z 9,1 g rib na dan uvršča na dno evropske lestvice za Avstrijo, Nemčijo, Češko in Italijo in pred Nizozemsko, Slovaško in Madžarsko (131). Ribe so glavni vir metilnega živega srebra, nekatera priporočila v preteklosti, ki so poudarjala predvsem škodljive učinke živega srebra in niso omenjala koristnih učinkov uživanja rib, pa so povzročila, da nosečnice uživajo zelo malo rib (132, 133). V Sloveniji je bila leta 2011 že narejena raziskava, kjer so ugotavljali izpostavljenost živemu srebru iz rib v nosečnosti. Opravili so tudi analizo pogostnosti uživanja rib v nosečnosti ter izračunali dnevni vnos živega srebra ob znanih vrednostih v ribah. Ocenjena vrednost je bila 0,161 µg/kg telesne mase na teden (134), kar je manj od vrednosti 1,3 mcg/kg telesne mase na teden, ki jo kot dopustno navaja Evropska agencija za varnost hrane (135). Ribe predstavljajo pomemben vir nenasičenih maščobnih kislin omega-3, v maščobah topnih vitaminov A, D, E, K, mineralov, kot sta selen in jod, železa, kalcija in esencialnih aminokislin (131). Slovenska priporočila glede uživanja rib v nosečnosti so zelo omejena. Nacionalni inštitut za javno zdravje priporoča omejitev vnosa večjih morskih rib, kot sta morski pes ali tun, na 100 g

tedensko (136,137). Uživanje rib v nosečnosti je pomembno predvsem zaradi nenasičenih maščobnih kislin omega-3. V nedavnem pregledu literature je sedem od osmih raziskav ugotovilo pozitiven učinek uživanja rib med nosečnostjo na razvoj živčnega sistema pri otroku (138). Omega-3 maščobne kisline naj bi imele pri nosečnicah pozitiven vpliv na inteligenčni količnik otroka, zmožnost učenja tujih jezikov pri otroku, razvoj gibalnih veščin, razvoj otrokovih kognitivnih procesov in razvoj vidnih veščin (139).

5.1.4 Prehranski nadomestki v nosečnosti

29,4 % nosečnic v nosečnosti ni jemalo prehranskih nadomestkov, 42,4 % je jemalo prehranski nadomestek brez dodanega vitamina D (predvsem preparata folne kisline Tifol in Femibion), 39,1 % pa jih je jemalo prehranski nadomestek z dodanim vitaminom D. V Sloveniji je na voljo le en multivitaminski pripravek, ki vsebuje vitamin D, in sicer Elevit. Priporočil za jemanje vitamina D v nosečnosti v Sloveniji še nimamo, jasna pa so priporočila za jemanje folne kisline. Folna kislina se priporoča v dnevni dozi 0,4 mg od časa pred zanositvijo do konca 12. tedna nosečnosti, za ženske z višjim tveganjem pa v dnevni dozi 4 mg do konca nosečnosti (140). Kljub temu da je dokazano, da preventivna uporaba preparatov folne kisline za 70 % zmanjša tveganje za okvare živčne cevi, pa je bila zavzetost nosečnic za jemanje folne kisline leta 2010 v Sloveniji le slabih 20 % (140–142).

Različne opazovalne raziskave so poročale o uporabi nadomestkov vitamina D v nosečnosti pri 10,2–62,0 % nosečnic (143–146). Podatkov o jemanju nadomestkov vitamina D v Sloveniji še nimamo, leta 2010 pa je Antolič na skupini 259 otročnic ugotovil pravilno jemanje folne kisline v nosečnosti v le 19 % (141). Raziskovalne skupine v Evropi so poročale o različnih stopnjah zavzetosti za jemanje folne kisline. Danska raziskava je poročala o 51 % jemanju folne kisline v skladu s priporočili (147), na Irskem pa je bil ta odstotek 28 % (148). Podatki o zavzetosti za jemanje folne kisline so na voljo na internetni strani EUROCAT (angl. *European surveillance of congenital anomalies*, evropski nadzor nad prirojenimi anomalijami). Na Nizozemskem so poročali o 51,6 % zavzetosti za jemanje folne kisline, v Belgiji je pravilno jemalo folno kislino 36,3 % nosečnic. Sicer poročajo o najvišji zavzetosti na Madžarskem (69 %), o najnižji zavzetosti pa na Poljskem in v Avstriji (10 %) ter v Nemčiji (4,3 %) (149).

V naši raziskavi je prehranske nadomestke skupno jemalo 70,6 % nosečnic. Slabost naše raziskave je v tem, da z anketo nismo natančno določili trajanja uporabe prehranskih nadomestkov. Ko smo nosečnice vprašali, ali so jemale prehranske nadomestke, smo predpostavljali, da so jih jemale v skladu z navodili in priporočili.

Medtem ko v Sloveniji še nimamo izdelanih smernic za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti, so številne druge države podobne smernice že uvedle, pri čemer pa se priporočeni odmerki od države do države zelo razlikujejo. V Združenem Kraljestvu ženskam z nizkim

tveganjem priporočajo odmerke 400 IE dnevno (150), v Združenih državah Amerike 600 IE (72), v Nemčiji 800 IE (151) in v Kanadi pozimi kar 2000 IE dnevno (84).

5.1.5 Sončenje v nosečnosti

Izpostavljenost kože sončni svetlobi je glavni vir vitamina D v človeškem telesu (152). Kljub zelo pomembnemu genetskemu vplivu na koncentracijo vitamina D pri posamezniku pa vpliv okoljske komponente predstavlja 57–71 % končne koncentracije (153). 73 % nosečnic v naši raziskavi se v nosečnosti ni sončilo, manj kot 10 % nosečnic je navajalo dnevno ali tedensko sončenje. Izmed tistih, ki so se sončile, se jih je večina v eni seansi sončila 30 min, manjši delež je navajal enkratno izpostavitvev soncu v trajanju ene ure. V kitajski raziskavi je 58,3 % nosečnic navedlo čas dnevne izpostavljenosti soncu manj kot pol ure (145). V nedavni arabski raziskavi je redko izpostavljenost soncu navajalo 43,8 %, pogosto izpostavljenost soncu pa 20,6 % udeleženk (154). Raziskava s Tajske navaja povprečno trajanje izpostavljenosti sončni svetlobi 2 uri na teden (143).

5.2 Značilnosti novorojenčkov

Povprečna teža vseh novorojenčkov je bila $3.327,1 \pm 488,7$ g, dolžina $49,6 \pm 2,1$ cm, povprečen obseg glavice pa $34,0 \pm 1,5$ cm. Povprečna porodna teža pri vseh novorojenih v petletnem obdobju 2007–11 na nivoju Slovenije je bila 3.340 g, v Mariboru pa 3.250 g. Povprečna porodna dolžina v omenjenem petletnem obdobju je bila 50,9 cm, v Mariboru pa 49,2 cm. Povprečni obseg glavice v Sloveniji je bil 34,3 cm, v Mariboru pa 33,7 cm. Povprečna porodna teža pri donošenih otrocih je bila 3.430 g v Sloveniji in 3.390 v Mariboru (155).

V naši raziskavi je bilo 336 (83,6 %) novorojenčkov primernih za nosečnostno starost, 36 (9,0 %) je bilo premajhnih, 30 (7,5 %) pa prevelikih za nosečnostno starost. Delež otrok, premajhnih za nosečnostno starost, je na nivoju Slovenije od leta 2002 do leta 2011 padel s 5,5 % na 4,8 %. V primerjavi dveh petletnih obdobj 2002–6 in 2007–11 prav tako opazamo padec pogostnosti otrok, premajhnih za nosečnostno starost, in sicer s 5,1 % na 4,7 %. Delež otrok, prevelikih za nosečnostno starost, se je na nivoju Slovenije v primerjavi omenjenih petletnih obdobj le malo spreminjal in se giblje okrog 5,5 %. V Mariboru smo v teh obdobjih beležili dvig pogostnosti otrok, prevelikih za nosečnostno starost, in sicer s 5,2 % na 5,6 % (156).

17,7 % otrok je imelo klinično dokazano zlatenico, od tega je bila zlatenica prisotna pri dveh tretjinah nedonošenih in pri 18,2 % donošenih. Delež hiperbilirubinemij v Sloveniji je pri donošenih novorojenčkih v obdobju 2006–11 znašal 14,1 %. Opazna so velika nihanja v pogostnosti postavitve diagnoze, ki se gibljejo od 7,2 % v Ljubljani do 25,5 % v Slovenj

Gradcu, pri čemer gre lahko za napake pri vnosu podatkov ali pa za različna merila pri postavitvi diagnoz (156). Sicer ima večina novorojenčkov po rojstvu zvišan bilirubin, o zlatenici pa govorimo, če ta koncentracija preseže 95. percentilo (157). Neonatalna zlatenica je pogost in večinoma benigni simptom, ki se lahko razvije pri do 50 % donošenih in do 80 % nedonošenih novorojenčkov. Navadno se pojavi dva do štiri dni po rojstvu in spontano izgine v enem do dveh tednih (158, 159). Pogoj za postavitev diagnoze v naši raziskavi je bila klinično dokazana zlatenica.

Okužbe smo ugotavljali pri 7,2 % otrok, in sicer pri eni tretjini nedonošenčkov in pri 6 % donošenih. Najpogosteje je šlo za neopredeljene okužbe, značilne za neonatalno obdobje, ki so predstavljale 65 % vseh okužb, ostale vrste okužb so bile redkejšje. Dva novorojenčka, rojena v 35. tednu, sta imela neonatalno sepso. V Sloveniji se je odstotek infekcij pri donošenih med leti 2002 in 2011 ves čas gibal okoli 3,3 %, v Mariboru pa smo v primerjavi dveh petletnih obdobjev beležili padec pogostnosti okužb pri donošenih z 2,8 % na 1,9 %. Pogostnost neonatalne sepse pri donošenih je v Sloveniji med dvema petletnima obdobjema padla z 0,26 % na 0,18 %, v Mariboru pa z 0,29 % na 0,16 % (156). V Ljubljani je bilo med leti 2002 in 2011 0,1 % neonatalne sepse pri donošenih, 1,0 % med večjimi nedonošenčki in 12,6 % pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (157). V naši raziskavi sta bila oba novorojenčka s sepso rojena prezgodaj.

1,7 % novorojenčkov je imelo zlom kosti, pri čemer je šlo v 85 % primerov za zlom ključnice. Pogostnost zloma ključnice se v literaturi omenja v 0,4–2,0 % vseh rojstev (160–164).

10,4 % novorojenčkov je imelo med ultrazvočnim pregledom ob rojstvu ugotovljeno mejno displazijo kolkov, 0,7 % pa patološko displazijo. Prevalenca nestabilnosti kolkov pri pregledu ob rojstvu je opisana pri 1,6–28,5/1.000 živorojenih otrok (165), dlje kot prvih nekaj dni življenja pa po izsledkih velike meta-analize nestabilnost vztraja pri 1,3/1.000 živorojenih (166). Adibi in sod. so na vzorcu 380 novorojenčkov poročali o 94 % pogostnosti normalnih kolkov in 6 % mejnih displazij (167).

5.3 Koncentracija vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih

Povprečna koncentracija vitamina D pri nosečnicah v celotni skupini je bila 43,7 nmol/L. Hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijami pod 25 nmol/L je imelo 23,6 % nosečnic, pomanjkanje s koncentracijami 25–50 nmol/L 41,5 % nosečnic, nezadostne koncentracije vitamina D z vrednostmi 50–80 nmol/L 27,9 %, zadostne koncentracije nad 80 nmol/L pa le 7,0 % nosečnic. Koncentracijo vitamina D več kot 75 nmol/L, priporočeno s strani Endokrinološkega združenja, je doseglo le 9,5 % vseh nosečnic, pri čemer smo ugotavljali značilne razlike med skupinami glede na letni čas. V junijski skupini je priporočene koncentracije doseglo 29 %, v marčevski skupini pa le 1 % nosečnic.

Povprečna koncentracija vitamina D pri novorojenčkih je bila 55,2 nmol/L. V vseh štirih skupinah smo opazili višje vrednosti vitamina D pri novorojenčkih v primerjavi z nosečnicami, pri čemer je bila ta razlika najbolj očitna v prvih dveh skupinah, ko je znašala približno 20 nmol/L. V celotnem vzorcu in v vseh štirih skupinah posebej smo opazili močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D pri materah in novorojenčkih.

V Evropi je bilo narejenih že več raziskav, ki so se ukvarjale s pomanjkanjem vitamina D v nosečnosti. Poročane stopnje pomanjkanja in hudega pomanjkanja so bile 38,7 % in 24,0 % na Poljskem (168), 44,6 % in 12,1 % v Belgiji (146), 42,3 % in 10,1 % na Danskem (169) in 46,3 % in 18 % v Italiji (153). Rezultati naše raziskave se skladajo s temi rezultati, saj smo pomanjkanje odkrili pri 41,5 % in hudo pomanjkanje pri 23,6 % žensk. Nedavna španska raziskava je pomanjkanje vitamina D v nosečnosti ugotovila pri 18 %, nezadostne koncentracije pa pri 31 % nosečnic (170). Leta 2014 je bil objavljen pregled literature, ki je ugotavljal pogostnost pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah v mediteranskih državah. Pogostnost pomanjkanja vitamina D je bila ocenjena na 50–65 % (171).

Nekatere evropske raziskave so se ukvarjale tudi z vprašanjem pomanjkanja vitamina D pri etničnih manjšinah. Tako so v že prej omenjeni italijanski raziskavi ugotavljali višjo stopnjo pomanjkanja (41,3 %) in hudega pomanjkanja (48,4 %) vitamina D pri migrantskih materah (153). V norveški multietnični raziskavi so primerjali vrednosti vitamina D v 15. tednu nosečnosti pri ženskah iz zahodne Evrope in priseljenkah. Hudo pomanjkanje vitamina D so odkrili pri 40 % žensk z Bližnjega vzhoda in pri 45 % žensk iz južne Azije v primerjavi z le 1,3 % nosečnic iz zahodne Evrope (172). V nizozemski raziskavi so imele ženske turškega, maroškega in ostalega ne-zahodnega porekla značilno nižje koncentracije v primerjavi z nosečnicami zahodnega porekla (173). V valižanski študiji so pri predstavnicah etničnih manjšin ob prvem pregledu v nosečnosti odkrili 50 % pogostnost zelo hudega pomanjkanja vitamina D (79).

Številne raziskave o pomanjkanju vitamina D pri nosečnicah so bile narejene tudi drugod po svetu. V zadnjem času je bilo narejenih veliko raziskav v Aziji. Nedavna kitajska raziskava na 5823 nosečnicah je ugotavljala 78,7 % pomanjkanje vitamina D v drugem trimestru nosečnosti. Le 0,9 % nosečnic je imelo zadostne koncentracije vitamina D (76). V še eni kitajski raziskavi so ugotovili 96,8 % pomanjkanje vitamina D, pri čemer je imelo 44,8 % žensk hudo pomanjkanje vitamina D (145). Različne indijske raziskave so poročale o 42–96 % pomanjkanju vitamina D pri nosečnicah (174–176). Nedavna tajska raziskava je poročala o 34 % pogostnosti pomanjkanja vitamina D v nosečnosti (143).

O visoki stopnji pomanjkanja vitamina D sta poročali tudi dve raziskovalni skupini iz Kanade. Shand s sod. je poročal o 53 % stopnji pomanjkanja vitamina D (177), Kramer s sod. pa o 31,5 % stopnji pomanjkanja (178). Ameriška raziskava iz leta 2007 je poročala o 50 % pogostnosti pomanjkanja vitamina D v nosečnosti (179). Tudi v ameriških raziskavah so ugotavljali razlike v stopnji pomanjkanja vitamina D med različnimi rasami. Bodnar s sod. je

poročal o 5 % stopnji pomanjkanja vitamina D pri belopoltih nosečnicah in 29 % pri temnopoltih nosečnicah (180). V drugi raziskavi so pri temnopoltih nosečnicah odkrili nižje koncentracije vitamina D v vseh letnih časih ter manjša nihanja koncentracije vitamina D (181).

Raziskave po vsem svetu so poročale o različnih stopnjah pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah. Naša raziskava je bila narejena na vzorcu nosečnic kavkazijske rase, ki so živele na širšem področju Maribora. Pomanjkanje vitamina D je bilo prisotno pri 65,1 % nosečnic, od tega je imelo 23,6 % nosečnic hudo pomanjkanje. Rezultate naše raziskave najlažje primerjamo s primerljivimi evropskimi raziskavami, ki so bile prav tako narejene na ženskah kavkazijske rase in so bile po metodologiji podobne naši (146, 168, 169). Naši rezultati so primerljivi z rezultati teh raziskav, kljub temu pa so med temi raziskavami opazne razlike v stopnji pomanjkanja in hudega pomanjkanja vitamina D, kar kaže, da se slovenske ženske razlikujejo od drugih v smislu različne izpostavljenosti soncu glede na zemljepisno širino, različnih delovnih ur in različnega odnosa do sončenja. V naši raziskavi smo merili tudi vsebnost vitamina D v popkovnični krvi in ugotovili višje vrednosti vitamina D kot v materini krvi, pri čemer smo opazili občutno razliko predvsem v poletni in jesenski skupini. Koncentracija vitamina D pri plodu je sicer v celoti odvisna od koncentracije vitamina D pri materi, ker 25(OH)D kot krožeča oblika vitamina D prehaja skozi posteljico. Če je pri materi prisotno pomanjkanje vitamina D, bo pomanjkanje trpel tudi plod, saj so koncentracije 25(OH)D v popkovnični krvi običajno nižje kot v materini krvi (36). Koncentracija 25(OH)D v popkovnični krvi naj bi znašala okoli 60–89 % vrednosti koncentracije v materini krvi (34). Večina raziskav je navajala višje koncentracije vitamina D pri materi v primerjavi z novorojenčkom (44, 180, 182), po drugi strani pa je bila objavljena tudi grška raziskava, ki je v materini krvi ugotavljala nižje koncentracije vitamina D v primerjavi s popkovnično krvjo (183). V naši raziskavi smo ugotovili močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D v materini krvi in v popkovnični krvi v vseh štirih skupinah. Aly s sod. (184) in Sachan s sod. (44) sta poročala o podobni močno pozitivni korelaciji, vendar v teh raziskavah niso ugotavljali višjih koncentracij vitamina D v popkovnični krvi, še posebno ne takšne razlike v koncentracijah, kot smo jo opazili v naši raziskavi v prvih dveh skupinah. Ta razlika se lahko deloma pojasni z različnimi merilnimi tehnikami. Aly s sod. je uporabil encimski imunski test (184), Sachan s sod. pa radioimunotest (44). Pri nas smo za razliko od teh dveh raziskav meritve vitamina D izvedli v sklopu rutinskega dnevnega dela na predhodno nezamrznjenih vzorcih. Kljub temu z obstoječimi podatki teh protislovnih rezultatov ne moremo popolnoma pojasniti, za to bi bile potrebne dodatne raziskave.

5.4 Vplivi na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih

5.4.1 Vpliv splošnih maternalnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

V naši analizi nismo ugotovili vpliva starosti matere ali paritete (števila porodov) na koncentracijo vitamina D.

Rezultati raziskav glede koncentracije vitamina D v posameznih starostnih skupinah so različni. V ameriški retrospektivni raziskavi na 310 privesnicah niso ugotovili razlike v starosti mater, ki so imele v prvem trimestru nosečnosti pomanjkanje, nezadostne koncentracije oz. zadostne koncentracije vitamina D (185). Do podobnih ugotovitev so prišle tudi tajska, kitajska in korejska raziskovalna skupina (143, 145, 186). Po drugi strani so kitajski raziskovalci odkrili značilno višje koncentracije vitamina D pri nosečnicah v starostni skupini 30–35 let v primerjavi s starostnima skupinama 25–29 let in 18–24 let (76).

V nedavni arabski raziskavi na 160 nosečnicah prav tako niso ugotovili vpliva števila porodov na koncentracijo vitamina D v nosečnosti (154). Do podobnih ugotovitev je prišla šanghajska raziskovalna skupina (187). V veliki danski opazovalni raziskavi na 1348 nosečnicah so ugotovili, da je pri nosečnicah, ki so že večkrat rodile, večje relativno tveganje za nezadostne koncentracije vitamina D v prvi tretjini nosečnosti (188).

5.4.2 Vpliv prehrane in prehranskih nadomestkov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

S statistično analizo nismo ugotovili vpliva uživanja mlečnih izdelkov na koncentracijo vitamina D pri materi. Pri analizi vpliva uživanja rib smo ugotovili, da so tiste nosečnice, ki so v anketi navedle, da so uživale ribe v nosečnosti, imele značilno višje koncentracije vitamina D, prav tako smo opazali značilno višje koncentracije vitamina D pri materah, ki so na obrok zaužile večjo količino rib. Pričakovano smo ugotovili višje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so jemale prehranski nadomestek z dodanim vitaminom D, v primerjavi z nosečnicami, ki niso jemale prehranskih nadomestkov oz. so jemale prehranski nadomestek brez dodanega vitamina D. V Sloveniji hrani ne dodajamo vitamina D.

V ameriški raziskavi iz leta 2012 so v nasprotju s pričakovanji odkrili obratno povezavo med pogostnostjo uživanja rib v nosečnosti in koncentracijo vitamina D (189). Po drugi strani so Wu in sod. v raziskavi na 222 nosečnicah v prvi polovici nosečnosti ugotovili, da so imele nosečnice, ki so na teden zaužile manj kot 75 g rib, značilno nižje koncentracije vitamina D v primerjavi z nosečnicami, ki so zaužile več kot 150 g rib na teden (190).

V večini raziskav, ki so se ukvarjale z vplivom različnih dejavnikov na koncentracijo vitamina D v nosečnosti, so ugotovili pomemben vpliv uporabe prehranskih nadomestkov na koncentracije vitamina D (144–146, 153, 169). V že omenjeni norveški raziskavi na 748 nosečnicah so udeleženkam v 15. tednu nosečnosti izmerili koncentracije vitamina D. Nosečnicam, ki so imele koncentracijo vitamina D nižjo od 37 nmol/L, so predlagali nadomeščanje vitamina D. Predlagana doza je bila 800 IE, ob koncentracijah pod 12 nmol/L

pa 1.200 IE. Pri drugem obisku v 28. tednu nosečnosti so imele nosečnice, ki so prejemale nadomestke vitamina D, značilno višje koncentracije, povprečna koncentracija je namreč zrasla s 23 nmol/L na 47 nmol/L, prav tako se je zmanjšala prevalenca hudega pomanjkanja vitamina D (172). V angleški prospektivni randomizirani raziskavi so primerjali tri različne režime nadomeščanja vitamina D. 180 nosečnic različnih rasnih pripadnosti so v 27. tednu nosečnosti randomizirali v tri skupine. Prva skupina ni prejela dodatkov vitamina D, v drugi so nosečnice od 27. tedna do poroda dnevno prejemale 800 IE, v tretji skupini pa so prejele enkratno dozo 200.000 IE vitamina D. Koncentracijo vitamina D so merili nosečnicam v 27. tednu in ob terminu ter v popkovnični krvi. Najnižjo povprečno koncentracijo vitamina D, 27 nmol/L, so imele nosečnice, ki niso prejemale nadomestkov vitamina D, najvišjo, 42 nmol/L, pa nosečnice, ki so dnevno prejemale 800 IE. Značilne razlike so ugotovili tudi v popkovnični krvi, kjer so povprečne koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so prejemale dnevne nadomestke, znašale 26 nmol/L, pri tistih, ki nadomestkov niso prejemale, pa 17 nmol/L. Kljub temu pa je zadostno koncentracijo nad 50 nmol/L doseglo le 30 % nosečnic, ki so prejemale dnevne nadomestke 800 IE vitamina D (80). V ameriški prospektivni randomizirani raziskavi so primerjali vpliv nadomeščanja vitamina D v odmerku 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE. Nosečnice so bile v raziskavo vključene pred 16. tednom nosečnosti. Randomizacijo so opravili glede na začetne vrednosti vitamina D. Ženske, ki so imele začetno koncentracijo med 100 nmol/L in 150 nmol/L, so vključili v skupini, ki sta prejemali 4.000 IE ali 2.000 IE dnevno, ženske z začetnimi koncentracijami nad 150 nmol/L pa so bile vključene v skupino, ki je prejela 400 IE dnevno. V sklopu raziskave so opravili še dve meritvi 25(OH)D, in sicer en mesec pred porodom in ob porodu. Najvišji nivo 25(OH)D je bil dosežen v skupini, ki je prejela 4000 IE. Povprečna koncentracija vitamina D en mesec pred porodom je bila v tej skupini 118,5 nmol/L v primerjavi s 105,4 nmol/L v skupini, ki je prejela 2.000 IE, in 79,4 nmol/L v skupini, ki je prejela 400 IE. Zadostne koncentracije vitamina D ob porodu nad 80 nmol/L so ugotovili pri 50 % žensk, ki so prejemale 400 IE, 70,8 % tistih, ki so prejemale 2.000 IE, in pri 82 % nosečnic, ki so prejemale 4.000 IE vitamina D dnevno. Glede na rezultate so zaključili, da nadomeščanje 4.000 IE na dan omogoči najboljši status vitamina D pri materi in novorojenčku. Nadomeščanje v takšnih količinah je povezano tudi z največjo produkcijo 1,25(OH)₂D (41). V angleški raziskavi iz leta 2002 je sodelovalo 80 nosečnic iz ne-evropskih etničnih manjšin, ki so imele pri prvem pregledu v nosečnosti koncentracijo vitamina D nižjo od 20 nmol/L. Pri teh nosečnicah so nadomeščali vitamin D v odmerku 800 IE, ki so ga v 36. tednu povečali na 1.600 IE, če je bila koncentracija vitamina D še vedno nizka. Kljub nadomeščanju visokih odmerkov vitamina D so opazili le majhno povečanje serumskih koncentracij s 14,4 nmol/L na 28,5 nmol/L (79). V nedavni iranski prospektivni randomizirani raziskavi so ugotavljali vpliv dveh različnih režimov nadomeščanja vitamina D na koncentracijo vitamina D pri materi ob terminu. V raziskavo so vključili 500 nosečnic med 12. in 16. tednom nosečnosti, ki so imele ob začetku raziskave koncentracijo vitamina D nižjo od 75 nmol/L. Ena skupina je prejela 400 IE vitamina D dnevno, druga pa 50.000 IE enkrat na dva tedna. V skupini, ki je prejela dnevne nadomestke vitamina D, je bila povprečna koncentracija ob porodu 94,8 nmol/L, v skupini, ki je prejela visok odmerek vitamina D enkrat na 14 dni, pa 68 nmol/L (191).

Rodda s sod. je proučeval vpliv nadomeščanja vitamina D v visokih odmerkih nosečnicam, ki so imele med prvim obiskom v posvetovalnici med 12. in 16. tednom nosečnosti izmerjene nezadostne koncentracije vitamina D. Nosečnice, ki so prejemale 2.000–4.000 IE vitamina D dnevno, so imele ob porodu višjo koncentracijo vitamina D v primerjavi s tistimi, ki nadomestkov niso prejemale (71 nmol/L v primerjavi s 36 nmol/L). Značilno višje koncentracije vitamina D so izmerili tudi pri novorojenčkih (81 nmol/L v primerjavi z 42 nmol/L) (82). V poljski opazovalni raziskavi na 88 nosečnicah med 12. in 35. tednom nosečnosti so ugotavljali ustreznost nadomeščanja vitamina D. 35 % nosečnic je v nosečnosti jemalo nadomestke vitamina D; pri njih so odkrili povprečno koncentracijo vitamina D 82,9 nmol/L, bistveno več kot 53,1 nmol/L pri nosečnicah, ki niso jemale nadomestkov vitamina D. Kljub temu pa je imelo kar 46,2 % nosečnic, ki so jemale nadomestke vitamina D, koncentracije nižje od 75 nmol/L (192).

V preteklosti so bile objavljene tudi številne meta-analize in pregledi literature na temo nadomeščanja vitamina D v nosečnosti. Zadnja meta-analiza sedmih raziskav, ki jo je napravil Palacios s sod., je odkrila statistično višje koncentracije vitamina D pri ženskah, ki so v nosečnosti prejemale nadomestke vitamina D, v primerjavi s tistimi, ki jih niso. Povprečna razlika v koncentracijah vitamina D je bila 54,7 nmol/L (193, 194).

Večina raziskav je torej prišla do podobnih pričakovanih ugotovitev, da nadomeščanje vitamina D v nosečnosti zviša serumsko koncentracijo tega vitamina pri nosečnicah. Raziskave so bile zelo heterogene glede odmerka in trajanja nadomeščanja vitamina D. Nekatere raziskave so pokazale boljši učinek pri nadomeščanju visokih koncentracij vitamina D (41), druge pa visok delež pomanjkanja vitamina D kljub nadomeščanju visokih koncentracij (80). V Sloveniji so na voljo številni prehranski nadomestki za nosečnice, trenutno pa le eden vsebuje tudi 400 IE vitamina D. Smernic za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti še nimamo, tako da je odločitev o jemanju nadomestkov vitamina D prepuščena nosečnicam. Nosečnice, ki so v naši raziskavi jemale prehranski nadomestek z dodanim vitaminom D, so imele značilno višje koncentracije vitamina D. Povezava je bila jasna in močno statistično značilna, čeprav smo informacije pridobili iz anket brez natančnega podatka o trajanju jemanja prehranskih nadomestkov.

5.4.3 Vpliv izpostavljenosti sončni svetlobi in vpliv okoljskih dejavnikov na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah

Ugotovili smo statistično značilne razlike v koncentraciji vitamina D glede na pogostnost sončenja in glede na trajanje ene epizode izpostavljenosti soncu. Statistično značilna razlika v koncentraciji vitamina D se je pokazala tudi med posameznimi letnimi časi. Prav tako smo v analizi ugotovili pozitivno korelacijo koncentracij vitamina D in števila sončnih ur 30 dni pred porodom ter povprečne temperature 30 dni pred porodom.

Sončna svetloba je glavni vir vitamina D (152, 195). Na tvorbo vitamina D v koži vplivajo številni dejavniki, kot so zadrževanje v notranjosti, pokritost telesa z oblačili, izogibanje sončni svetlobi z daljšim bivanjem v senci in uporabo zaščitne kreme, onesnaženje zraka s povejšano koncentracijo ozona, ki absorbira UVB žarke, in izpostavljenost sončni svetlobi preko stekla (195). Primerno nanešena zaščitna krema s faktorjem 30 zmanjša kožno tvorbo vitamina D za 95–99 %, koža temnopoltih ljudi pa je za 90 % manj učinkovita pri tvorbi vitamina D v primerjavi z belopoltimi (196). Pogostnost pomanjkanja vitamina D se poveča pozimi in zgodaj spomladi in pade poleti (195). Na zmanjšano tvorbo vitamina D vpliva tudi življenje v krajih z visoko geografsko širino in zadrževanje zunaj izven časa največjega UV sevanja med deseto uro zjutraj in tretjo uro popoldne (195).

Vpliv letnega časa in izpostavljenosti sončni svetlobi na koncentracijo vitamina D v nosečnosti so proučevali že drugi avtorji. V že omenjeni kitajski raziskavi na 125 zdravih prvorodkah med 15. in 20. tednom nosečnosti so pri nosečnicah z izmerjeno koncentracijo vitamina D pod 25 nmol/L izračunali povprečno trajanje izpostavljenosti sončni svetlobi 0,76 ure dnevno, pri tistih s koncentracijo nad 25 nmol/L pa 1,08 ure dnevno. Opazna je bila močno pozitivna korelacija med koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in dnevnim časom izpostavitve sončni svetlobi v urah (145). V drugi kitajski raziskavi so Xiao in sod. ugotovili močno pozitivno korelacijo med koncentracijo vitamina D in povprečnimi mesečnimi temperaturami. Zaključili so, da se vpliv temperature na koncentracijo vitamina D kaže preko izpostavljenosti UV svetlobi. Prav tako so v tej raziskavi opazili značilne razlike v koncentraciji vitamina D glede na letni čas, pri čemer so najvišjo povprečno koncentracijo 44,0 nmol/L zabeležili poleti, najnižjo, 28,2 nmol/L, pa pozimi (76). V nedavni švedski longitudinalni raziskavi na 184 nosečnicah so koncentracijo vitamina D merili petkrat, in sicer v 12., 21. in 35. tednu nosečnosti in v 12. in 29. tednu po porodu. Ugotovili so statistično značilno razliko med izmerjenimi vrednostmi pozimi in poleti (197). Statistično pomembna sezonska nihanja v koncentracijah vitamina D so odkrili tudi v drugi švedski raziskavi na 95 nosečnicah. V zimskih mesecih so ugotovili 85 % pogostnost pomanjkanja vitamina D (198). Večje tveganje za pomanjkanje vitamina D pozimi v primerjavi z drugimi letnimi časi je ugotovil tudi Vandevijvere s sod. (146). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi ameriški raziskovalci, ki so spremljali sezonske variacije vitamina D na treh kohortah skupno 2583 belopoltih in temnopoltih nosečnic pred 29. tednom nosečnosti. Ugotovili so najnižje koncentracije vitamina D v zimskih in najvišje v poletnih mesecih. Razlika med povprečnimi zimskimi in poletnimi koncentracijami vitamina D je bila pri temnopoltih 14,5 nmol/L, pri belopoltih pa 18,5 nmol/L (181).

V naši raziskavi nismo pridobili natančnejših informacij glede načina življenja v nosečnosti, npr. glede uporabe zaščitne kreme za sončenje in aktivnosti na prostem. Z vprašanjem o sončenju smo nosečnice spraševali o namenski izpostavljenosti soncu, ki se je v skladu z zgoraj navedenimi raziskavami izkazala kot statistično pomemben vpliv na koncentracijo vitamina D. Pomanjkljivosti anketnega vprašalnika in subjektivnega zbiranja podatkov smo želeli zmanjšati z natančno analizo vpliva povprečne temperature in trajanja sončnega

obsevanja 30 dni pred porodom za vsako nosečnico posebej. Ugotovili smo močno pozitivno korelacijo med omenjenima meteorološkima parametroma in koncentracijo vitamina D ob porodu.

V literaturi nismo našli raziskav, ki bi ugotavljale vpliv povprečne temperature mesec dni pred porodom na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah. V edini podobni raziskavi so Sayers in sodelavci želeli ugotoviti, če lahko iz merjenih meteoroloških podatkov (v njihovi raziskavi število ur sončne svetlobe) predvidijo okoljsko izpostavljenost UVB žarkom, ki so glavni vir vitamina D. V raziskavo je bilo vključenih 355 nosečnic iz regije Avon v jugozahodni Angliji. Kot mero za izpostavljenost UV svetlobi so uporabili okoljsko eritemsko ultravijolično svetlobo (eUV). eUV meri valovno dolžino glede na škodljive učinke (eritem) in pove, kako dolgo lahko traja varna izpostavljenost sončni svetlobi. Večina eUV je sestavljena iz kratkovalovnih UVB valov, zato se lahko ta merjeni parameter uporabi pri predvidevanju izpostavljenosti UVB žarkom. V regiji Avon v času raziskave niso izvajali meritev eUV, zato so s pomočjo linearne regresije opisali povezavo med merjenim eUV in skupnim številom ur sončne svetlobe v sosednji regiji Oxford ter ustvarili napovedni model, s katerim so predvideli eUV v regiji Avon. Ugotovili so zelo močno korelacijo med predvidenim eUV v zadnjem trimestru nosečnosti in koncentracijami vitamina D pri nosečnicah (199).

Kot potrjuje tudi naša raziskava, so nam meteorološke meritve kljub pomanjkanju podatkov o načinu življenja (zunanje aktivnosti, uporaba kreme za sončenje, podaljšano bivanje v zaprtih prostorih) lahko v pomoč pri predvidevanju okoljskega vpliva na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah in s tem pri določanju najbolj tveganih obdobja za pomanjkanje vitamina D.

5.4.4 Analiza medsebojnega vpliva posameznih dejavnikov

V multivariatni analizi sta med vsemi dejavniki statistično značilnost ohranila trajanje ene epizode sončenja in jemanje prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D. Uporaba multivitaminov z vitaminom D je v multivariatni analizi pričakovano ostala pomembna tudi v drugih že omenjenih raziskavah (144, 146, 197). Yu s sod. je v multivariatni analizi prav tako opisal, da je uporaba multivitaminov pomemben dejavnik za koncentracijo vitamina D v popkovični krvi (80). Okoljska parametra trajanje sončnega obsevanja in povprečna temperatura zraka 30 dni pred porodom v naši multivariatni analizi nista ohranila statistično značilne povezave s koncentracijami vitamina D, čeprav je povprečna temperatura zraka skoraj dosegla statistično značilno vrednost ($p = 0,064$) in bi jo morda pri večjem vzorcu tudi dosegla. Podobno lahko domnevamo za povezavo med letnim časom in koncentracijami vitamina D pri nosečnicah ($p = 0,085$ v multivariatni analizi). Song in sod. so v svoji raziskavi v multivariatni analizi največji vpliv na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah poleg uporabe multivitaminov pripisali prav dnevni izpostavljenosti soncu (145). Kljub temu pa dnevno trajanje sončne svetlobe najbrž ni najboljša nadomestna mera za ugotavljanje izpostavljenosti kože soncu, kar je pogoj za

nastajanje vitamina D, saj je slednja odvisna tudi od pokritosti kože z obleko in zadrževanja v zaprtih prostorih. To pa je verjetno bolj odvisno od temperature zraka in letnega časa. Zanimivo je, da se je v naši raziskavi kot mera, ki je najbolje odražala izpostavljenost kože soncu in posledično koncentracije vitamina D, pokazalo subjektivno poročano trajanje ene epizode sončenja v nosečnosti.

Rezultati multivariatne analize dodatno poudarjajo pomen nadomeščanja vitamina D v nosečnosti, medtem ko sončenja v nosečnosti z namenom višanja koncentracij vitamina D iz drugih razlogov ni mogoče priporočati.

5.5 Vplivi koncentracije vitamina D na pojav zapletov v nosečnosti in na zdravstveno stanje novorojenčka

5.5.1 Vpliv koncentracije vitamina D na pojav bolezni in zapletov v nosečnosti

V raziskavi smo od novonastalih bolezni v nosečnosti natančneje analizirali pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni in nosečnostne hipertenzije ter okužb. Koncentracija vitamina D pri našem vzorcu nosečnic ni vplivala na pojavnost nosečnostne sladkorne bolezni, urejene z dieto ali z inzulinom, povišanega krvnega tlaka, preeklampsije ali okužb v nosečnosti. Z analizo smo ugotovili, da so imele ženske, ki so rodile prezgodaj, statistično značilno nižjo koncentracijo vitamina D v primerjavi s tistimi, ki so rodile v terminu. Koncentracija vitamina D ni vplivala na pojavnost zastoja plodove rasti v maternici, ploda, velikega za nosečnostno starost, medenične vstave, oligohidramnija ali polihidramnija. Ugotovili smo statistično značilno nižje koncentracije vitamina D pri ženskah, ki so rodile s carskim rezom.

5.5.1.1 Nosečnostna sladkorna bolezen

V preteklosti so bile napravljene številne raziskave, ki so proučevale morebitno povezavo med pomanjkanjem vitamina D in pojavnostjo nosečnostne sladkorne bolezni. Meta-analiza sedmih opazovalnih raziskav iz leta 2012 je poročala o pomembno nižji serumski koncentraciji 25(OH)D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) v primerjavi z nosečnicami z normalno glukozno toleranco (50). Prospektivna kitajska raziskava na 57 bolnicah z NSB in 114 zdravih nosečnicah je razkrila povprečno 20 % nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so razvile NSB (51). Vzorec krvi za določitev vitamina D so odvzeli okoli 16. tedna. Nosečnice s koncentracijo 25(OH)D pod 50 nmol/L so imele 3,7-krat večje tveganje za razvoj NSB v primerjavi z nosečnicami s koncentracijami nad 75 nmol/L (51). Maghbooli in sod. so v svoji raziskavi na 741 nosečnicah poročali o značilno višji pojavnosti koncentracij vitamina D pod 12,5 nmol/L pri nosečnicah z NSB v primerjavi z zdravimi nosečnicami (200). Lacroix s sod. je v svoji raziskavi na 655 nosečnicah iskal povezavo med koncentracijo vitamina D v prvem trimestru in razvojem NSB. Ugotovili so, da

so nižje koncentracije vitamina D povezane s povišanim tveganjem za razvoj NSB (201). Cho s sod. je napravil raziskavo na 60 nosečnicah, od katerih jih je 20 imelo NSB. Pomanjkanje vitamina D s koncentracijami pod 50 nmol/L je imelo 80 % žensk z NSB in 27,5 % zdravih nosečnic. Povprečne koncentracije vitamina D pri nosečnicah s sladkorno boleznijo so bile značilno nižje (202). O nižjih koncentracijah vitamina D pri nosečnicah z NSB je poročala tudi kitajska raziskava, ki je navajala 1,8-krat povečano tveganje za NSB pri nosečnicah s hudim pomanjkanjem vitamina D (203).

Do drugačnih zaključkov pa so prišli Whitelaw in sod. na raziskavi 1.467 nosečnic v 26. tednu nosečnosti. Nosečnicam so izmerili koncentracijo vitamina D v času izvajanja testa na glukozno toleranco in ugotovili blago obratno povezavo med vitaminom D in vrednostjo glukoze na tešče, niso pa ugotovili povezave med vitaminom D in vrednostjo glukoze po obremenitvi s 75 g glukoze. Zaključili so, da vitamin D nima pomembne povezave z glukozno toleranco v nosečnosti (204). Do podobnih zaključkov je prišel Farrant s sod. na raziskavi 559 nosečnic, ki so jim v 30. tednu nosečnosti merili koncentracije vitamina D in določili glukozno toleranco. Nivoji vitamina D se niso razlikovali pri nosečnicah z ali brez NSB (175). Na to temo so bile narejene tudi številne meta-analize, ki so vse poročale o značilno nižjih koncentracijah vitamina D pri nosečnicah z NSB (50, 205–207). Na voljo so tudi podatki iz večjih opazovalnih raziskav. Zhou in sod. na raziskavi 1.953 nosečnic niso ugotovili povezave med koncentracijo vitamina D med 16. in 20. tednom nosečnosti in NSB (208). V še eni veliki prospektivni raziskavi avstralski raziskovalci niso odkrili različne pogostnosti NSB pri nosečnicah s pomanjkanjem vitamina D v primerjavi z nosečnicami, ki so imele zadostne koncentracije (209).

Različne raziskovalne skupine so se ukvarjale tudi z vplivom nadomeščanja vitamina D na pojavnost NSB. Yap s sod. je v svoji prospektivni randomizirani raziskavi ugotavljal vpliv različnih odmerkov nadomestnega vitamina D na pojavnost motene tolerance za glukozo. 179 nosečnic, ki so imele pred 20. tednom nosečnosti izmerjeno vrednost vitamina D pod 80 nmol/L, so randomizirali v dve skupini. 89 nosečnic je prejelo 5.000 IE dnevno, 90 pa 400 IE dnevno. Primarni izid raziskave je bila toleranca na glukozo med 26. in 28. tednom. NSB je razvilo 8 % žensk v skupini z visokimi odmerki vitamina D in 13 % v skupini z nizkimi odmerki. Zaključili so, da nadomeščanje vitamina D z visokimi odmerki v primerjavi s priporočenimi 400 IE ne zniža tveganja za NSB (210). Wagner in sod. so v kombinirani analizi dveh prospektivnih randomiziranih raziskav primerjali različne odmerke nadomeščanja vitamina D v nosečnosti, in sicer 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE. Nosečnice so bile v raziskavo vključene pred 16. tednom nosečnosti, med posameznimi skupinami pa niso opazili statističnih razlik v pojavnosti NSB (211).

Podatki iz literature so torej mešani, na podlagi trenutno dostopnih podatkov pa nadomeščanje vitamina D v nosečnosti ne vpliva na bistveno zmanjšanje pojavnosti NSB (212). V naši raziskavi se koncentracije vitamina D pri zdravih nosečnicah in nosečnicah z NSB niso

pomembno razlikovale, kar pa bi lahko bila tudi posledica relativno majhnega vzorca in nizkega odstotka nosečnic z NSB.

5.5.1.2 Nosečnostna hipertenzija in preeklampsija

Tudi raziskav vpliva vitamina D na pojav preeklampsije in nosečnostne hipertenzije je veliko. Baker s sod. je opravil raziskavo na 241 nosečnicah (43 primerov in 198 kontrol), kjer so proučevali vpliv pomanjkanja vitamina D med 15. in 20. tednom nosečnosti na razvoj hude preeklampsije (48). Hudo preeklampsijo so definirali kot krvni tlak, višji od 160/110 mm Hg, izmerjen dvakrat v razmiku šestih ur, in proteinurijo (1+ ali več od 300 mg v 24-urnem urinu) ali pa 5 g proteinov v 24-urnem urinu ob dvakrat izmerjenem tlaku nad 140/90 mm Hg v razmiku šestih ur. Kot kontrolno skupino so uporabili ženske, ki so rodile v terminu. Ugotovili so obratno povezavo med koncentracijo vitamina D v drugem trimesečju in tveganjem za hudo preeklampsijo. Pri nosečnicah, ki so razvile hudo preeklampsijo, je bila v primerjavi z ženskami, ki so rodile v terminu, mediana vrednost serumske koncentracije vitamina D 23 % nižja, večji je bil tudi delež pomanjkanja vitamina D (koncentracija pod 50 nmol/L) (48). Do podobnih ugotovitev je prišel Bodnar s sodelavci v raziskavi, ki je vključevala 274 nosečnic, med katerimi je bilo 55 bolnic s preeklampsijo. Vitamin D so določili pred 16. tednom nosečnosti. Povprečna koncentracija vitamina D pri ženskah, ki so razvile preeklampsijo, je bila 45,4 nmol/L, v kontrolni skupini pa 53,1 nmol/L, razlika je bila statistično značilna (49). Tudi raziskovalci v že omenjeni kanadski raziskavi so med 24. in 26. tednom nosečnosti ugotovili značilno nižje koncentracije vitamina D (48,9 nmol/L) pri nosečnicah, pri katerih se je kasneje razvila preeklampsija, v primerjavi s tistimi, ki niso razvile preeklampsije (57,0 nmol/L) (205). Xu in sod. so primerjali nivoje vitamina D pri 100 nosečnicah s preeklampsijo in 100 normotenzivnih nosečnicah. Ugotovili so značilno nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah s preeklampsijo (213). Tudi Abedi s sod. je v iranski raziskavi ugotovil nižje koncentracije vitamina D v zadnjem trimesestru pri nosečnicah s preeklampsijo v primerjavi z normotenzivnimi nosečnicami (214).

Po drugi strani obstaja veliko raziskav, ki niso ugotovile različnih koncentracij vitamina D pri nosečnicah s preeklampsijo in normotenzivnih nosečnicah. Shand s sod. je v svoji prospektivni kohortni raziskavi na 221 nosečnicah meril koncentracije vitamina D med 15. in 20. tednom in ugotavljal pomen koncentracij vitamina D pri nastanku preeklampsije. Nosečnice je razdelil v tri skupine glede na koncentracijo vitamina D, pri čemer je kot meje med skupinami upošteval koncentracije 37,5 nmol/L, 50 nmol/L in 75 nmol/L. Med posameznimi skupinami ni ugotovil razlik v pojavnosti preeklampsije (177). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi raziskovalci v španski raziskavi na 466 nosečnicah, ki niso odkrili vpliva statusa vitamina D v prvem trimesestru na pojavnost preeklampsije (215). Američani so 98 otročnicam merili koncentracije vitamina D prvi dan po porodu, pri čemer jih je imelo 44 v nosečnosti preeklampsijo, 54 pa je bilo normotenzivnih. Med skupinama niso ugotovili značilnih razlik v koncentraciji vitamina D (216). V angleški raziskavi so merili koncentracijo

vitamina D med 11. in 13. tednom nosečnosti pri 90 nosečnicah, ki so nato razvile preeklampsijo, in vrednosti primerjali s kontrolno skupino 1.000 nosečnic, pri čemer niso ugotovili značilne razlike v koncentracijah vitamina D (217).

Edina raziskava, ki je ločeno obravnavala nosečnostno hipertenzijo in preeklampsijo, je bila velika ameriška prospektivna kohortna raziskava na 1.591 nosečnicah (218). Vzorce za določitev koncentracije vitamina D so nosečnicam odvzeli med 16. in 36. tednom. 6,9 % nosečnic je imelo nosečnostno hipertenzijo, 3,5 % pa preeklampsijo. Nosečnice so razdelili v skupine glede na koncentracije vitamina D, meje med skupinami so bile koncentracije 25 nmol/L, 50 nmol/L in 75 nmol/L. Med skupinami niso ugotovili razlik v pojavnosti preeklampsije, so pa v nasprotju s pričakovanji ugotovili za 33 % višje tveganje za nosečnostno hipertenzijo za vsakih dodatnih 25 nmol/L vitamina D. Kot možen vzrok so predvidevali, da začnejo nosečnice, pri katerih ugotovijo nosečnostno hipertenzijo, bolj zavzeto jemati nadomestke vitamina D, česar pa njihova analiza ni potrdila, saj so ugotovili občutnejše povečanje vnosa vitamina D pri normotenzivnih nosečnicah v primerjavi s hipertenzivnimi (218).

Tudi izsledki različnih meta-analiz se razlikujejo. Harvey s sod. v meta-analizi štirih raziskav ni odkril nižjega tveganja za preeklampsijo pri višjih koncentracijah vitamina D (219), kanadski raziskovalci pa so v analizi 31 raziskav ugotovili višje tveganje za preeklampsijo le v raziskavah, kjer je bila koncentracija vitamina D določena pred 16. tednom nosečnosti in je bilo pomanjkanje vitamina D definirano s koncentracijami pod 75 nmol/L (220). Wei s sod. je v analizi 24 raziskav ugotovil višje tveganje za preeklampsijo pri nosečnicah s koncentracijami vitamina D pod 50 nmol/L (205).

V že omenjeni intervencijski raziskavi Wagnerja in sod., ki so primerjali nadomeščanje vitamina D v nosečnosti v odmerkih 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE, se je pokazal trend nižanja pojavnosti hipertenzivnih motenj v nosečnosti pri višjem odmerku vitamina D, vendar razlika ni bila statistično značilna (211).

V naši raziskavi je imelo nosečnostno hipertenzijo brez proteinurije 22 nosečnic (5,5 %), preeklampsijo pa 4 (1,0 %) nosečnice. Med skupinami z nosečnostno hipertenzijo, preeklampsijo in normotenzivnimi nosečnicami nismo opazili razlik v koncentraciji vitamina D, kar je lahko tudi posledica majhnega vzorca oz. prenizkega števila nosečnic s temi boleznimi.

5.5.1.3 Okužbe

V literaturi se je največ dosedanjih raziskav ukvarjalo z vplivom koncentracije vitamina D na pojav bakterijske vaginoze pri nosečnicah. Bodnar in sod. so na vzorcu 469 nosečnic primerjali koncentracije vitamina D pri nosečnicah z bakterijsko vaginozo in tistih z normalno

nožnično floro. Vzorce vitamina D so odvzeli pred 16. tednom nosečnosti, v času odvzema krvi so odvzeli tudi bris nožnice. Bakterijska vaginoza je bila v njihovi raziskavi prisotna pri 41 % nosečnic. Ženske z bakterijsko vaginozo so imele značilno nižje koncentracije vitamina D. Bakterijska vaginoza je bila prisotna pri 23 % nosečnic s koncentracijami vitamina D nad 80 nmol/L in pri 57 % tistih s koncentracijami pod 20 nmol/L (221). V še eni ameriški raziskavi na 160 nosečnicah so prav tako ugotovili značilno nižje koncentracije vitamina D ob porodu pri nosečnicah z bakterijsko vaginozo med nosečnostjo (222). Vpliv nadomeščanja vitamina D v nosečnosti na pojavnost bakterijske vaginoze še ni bil raziskan v intervencijskih raziskavah, glede na dostopne podatke zato nadomeščanje vitamina D z namenom preprečevanja bakterijske vaginoze v nosečnosti ni upravičeno (219).

V naši raziskavi nismo ugotovili vpliva koncentracije vitamina D na pojavnost okužb v nosečnosti. Natančnejša analiza vnetij nožnice ni bila mogoča, ker smo podatke o vnetjih nožnice pridobili iz materinskih knjižic, kamor so podatki lahko vpisani tudi anamnestično. V večini primerov vnetij nožnice nismo imeli izoliranega povzročitelja, kar potrjuje dejstvo, da se diagnoza največkrat postavi klinično. 16 nosečnic v naši raziskavi je imelo okužbo sečil, 3 nosečnice pa okužbo dihal. Te številke so premajhne, da bi lahko ugotovili vpliv koncentracije vitamina D na pojavnost teh zapletov.

5.5.1.4 Carski rez

V naši raziskavi smo ugotovili značilno nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, pri katerih se je nosečnost zaključila z elektivnim ali urgentnim carskim rezom. Tuje raziskave na to temo se v svojih sklepih zelo razlikujejo.

Do našim podobnih ugotovitev so prišli Merewood in sod. v raziskavi na 253 nosečnic, ki so jim ob porodu določili koncentracijo vitamina D. V tej skupini nosečnic jih je imelo 17 % prvič carski rez. Ugotovili so značilno višje tveganje za prvi carski rez pri nosečnicah s hudim pomanjkanjem vitamina D, ki so ga definirali s koncentracijami pod 37,5 nmol/L (223). Tudi Scholl in sod. so v raziskavi 1153 nosečnic ugotovili višje tveganje za carski rez pri nosečnicah, ki so imele med 8. in 18. tednom koncentracije vitamina D nižje od 30 nmol/L. Poleg tega so pri teh nosečnicah ugotovili več kot dvakrat povišano tveganje za carski rez zaradi prolongiranega poroda (224). Po drugi strani raziskovalci v že omenjenih kitajskih in evropskih raziskavah niso ugotovili povezave med koncentracijo vitamina D v prvem trimestrju nosečnosti in tveganjem za carski rez (208, 215). Savvidou in sod. so natančneje analizirali indikacije za carski rez in ločeno analizirali urgentni in elektivni carski rez. 995 nosečnicam so merili koncentracijo vitamina D med 11. in 13. tednom. Pri nosečnicah, ki so rodile vaginalno, imele elektivni ali urgentni carski rez so bile koncentracije vitamina D podobne. Prav tako so bile podobne koncentracije vitamina D v primeru ogroženega ploda med porodom in v primeru podaljšanega poroda (225).

5.5.1.5 Prezgodnji porod

Ugotovili smo značilno nižjo koncentracijo vitamina D pri nosečnicah, ki so rodile pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti v primerjavi z nosečnicami, ki so rodile v terminu.

V številnih že omenjenih raziskavah povezave med maternalnim vitaminom D in povečanim tveganjem za prezgodnji porod (definiran kot porod pred dopolnjenim 37. tednom) niso potrdili (177, 189, 209, 215, 222). Baker in sod. so znotraj skupine 4.225 nosečnic primerjali nivoje vitamina D v 13. tednu nosečnosti pri 120 ženskah, ki so rodile v terminu, in 40 ženskah, ki so rodile med 23. in 35. tednom. 35. teden nosečnosti so postavili kot zgornjo mejo, da bi se izognili vključitvi nosečnic, ki so imele napačno izračunan termin poroda. Med skupinama niso našli razlik v pogostnosti pomanjkanja vitamina D (226). Po drugi strani so Bodnar in sod. pri nosečnostih z dvojčki poročali o statistično značilni razliki v koncentraciji vitamina D med 24. in 28. tednom nosečnosti pri nosečnicah, ki so rodile pred oz. po 35. tednu nosečnosti. Porod pred 35. tednom so zabeležili pri 49,4 % nosečnic s koncentracijami vitamina D pod 75 nmol/L in pri 26,2 % tistih s koncentracijami nad 75 nmol/L (227). Še ena ameriška raziskava je poročala o povečanem tveganju za porod pred 35. tednom pri nižjih koncentracijah vitamina D v 26. tednu, vendar le pri materah drugih rasnih pripadnosti (228). Nasprotno pa je kitajska raziskovalna skupina navedla celo povečano tveganje za prezgodnji porod pri višjih koncentracijah vitamina D med 16. in 20. tednom nosečnosti (208).

Dve raziskavi, ki sta ugotovili povišano tveganje za prezgodnji porod pri nižjih koncentracijah vitamina D (227, 228), sta torej mejo za prezgodnji porod postavili pri 35. tednu nosečnosti, raziskave, ki te povezave niso ugotovile (177, 189, 209, 215, 222), pa pri 37. tednu, kar bi lahko bilo odločilnega pomena. Kljub temu pa Schneuer s sod. na raziskavi več kot 5000 nosečnic ni ugotovil povezave med koncentracijami vitamina D med 10. in 14. tednom in tveganjem za prezgodnji porod pred 34. tednom nosečnosti (209).

V dveh že omenjenih intervencijskih raziskavah nadomeščanje visokih odmerkov vitamina D med nosečnostjo ni zmanjšalo verjetnosti za prezgodnji porod (210, 211).

Poleg relativno majhnega vzorca je pomembna omejitev naše raziskave dejstvo, da nismo analizirali natančnega razloga prezgodnjega poroda oz. nismo ugotovili, kolikšen delež nosečnic je bil pred porodom daljši čas hospitaliziran na oddelku zaradi grozečega prezgodnjega poroda. Te nosečnice so bile manj izpostavljene soncu, kar bi lahko bil razlog za nižjo koncentracijo vitamina D.

5.5.1.6 Ostali zapleti

V literaturi smo našli zelo malo raziskav, ki so se specifično ukvarjale z vplivom koncentracije vitamina D na količino plodovnice, medtem ko so zastoj plodove rasti v

maternici raziskovalci večinoma ugotavljali posredno z analizo otrok, majhnih za nosečnostno starost ob porodu. Zhou in sod. niso odkrili povezave med koncentracijo vitamina D med 16. in 20. tednom in zapleti v nosečnosti, kot so oligohidramnij, polihidramnij in zastoj rasti v maternici (208). Conde-Agudelo in sod. so v meta-analizi 53 raziskav zaključili, da ima koncentracija vitamina D nizko napovedno vrednost pri napovedovanju zastoja rasti ploda v maternici (229).

5.5.2 Vpliv koncentracije vitamina D pri nosečnici na zdravstveno stanje novorojenčka

S statistično analizo nismo ugotovili korelacije med vitaminom D v popkovnični krvi in porodno težo, dolžino in obsegom glavice. Koncentracija vitamina D pri materi na našem vzorcu ni vplivala na rast ploda, pojavnost zlatenice, okužb, zlomov kosti, anomalij in displazije kolkov pri novorojenčkih.

5.5.2.1 Porodna teža, dolžina in obseg glavice

Meta-analiza šestih opazovalnih raziskav je opisala značilno nižjo porodno težo pri novorojenčkih, katerih matere so imele v nosečnosti izmerjeno koncentracijo vitamina D nižjo od 37,5 nmol/L. Vpliva na dolžino ob rojstvu in na obseg glavice niso ugotovili (220). Harvey s sod. v veliki meta-analizi opazovalnih in intervencijskih raziskav ni ugotovil značilnih razlik v porodni teži ali obsegu glavice glede na koncentracijo vitamina D v nosečnosti. Le dve izmed 12 raziskav pa sta pokazali pozitivno povezavo med vitaminom D v nosečnosti in večjo porodno dolžino (219).

V ameriški intervencijski raziskavi, v kateri so Dawodu in sod. primerjali različne odmerke nadomestnega vitamina D, raziskovalci ob terminu niso ugotovili razlik med skupinami v porodni teži, dolžini in obsegu glavice novorojenčkov (81). Roth in sod. so v raziskavi na vzorcu 160 nosečnic, vključenih med 26. in 29. tednom, primerjali nadomeščanje 25.000 IE vitamina D tedensko ali placebo. Čeprav so v skupini, ki je prejemale vitamin D, ugotovili značilno višje koncentracije vitamina D, med obema skupinama ni bilo razlik v povprečnem obsegu glavice, dolžini in porodni teži (230). Iranska raziskovalna skupina je primerjala dva režima kombiniranega nadomeščanja kalcija in vitamina D. 130 nosečnic so randomizirali v dve skupini, vse so prejemale 200 mg kalcija in 400 IE vitamina D dnevno, v intervencijski skupini pa so dodali še 50.000 IE vitamina D vsak teden. Pri tej skupini so zabeležili značilno višje vrednosti porodne teže, dolžine in obsega glavice (231).

Zaradi heterogenosti in različnih izsledkov raziskav na podlagi obstoječe literature torej ni mogoče potrditi vpliva maternalnega vitamina D ali nadomeščanja vitamina D na porodno težo, dolžino in obseg glavice pri novorojenčkih. V naši raziskavi prav tako nismo ugotovili povezave med vitaminom D pri materi in omenjenimi meritvami.

5.5.2.2 Rast ploda in novorojenčka

Ameriška raziskava na 1.067 belopolnih in 236 temnopolnih nosečnicah je predlagala koncentracijo vitamina D pod 25 nmol/L v drugem trimestru kot mejo, pod katero se zviša tveganje za porod otroka, prelahkega za nosečnostno starost (54). Nizozemski raziskovalci so na skupini 3.730 nosečnic ugotovili 9,2 % pogostnost rojstev otrok, prelahkih za nosečnostno starost. Nosečnice, ki so imele v prvem trimestru koncentracijo vitamina D nižjo od 30 nmol/L, so imele značilno večje tveganje za porod otroka, prelahkega za nosečnostno starost, v primerjavi z nosečnicami s koncentracijami nad 50 nmol/L (55). Podobne rezultate so prikazali tudi avstralski raziskovalci, ki so ugotovili višje tveganje za nizko porodno težo pri nosečnicah s koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/L (56). Ameriški raziskovalci pa so ugotovili najnižje tveganje za porod otroka, prelahkega za nosečnostno starost, v območju koncentracij vitamina D med 60 in 80 nmol/L. Povezava med koncentracijo vitamina D in tveganjem za rojstvo otroka, majhnega za nosečnostno starost, je bila v obliki črke U (57). Medtem pa je Mehta s sodelavci poročal, da koncentracija vitamina D pod 80 nmol/L ni povezana s povečanim tveganjem za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, nizko porodno težo in prezgodnji porod (58). Turški raziskovalci so v raziskavi 100 nosečnic odkrili 30 % pogostnost otrok, prelahkih za nosečnostno starost, pri njihovih materah pa niso odkrili značilnih odstopanj v koncentraciji vitamina D (232). V dveh že omenjenih opazovalnih raziskavah prav tako niso ugotovili povezave med maternalnim vitaminom D in rojstvom otrok, prelahkih za nosečnostno starost (177, 215).

Tudi v britanski prospektivni randomizirani raziskavi, v kateri so primerjali različne režime nadomeščanja vitamina D med tremi skupinami, niso ugotovili razlike v pogostnosti otrok, prelahkih za nosečnostno starost (80). V starejši prospektivni randomizirani raziskavi, ki so jo izvedli Brooke in sod. na azijski populaciji žensk v Angliji, so primerjali nadomeščanje vitamina D v dnevni odmerku 1.000 IE v zadnjem trimestru nosečnosti ali placebo. Med skupinama niso ugotovili razlik v pogostnosti otrok, prelahkih za nosečnostno starost (233). V obeh raziskavah so sicer opazili trend višje pojavnosti plodov, prelahkih za nosečnostno starost, pri materah, ki niso prejemale nadomestkov vitamina D, vendar pa razlika ni bila statistično značilna (80, 233).

Nekatere raziskave so se ukvarjale tudi s povezavo maternalnega vitamina D in pojavnostjo plodov, prevelikih za nosečnostno starost. V že omenjeni turški raziskavi niso ugotovili odstopanj v koncentraciji vitamina D pri materah otrok, prevelikih za nosečnostno starost (232). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Savvidou in sod., ki so primerjali koncentracije vitamina D med 11. in 14. tednom v štirih skupinah. V prvi skupini je bilo 50 nosečnic, ki so imele predhodno znano sladkorno bolezen tipa 2, v drugi skupini 100 nosečnic, ki so kasneje razvile nosečnostno sladkorno bolezen, v tretji skupini 50 nosečnic, ki niso imele sladkorne bolezni, so pa rodile otroka, prevelikega za nosečnostno starost, v kontrolni skupini pa 1000 nosečnic, ki niso imele sladkorne bolezni in so rodile otroka, primernega za nosečnostno

starost. Med skupinami niso ugotovili razlik v koncentraciji vitamina D pri materah v prvem trimestru nosečnosti (234).

Glede na obstoječe raziskave ni dovolj dokazov, da nadomeščanje vitamina D v nosečnosti zmanjša pojavnost rojstev otrok, premajhnih ali prevelikih za nosečnostno starost (219). Tudi v naši raziskavi takšne povezave nismo ugotovili.

5.5.2.3 Zlatenica pri novorojenčku

V literaturi nismo našli raziskav, ki bi ugotovljale vpliv koncentracije vitamina D pri materi in v popkovnični krvi na pojav zlatenice pri novorojenčku. Starejša raziskava je poročala, da 48-urna fototerapija ne zviša bistveno koncentracije vitamina D pri novorojenčku (235). Naša raziskava ni prikazala povezave med vitaminom D pri materi in novorojenčku ter pojavom zlatenice pri novorojenčku.

5.5.2.4 Zlomi kosti pri novorojenčku

Dokazi glede vpliva statusa vitamina D pri materi na razvoj skeleta pri plodu se zelo razlikujejo (34). Mahon in sod. so na 424 nosečnicah proučevali vpliv materinega vitamina D na rast stegenice pri plodu (46). V 19. in 34. tednu nosečnosti so opravili 3D-ultrazvok plodove stegenice z meritvami dolžine in preseka distalne metafize stegenice. Izračunali so tudi razmerje med presekom distalne metafize in dolžino stegenice. V 34. tednu so določili koncentracijo vitamina D v materini krvi. Nižje koncentracije vitamina D so bile povezane z višjim razmerjem med presekom in dolžino in večjim presekom distalne stegenice, ne pa tudi s samo dolžino stegenice (46).

Intervencijska raziskava, ki so jo opravili Congdon in sod., je primerjala nadomeščanje 1000 IE vitamina D in kalcija v zadnjem trimestru nosečnosti in skupino brez nadomeščanja. Peti dan po porodu so merili vsebnost mineralov v otrokovi podlakti, med skupinama pa niso ugotovili značilnih razlik (236). Harvey s sod. je v že omenjenem pregledu literature analiziral 8 opazovalnih in eno intervencijsko raziskavo. Pet izmed osmih raziskav je navedlo pozitivno povezavo med maternalnim vitaminom D in kostnimi izidi, kot so vsebnost mineralov v kosteh ter mineralna kostna gostota celotnega telesa in ledvene hrbtenice. Kljub temu so zaključili, da na podlagi obstoječih raziskav ne obstaja dovolj dokazov, da nadomeščanje vitamina D vpliva na razvoj kosti pri otroku (219). Letos je ista raziskovalna skupina objavila veliko prospektivno randomizirano dvojno slepo raziskavo na 1134 nosečnicah, ki so jih v raziskavo vključili med 10. in 17. tednom nosečnosti. Ena skupina je dnevno prejela 1000 IE vitamina D, druga pa placebo. Znotraj dveh tednov so določili vsebnost mineralov celotnega telesa s kostno denzitometrijo. Med obema skupinama niso ugotovili razlike v vsebnosti mineralov v telesu (237).

Glede na večino raziskav na ljudeh in živalih je bolj verjetno, da ima pomanjkanje vitamina D pri nosečnicah malo vpliva na razvoj plodovega skeleta in da vitamin D ne vpliva na mineralizacijo skeleta (47). Raziskav, ki bi ugotovljale povezavo med maternalnim vitaminom D in neonatalnimi zlomi, v literaturi nismo našli. V naši raziskavi je bilo število zlomov kosti pri novorojenčkih majhno, zlomi pa niso bili povezani z odstopanji v koncentraciji vitamina D pri materah.

5.5.2.5 Okužbe novorojenčka

Dinlen in sod. so primerjali koncentracije maternalnega in neonatalnega vitamina D pri 30 donošenih novorojenčkih z akutno okužbo spodnjih dihal z donošenimi novorojenčki brez okužbe dihal. Ugotovili so značilno nižje koncentracije vitamina D pri materah in v popkovnični krvi novorojenčkov z akutno okužbo spodnjih dihal (238).

Dve turški raziskovalni skupini sta iskali povezavo med vitaminom D in zgodnjim pojavom neonatalne sepse. Cizmeci in sod. so odkrili značilno nižje koncentracije vitamina D v popkovnični krvi pri otrocih, ki so imeli neonatalno sepso (239). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Cetinkaya in sod, ki so odkrili značilno nižje koncentracije vitamina D pri materah in v popkovnični krvi novorojenčkov z zgodnjo neonatalno sepso (240).

V naši analizi nismo ugotovili razlike v koncentracijah vitamina D v materini in popkovnični krvi pri novorojenčkih z okužbami.

5.5.2.6 Anomalije novorojenčka

V literaturi nismo našli raziskav, ki bi ugotovljale povezavo med statusom vitamina D pri materah in novorojenčkih in anomalijami, kot je perzistentni foramen ovale.

5.5.2.7 Displazija kolkov novorojenčka

Do sedaj ni bilo še nobene raziskave, ki bi ugotavljala povezavo med displazijo kolkov in koncentracijami vitamina D pri novorojenčkih.

6. SKLEPI

Koncentracije vitamina D pri nosečnicah v naši raziskavi so bile v skladu z našo hipotezo nižje od vrednosti, priporočenih s strani Endokrinološkega združenja. Priporočeno koncentracijo 75 nmol/L je doseglo le 9,5 % nosečnic. Skoraj četrtina vseh udeležениh nosečnic je imela zelo hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijami pod 25 nmol/L, pomanjkanje vitamina D z vrednostmi pod 50 nmol/L pa smo beležili pri kar 65,1 % vseh nosečnic.

Pri novorojenčkih smo v vseh štirih skupinah paradoksalno ugotovili višjo povprečno koncentracijo vitamina D kot pri nosečnicah. Približno četrtina novorojenčkov je imela zadostne koncentracije vitamina D nad 75 nmol/L.

V vseh štirih skupinah smo opazali močno pozitivno korelacijo med koncentracijami vitamina D pri materi in v popkovnični krvi.

Med posameznimi letnimi časi smo ugotovili značilno razliko v koncentraciji vitamina D. Najvišje povprečne koncentracije vitamina D ob porodu so imele nosečnice, ki so rodile v junijski skupini, najnižje pa nosečnice v marčevski skupini. Glede na letni čas poroda smo ugotovili statistično značilne razlike v pogostnosti hudega pomanjkanja, pomanjkanja, nezadostnih koncentracij in zadostnih koncentracij vitamina D pri nosečnicah. Zadostne koncentracije vitamina D (nad 75 nmol/L) je imelo v junijski skupini 20,2 % nosečnic, v marčevski skupini pa le 1 % nosečnic. Vrednosti vitamina D pri nosečnicah so pozitivno korelirale s številom ur sončne svetlobe in povprečno temperaturo zraka 30 dni pred porodom.

Povprečna koncentracija vitamina D pri nosečnicah, ki so jemale prehranske nadomestke z vitaminom D, je bila statistično značilno višja v primerjavi z nosečnicami, ki teh prehranskih nadomestkov niso jemale. Med nosečnicami, ki so jemale prehranske nadomestke z vitaminom D, jih je imelo zadostne koncentracije vitamina D (nad 75 nmol/L) 14,9 %, pri nosečnicah, ki prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D niso jemale, pa jih je zadostne koncentracije vitamina D doseglo le 6,3 %. Uživanje rib in mlečnih izdelkov med nosečnostjo ni imelo pomembnega vpliva na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.

Koncentracija vitamina D je bila višja pri nosečnicah, ki so se v času nosečnosti več sončile. Pri tem sta bila pomembna tako pogostnost sončenja kakor tudi trajanje ene epizode sončenja. Slednje je poleg jemanja prehranskih nadomestkov z dodanim vitaminom D ostalo statistično značilno tudi v multivariatni analizi dejavnikov, ki so vplivali na koncentracijo vitamina D pri nosečnicah.

7. LITERATURA

1. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(1): 4–18.
2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5(1): 111–48.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266–81.
4. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13(1): 3–19.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911–30.
6. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2009; 7: 2–19.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347(1–2): 80–9.
8. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 888–94.
9. Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, Brown AJ. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012; 130(1–2): 73–80.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012; 33(3): 456–92.

11. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523(1): 73–6.
12. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347(1–2): 25–9.
13. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116(8): 2062–72.
14. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporosis Int*. 2005; 16(1): 109–13.
15. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006; 70(4): 654–9.
16. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(Suppl 10): 10–9.
17. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M Galassi A, Slatopolsky E, Dusso A. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol*. 2005; 18(1): 5–8.
18. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005; 16(7): 713–6.
19. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporos. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(3): 362–71.
20. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(1): 18–28.

21. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009; 20(2): 315–22.
22. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(4): 611–5.
23. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012; 109(3): 359–63.
24. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med.* 2010; 51(3–4): 228–33.
25. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart.* 2012; 98(8): 609–14.
26. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009; 27(10): 1948–54.
27. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J Hypertens.* 2011; 29(4): 636–45.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117(4): 503–11.
29. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(9): 1502–8.
30. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(17): 1301–10.

31. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011; 364(15): 1385–7.
32. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009; 15(5): 438–49.
33. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(2): 127–36.
34. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health.* 2013; 5: 333–43.
35. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 202(5): e421–e429.
36. Bennett SE, McPeake J, McCance DR, Manderson JG, Johnston P, McGalliard R, et al. Maternal vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin D status and association with maternal glycaemic control. *PLoS One.* 2013; 8(9): e74068.
37. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 520S–528S.
38. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 2012; 4(3): 208–30.
39. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Grenache DG, et al. The relationship between PTH and 25-hydroxy vitamin D early in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(3): 309–14.
40. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11(5): 263–71.

41. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10): 2341–57.
42. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem.* 2009; 284(22): 14838–48.
43. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene. *J Biol Chem.* 2009; 284(17): 11059–69.
44. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(5): 1060–4.
45. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4): 1749–57.
46. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1): 14–9.
47. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 520S–528S.
48. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11): 5105–9.
49. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(9): 3517–22.

50. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(5): 465–9.
51. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3(11): e3753.
52. Burris HH, Camargo CA Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014; 14(1): 451.
53. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD008873.
54. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol.* 2012; 22(8): 581–6.
55. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijnsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010; 104(1): 108–17.
56. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical Endocrinology.* 2009; 70(3): 372–7.
57. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010; 140(5): 999–1006.
58. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis.* 2009; 200(7): 1022–30.

59. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311(5768): 1770–3.
60. Fabri M, Stenger S, Shin DM, Yuk JM, Liu PT, Realegeno S, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med*. 2011; 3(104): 104ra102.
61. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr*. 2009; 139(6): 1157–61.
62. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 26–34.
63. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011; 127(1): e180–e187.
64. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011; 127(6): e1513–e1520.
65. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010; 99(3): 389–93.
66. Pike KC, Inskip HM, Robinson S, Lucas JS, Cooper C, Harvey NC, et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax*. 2012; 67(11): 950–6.
67. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics*. 2012; 130(5): e1128–e1135.
68. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(1): 68–77.

69. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1037: 84–95.
70. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(11): 709–15.
71. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911–30.
72. Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(7): 633–8.
73. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988–94. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1): 187–92.
74. Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, Davis DJ, Winkler J, Cook C, et al. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32°N. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010: 917428.
75. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(1): 51–108.
76. Xiao JP, Zang J, Pei JJ, Xu F, Zhu Y, Liao XP. Low maternal vitamin D status during the second trimester of pregnancy: a cross-sectional study in Wuxi, China. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0117748.

77. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med*. 2011; 40(1): 57–61.
78. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92(2): 128–139.
79. Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *BJOG*. 2002; 109(8): 905–8.
80. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(5): 685–90.
81. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6): 2337–46.
82. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. et al. Maternal Vitamin D Supplementation During Pregnancy Prevents Vitamin D Deficiency in the Newborn: An Open Label Randomised Controlled Trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(3): 363–8.
83. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015; 103(5): 1278–88.
84. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007; 12(7): 583–98.
85. Bratanič B, Fidler Mis N, Hlastan Ribič C, Poličnik R, Širca Čampa A, Kosem R, et al. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2010.

86. Steblovnik L, Sketelj A, Novak Antolič Ž. Sladkorna bolezen in nosečnost. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 83–6.
87. Fabjan Vodušek V, Novak Antolič Ž. Motnje placentacije. Hipertenzivne bolezni. Preeklampsija. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 70–7.
88. Ribarič S. Patološka fiziologija preeklampsije, telesna aktivnost in prehrana. V: Novak Antolič Ž, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, Mlakar-Mastnak D, ur. Klinična prehrana v nosečnosti. Ljubljana: Center za razvoj poučevanja, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. 2015. p. 55–67.
89. Premru Sršen T, Novak Antolič Ž. Zastoj plodove rasti v maternici. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 63–9.
90. Sketelj A. Ultrazvok in nadzor plodove rasti (zastoj plodove rasti, prekomerna plodova rast). V: Tlaker Žunter V, Novak Antolič Ž, ur. Ultrazvok v perinatologiji. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2005. p. 61–8.
91. Ogrizek Pelkič K. Posteljica, popkavnica, plodovnica. V: Tlaker Žunter V, Novak Antolič Ž, ur. Ultrazvok v perinatologiji. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2005. p. 45–56.
92. Steblovnik L. Posteljica, popkavnica, plodovnica. V: Tul Mandić N, ur. Ultrazvočna šola-pregled ploda in nosečnice v drugem trimesečju. Ljubljana: SZD, Združenje za perinatalno medicino. 2014. p. 50–4.
93. Trojner Bregar A, Pajntar M. Carski rez. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 364–76.
94. Trojner Bregar A, Novak Antolič Ž. Grozeči prezgodnji porod. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 102–8.

95. Pajntar M, Lučovnik M. Prezgodnji porod. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 304–6.
96. Pajntar M. Podaljšana ali potermimska nosečnost. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 316–8.
97. Pajntar M, Kavšek G. Medenična vstava. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 319–26.
98. Tul Mandić N, Novak Antolič Ž. Večplodna nosečnost. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 109–13.
99. Graf R. Classification of hip joint dysplasia by means of sonography. Arch Orthop Trauma Surg. 1984; 102(4): 248–55.
100. Dogruel H, Atalar H, Yavuz OY, Sayli U. Clinical examination versus ultrasonography in detecting developmental dysplasia of the hip. Int Orthop. 2008; 32(3): 415–9.
101. Premru Sršen T. Uvod. V: Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J, ur. Perinatologia Slovenica II. Slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; 2013. p. 3–4.
102. Podatkovni portal. NIJZ-Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dosegljivo 9. 2. 2016 s spletne strani: <http://www.nijz.si/sl/podatki/perinatalni-informacijski-sistem>.
103. Šajina Stritar B. Značilnosti nosečnic in bolezni v nosečnosti. V: Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J, ur. Perinatologia Slovenica II. Slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; 2013. p. 37–54.
104. Fabjan Vodusek V, Kavšek G. Porod. V: Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J, ur. Perinatologia Slovenica II. Slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11. Ljubljana:

- Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; 2013. p. 59–71.
105. Toher C, Lindsay K, McKenna M, Kilbane M, Curran S, Harrington L, et al. Relationship between vitamin D knowledge and 25-hydroxyvitamin D levels amongst pregnant women. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27(3): 261–9.
106. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med.* 2012; 29(7): 844–54.
107. Dominguez LJ, Martínez-González MA, Basterra-Gortari FJ, Gea A, Barbagallo M, Bes-Rastrollo M. Fast food consumption and gestational diabetes incidence in the SUN project. *PLoS One.* 2014; 9(9): e106627.
108. Steblovnik L. Gestacijski diabetes. V: Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J, ur. *Perinatologia Slovenica II. Slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11.* Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; 2013. p. 54–5.
109. Berg CJ, Mackay AP, Qin C, Callaghan WM. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(5): 1075–81.
110. Fabjan Vodusek V, Blejec T, Novak Antolič Ž. Okužbe v nosečnosti. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. *Nosečnost in vodenje poroda.* Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 92–7.
111. Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams's Obstetrics.* 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
112. Obata-Yasuoka M, Ba-Thein W, Tsukamoto T, Yoshikawa H, Hayashi H. Vaginal *Escherichia coli* share common virulence factor profiles, serotypes and phylogeny with other extraintestinal *E. coli*. *Microbiology.* 2002; 148(Pt 9): 2745–52.

113. Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(9): 989–96.
114. Bidgani S, Navidifar T, Najafian M, Amin M. Comparison of group B streptococci colonization in vaginal and rectal specimens by culture method and polymerase chain reaction technique. *J Chin Med Assoc.* 2016; 79(3): 141–5.
115. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005; 353(18): 1899–911.
116. Sherer DM. A review of amniotic fluid dynamics and the enigma of isolated oligohydramnios. *Am J Perinatol.* 2002; 19(5): 253–66.
117. Kouamé N, N'goan-Domoua AM, Nikiéma Z, Konan AN, N'guessan KE, Sétchéou A, et al. Polyhydramnios: a warning sign in the prenatal ultrasound diagnosis of foetal malformation? *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94(4): 433–7.
118. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(6): 648–53.
119. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(4): 319–27.
120. Mlakar Mastnak D, Kogovšek K, Dovč A. Prehranski pregled in prehrana nosečnice. V: Novak Antolič Ž, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, Mlakar-Mastnak D, ur. *Klinična prehrana v nosečnosti.* Ljubljana: Center za razvoj poučevanja, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. 2015. p. 115–36.

121. Rotovnik Kozjek N, Kogovšek K, Mlakar Mastnak D. Prehranska priporočila za nosečnico, porodnico in otročnico. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M. ur. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 130–8.
122. Akbari Z, Mansourian M, Kelishadi R. Relationship of the intake of different food groups by pregnant mothers with the birth weight and gestational age: Need for public and individual educational programs. *J Educ Health Promot.* 2015; 4: 23.
123. Brantsæter AL, Olafsdottir AS, Forsum E, Olsen SF, Thorsdottir I. Does milk and dairy consumption during pregnancy influence fetal growth and infant birthweight? A systematic literature review. *Food Nutr Res.* 2012: 56.
124. Chang SC, O'Brien KO, Nathanson MS, Caulfield LE, Mancini J, Witter FR. Fetal femur length is influenced by maternal dairy intake in pregnant African American adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(5): 1248–54.
125. Olsen SF, Halldorsson TI, Willett WC, Knudsen VK, Gillman MW, Mikkelsen TB, et al. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(4): 1104–10.
126. Heppel DH, van Dam RM, Willemsen SP, den Breeijen H, Raat H, Hofman A, et al. Maternal milk consumption, fetal growth, and the risks of neonatal complications: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(2): 501–9.
127. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ.* 2006; 174(9): 1273–7.
128. Moore VM, Davies MJ, Willson KJ, Worsley A, Robinson JS. Dietary composition of pregnant women is related to size of the baby at birth. *J Nutr.* 2004; 134(7): 1820–6.
129. Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, et al. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(5): 431–5.

130. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Milk consumption during pregnancy and infant birthweight. *Acta Paediatr.* 2004; 93(11): 1474–8.
131. Blaznik U, Gabrijelčič Blenkuš M. Uživanje rib v priporočeni prehrani. *Dietetikus.* 2013; 15(1/2): 3–8.
132. Oken E, Kleinman KP, Berland WE, Simon SR, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Decline in fish consumption among pregnant women after a national mercury advisory. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(2): 346–51.
133. Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2010; 3(4): 163–71.
134. Miklavčič A, Cuderman P, Mazej D, Snoj Tratnik J, Krsnik M, Planinšek P, et al. Biomarkers of low-level mercury exposure through fish consumption in pregnant and lactating Slovenian women. *Environ Res.* 2011; 111(8): 1201–7.
135. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risk for the public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal* 2012; 10(12): 2985. Dosegljivo 10. 3. 2016 na: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2985.pdf>.
136. Poličnik R, Hlastan Ribič C. Kratka navodila za prehrano nosečnic. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Dosegljivo 11. 3. 2016 na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_2013/NAVODILA_Z_A_PREHRANO_NOSEČNICE_z_znakom:NIJZ.doc.
137. Božič T, Braune V, Nahtigal B, Osredkar J. Ribe v prehrani nosečnice. V: Novak Antolič Ž, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, Mlakar-Mastnak D, ur. *Klinična prehrana v nosečnosti*. Ljubljana: Center za razvoj poučevanja, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. 2015. p. 327–41.
138. Starling P, Charlton K, McMahon AT, Lucas C. Fish intake during pregnancy and foetal neurodevelopment—a systematic review of the evidence. *Nutrients.* 2015; 7(3): 2001–14.

139. Wine O, Osornio-Vargas AR, Buka IS. Fish consumption by children in Canada: Review of evidence, challenges and future goals. *Paediatr Child Health*. 2012; 17(5): 241–5.
140. Lasič M. Zakaj ženske ne jemljejo folne kisline za preprečevanje prirojenih napak ploda in kaj storiti. V: Novak Antolič Ž, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, Mlakar-Mastnak D, ur. *Klinična prehrana v nosečnosti*. Ljubljana: Center za razvoj poučevanja, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. 2015. p. 187–201.
141. Antolič R. Psihološki vidiki upoštevanja navodil za jemanje zdravil. Magistrsko delo. Ljubljana 2010: Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani.
142. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of Neural Tube Defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991; 338: 131–7.
143. Pratumvinit B, Wongkrajang P, Wataganara T, Hanyongyuth S, Nimmannit A, Chatsiricharoenkul S, et al. Maternal Vitamin D Status and Its Related Factors in Pregnant Women in Bangkok, Thailand. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131126.
144. Jan Mohamed HJ, Rowan A, Fong B, Loy SL. Maternal serum and breast milk vitamin D levels: findings from the Universiti Sains Malaysia Pregnancy Cohort Study. *PLoS One*. 2014; 9(7): e100705.
145. Song SJ, Zhou L, Si S, Liu J, Zhou J, Feng K, et al. The high prevalence of vitamin D deficiency and its related maternal factors in pregnant women in Beijing. *PLoS One*. 2013; 8(12): e85081.
146. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43868.
147. Rasmussen MM, Clemmensen D. Folic acid supplementation in pregnant women. *Dan Med Bull*. 2010; 57(1): A4134.

148. McGuire M, Cleary B, Sahm L, Murphy DJ. Prevalence and predictors of periconceptional folic acid uptake—prospective cohort study in an Irish urban obstetric population. *Hum Reprod.* 2010; 25(2): 535–43.
149. European surveillance of congenital anomalies. EUROCAT Special Report: Primary Prevention of Congenital Anomalies in European Countries. EUROCAT Central Registry. University of Ulster. 2013. Dosegljivo 12. 3. 2016 na <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Primary-Preventions-of-CA.pdf/>.
150. Robinson S, Nelson-Piercy C, Harvey NC, Selby P, Warner JO. Vitamin D in pregnancy. Scientific Impact Paper No. 43. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; Dosegljivo 1. 3. 2016 s spletne strani: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/vitamin_d_sip43_june14.pdf.
151. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start - Young Family Network'. *Ann Nutr Metab.* 2013; 63(4): 311–22.
152. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr.* 2012; 108(9): 1557–61.
153. Cadario F, Savastio S, Magnani C, Cena T, Pagliardini V, Bellomo G, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Native versus Migrant Mothers and Newborns in the North of Italy: A Call to Act with a Stronger Prevention Program. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129586.
154. Al-Faris NA. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Pregnant Saudi Women. *Nutrients.* 2016; 8(2). pii: E77.
155. Verdenik I. Porodna teža. V: Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J, ur. *Perinatologia Slovenica II. Slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11.* Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; 2013. p. 77–9.

156. Kornhauser Cerar L. Bolezni in zapleti pri novorojenčkih. V: Verdenik I, Novak Antolič Ž, Zupan J, ur. *Perinatologia Slovenica II. Slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana; 2013. p. 80–8.
157. Babnik J. Novorojenček s problemi. V: Pajntar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, ur. *Nosečnost in vodenje poroda*. Ljubljana: Medicinski razgledi. 2015. p. 416–38.
158. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis – Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr*. 2015; 3: 43.
159. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015. pii: 0319.
160. Lurie S, Wand S, Golan A, Sadan O. Risk factors for fractured clavicle in the newborn. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(11): 1572–4.
161. Ahn ES, Jung MS, Lee YK, Ko SY, Shin SM, Hahn MH. Neonatal clavicular fracture: recent 10 year study. *Pediatr Int*. 2015; 57(1): 60–3.
162. Beall MH, Ross MG. Clavicle fracture in labor: risk factors and associated morbidities. *J Perinatol*. 2001; 21(8): 513–5.
163. Kaplan B, Rabinerson D, Avrech OM, Carmi N, Steinberg DM, Merlob P. Fracture of the clavicle in the newborn following normal labor and delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 63(1): 15–20.
164. Peleg D, Hasnin J, Shalev E. Fractured clavicle and Erb's palsy unrelated to birth trauma. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(5): 1038–40.
165. Jackson JC, Runge MM, Nye NS. Common questions about developmental dysplasia of the hip. *Am Fam Physician*. 2014; 90(12): 843–50.

166. Dezateux C, Rosendahl K. Developmental dysplasia of the hip. *Lancet*. 2007; 369(9572): 1541–52.
167. Adibi A, Karami M, Koochi K, Shirahmad M. Prevalence of different hip sonographic types: A cross-sectional study. *Adv Biomed Res*. 2015; 4: 23.
168. Bartoszewicz Z, Kondracka A, Krasnodebska-Kiljańska M, Niedźwiedzka B, Popow M, Ambroziak U, et al. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. *Ginekol Pol*. 2013; 84(5): 363–7.
169. Bjørn Jensen C, Thorne-Lyman AL, Vadgård Hansen L, Strøm M, Odgaard Nielsen N, Cohen A, et al. Development and validation of a vitamin D status prediction model in Danish pregnant women: a study of the Danish National Birth Cohort. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53059.
170. Rodriguez A, Santa Marina L, Jimenez AM, Esplugues A, Ballester F, Espada M, et al. Vitamin D Status in Pregnancy and Determinants in a Southern European Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016; 30(3): 217–28
171. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(8): 864–9.
172. Eggemoen ÅR, Falk RS, Knutsen KV, Lagerløv P, Sletner L, Birkeland KI, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16(1): 7.
173. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(2): 350–3.
174. Dasgupta A, Saikia U, Sarma D. Status of 25(OH)D levels in pregnancy: A study from the North Eastern part of India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(Suppl 2): S405–7.

175. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63(5): 646–52.
176. Jani R, Palekar S, Muniyally T, Ghugre P, Udipi S. Widespread 25-hydroxyvitamin D deficiency in affluent and nonaffluent pregnant Indian women. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 892162.
177. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG.* 2010; 117(13): 1593–8.
178. Kramer CK, Ye C, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, et al. The Persistence of Maternal Vitamin D Deficiency and Insufficiency during Pregnancy and Lactation Irrespective of Season and Supplementation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(5): 680–6.
179. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2007; 46(1): 42–4.
180. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007; 137(2): 447–52.
181. Luque-Fernandez MA, Gelaye B, VanderWeele T, Ferre C, Siega-Riz AM, Holzman C, et al. Seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D among non-Hispanic black and white pregnant women from three US pregnancy cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014; 28(2): 166–76.
182. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1984; 40(5): 1057–63.

183. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2006; 78(6): 337–42.
184. Aly YF, El Koumi MA, Abd El Rahman RN. Impact of maternal vitamin D status during pregnancy on the prevalence of neonatal vitamin D deficiency. *Pediatr Rep.* 2013; 5(1): e6.
185. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123763.
186. Choi R, Kim S, Yoo H, Cho YY, Kim SW, Chung JH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2015; 7(5): 3427–48.
187. Tao M, Shao H, Gu J, Zhen Z. Vitamin D status of pregnant women in Shanghai, China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(3): 237–9.
188. Andersen LB, Abrahamsen B, Dalgård C, Kyhl HB, Beck-Nielsen SS, Frost-Nielsen M, et al. Parity and tanned white skin as novel predictors of vitamin D status in early pregnancy: a population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(3): 333–41.
189. Thorp JM, Camargo CA, McGee PL, Harper M, Klebanoff MA, Sorokin Y, et al. Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high-risk women. *BJOG.* 2012; 119(13): 1617–23.
190. Wu BT, Dyer RA, King DJ, Innis SM. Low fish intake is associated with low blood concentrations of vitamin D, choline and n-3 DHA in pregnant women. *Br J Nutr.* 2013; 109(5): 936–43.
191. Mojibian M, Soheilykhah S, Fallah Zadeh MA, Jannati Moghadam M. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13(11): 687–96.

192. Skowrońska-Józwiak E, Adamczewski Z, Tyszkiewicz A, Krawczyk-Rusiecka K, Lewandowski K, Lewiński A. Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(1): 198–200.

193. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (V tisku 2. 5. 2016).

194. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1: CD008873.

195. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7): 720–55.

196. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 1982; 1(8263): 74–6.

197. Lundqvist A, Sandström H, Stenlund H, Johansson I, Hultdin J. Vitamin D Status during Pregnancy: A Longitudinal Study in Swedish Women from Early Pregnancy to Seven Months Postpartum. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0150385.

198. Brembeck P, Winkvist A, Olausson H. Determinants of vitamin D status in pregnant fair-skinned women in Sweden. *Br J Nutr.* 2013; 110(5): 856–64.

199. Sayers A, Tilling K, Boucher BJ, Noonan K, Tobias JH. Predicting ambient ultraviolet from routine meteorological data; its potential use as an instrumental variable for vitamin D status in pregnancy in a longitudinal birth cohort in the UK. *Int J Epidemiol.* 2009; 38(6): 1681–8.

200. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(1): 27–32.

201. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze JL, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014; 51(4): 609–16.
202. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(6): 560.e1–8.
203. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci.* 2012; 25(4): 399–406.
204. Whitelaw DC, Scally AJ, Tuffnell DJ, Davies TJ, Fraser WD, Bhopal RS, Wright J, Lawlor DA. Associations of circulating calcium and 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism in pregnancy: a cross-sectional study in European and South Asian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3): 938–46.
205. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(9): 889–99.
206. Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2015; 7(10): 8366–75.
207. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(5): 959–66.
208. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(8): 925–30.
209. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(2): 287–95.

210. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1837–44.
211. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 136: 313–20.
212. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the fetal skeleton. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): R69–83.
213. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210(2): 149.e1–7.
214. Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with preeclampsia in the Iranian women. *Matern Child Nutr*. 2014; 10(2): 206–12.
215. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR; Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 116(1): 6–9.
216. Dalmar A, Raff H, Chauhan SP, Singh M, Siddiqui DS. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, and calcium-regulating hormones in preeclamptics and controls during first day postpartum. *Endocrine*. 2015; 48(1): 287–92.
217. Yu CK, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal serum vitamin D levels at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(2): 115–8.
218. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E, et al Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2014; 24(5): 399–403.e1.

219. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, Cole Z, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2014; 18(45): 1–190.
220. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013; 346: f1169.
221. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009; 139(6): 1157–61.
222. Dunlop AL, Taylor RN, Tangpricha V, Fortunato S, Menon R. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011; 2011: 216217.
223. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3): 940–5.
224. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients.* 2012; 4(4): 319–30.
225. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr.* 2012; 108(11): 1972–5.
226. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 2011; 28(9): 667–72.
227. Bodnar LM, Rouse DJ, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Spong CY, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Maternal 25-hydroxyvitamin D and preterm birth in twin gestations. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(1): 91–8.

228. Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol.* 2014; 179(2): 168–76.
229. Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2013; 120(6): 681–94.
230. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, Baqui AH. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Nutr J.* 2013; 12: 47.
231. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, et al. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 15–9.
232. Akcakus M, Koklu E, Budak N, Kula M, Kurtoglu S, Koklu S. The relationship between birthweight, 25-hydroxyvitamin D concentrations and bone mineral status in neonates. *Ann Trop Paediatr.* 2006; 26(4): 267–75.
233. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J.* 1980; 280(6216): 751–4.
234. Savvidou MD, Akolekar R, Samaha RB, Masconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels at 11(+0) -13(+6) weeks in pregnant women with diabetes mellitus and in those with macrosomic neonates. *BJOG.* 2011; 118(8): 951–5.
235. Gillies DR, Hay A, Sheltawy MJ, Congdon PJ. Effect of phototherapy on plasma 25(OH)-vitamin D in neonates. *Biol Neonate.* 1984; 45(5): 225–7.
236. Congdon P, Horsman A, Kirby PA, Dibble J, Bashir T. Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983; 286(6373): 1233–5.

237. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(5): 393–402.
238. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumus N. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(6): 928–32.
239. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, Ayyildiz A, Kutukoglu I, Malli DD, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(6): 809–15.
240. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol.* 2015; 35(1): 39–45.

8. PRILOGE

8.1 Članek na temo doktorske disertacije

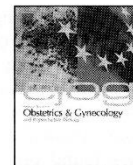
DOVNIK, Andraž, MUJEZINOVIĆ, Faris, TREIBER, Milena, PEČOVNIK-BALON, Breda, GORENJAK, Maksimiljan, MAVER, Uroš, TAKAČ, Iztok. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, ISSN 0301-2115. [Print ed.], 2014, vol. 181, str. 6-9. http://ac.els-cdn.com/S0301211514003911/1-s2.0-S0301211514003911-main.pdf?_tid=fedd55e2-278d-11e4-9fae-00000aab0f6b&acdnat=1408445334_e143eed2343345de23649cd19d984fd2, doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.019). [COBISS.SI-ID [512426040](https://www.cobiss.si/id/512426040)]



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia



Andraž Dovnik^{a,*}, Faris Mujezinović^a, Milena Treiber^a, Breda Pečovnik Balon^b, Maksimiljan Gorenjak^c, Uroš Maver^d, Iztok Takac^{a,e}

^a University Clinic for Gynaecology and Perinatology, Maribor University Medical Centre, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

^b Department of Internal Medicine, University of Maribor Faculty of Medicine, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenia

^c Department of Laboratory Diagnostics, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

^d Department of Pharmacology and Experimental Toxicology, University of Maribor Faculty of Medicine, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenia

^e Department of Gynaecology and Perinatology, University of Maribor Faculty of Medicine, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 May 2014

Received in revised form 22 June 2014

Accepted 20 July 2014

Key words:

Vitamin D

Pregnancy

Neonates

Season

Nutritional Supplements

ABSTRACT

Objective: While foreign research shows a high prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women and consequently in neonates, we do not have any data on vitamin D concentration in these risk groups for Slovenia. We performed a prospective study to evaluate vitamin D concentration in pregnant women and neonates in Maribor region.

Study design: We determined 25-hydroxy-vitamin D concentration from blood samples taken before delivery from 100 pregnant women who gave birth in Maribor University Clinical Centre in September and December 2013, respectively, and from the cord blood of their neonates. We collected data on nutrition and sun exposure during pregnancy. We calculated the vitamin D concentrations in pregnant women and neonates according to season of birth and use of nutrition supplements, determined the vitamin D levels in some pregnancy complications and checked the correlation of maternal and neonatal vitamin D concentrations.

Results: The average vitamin D concentration in the September group was 54.3 ± 25.2 nmol/L, and in the December group 33.3 ± 18.6 nmol/L ($p < 0.001$). Optimal vitamin D concentration (>80 nmol/L) was reached by 12.0% of pregnant women in September and by only 2.0% in December. Women who took nutrition supplements containing vitamin D during pregnancy had significantly higher vitamin D levels than those who did not (September 68.9 ± 27.0 nmol/L vs. 46.5 ± 20.3 nmol/L, $p < 0.001$; December 38.7 ± 17.9 nmol/L vs. 30.2 ± 18.4 nmol/L, $p = 0.028$). Neonates had higher average levels of vitamin D than their mothers but there was a good correlation between maternal and neonatal vitamin D values.

Conclusion: Vitamin D deficiency is very common in pregnant women in Slovenia as well, especially in winter and in those women who do not take nutrition supplements containing vitamin D.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Introduction

Vitamin D is mostly synthesised in the skin under the influence of sunlight, but some can also be acquired from food and nutritional supplements. It has many skeletal and extraskeletal functions [1]. A significant amount of research has shown a potential impact of vitamin D deficiency in pregnant women on maternal, fetal and neonatal health [2]. Deficiency can lead to osteomalacia in pregnancy [3] and skeletal abnormalities in

childhood [2]. Extraskeletal consequences of vitamin D deficiency in pregnancy include potentially increased risks of gestational diabetes mellitus [4], preeclampsia [5] and fetal growth restriction [6]. In addition, sufficient vitamin D concentration in pregnancy is supposed to have a positive influence on mother's [7] and child's immune system [2].

While research from different countries warns about a high prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women and neonates, data for Slovenia has not yet been published. Neither have we found any reports on the prevalence of vitamin D deficiency in pregnancy for our neighbouring countries. Slovenian women undoubtedly differ somewhat from other European women in terms of sun exposure according to geographic latitude,

* Corresponding author. Tel.: +386 02 321 21 78; mobile: +386 31807874.

E-mail address: andrzdovnik@gmail.com (A. Dovnik).

climate, working hours and attitude towards sunbathing. The lack of information on vitamin D concentrations in pregnant women in our study group is the major reason why no guidelines for vitamin D supplementation in pregnancy exist for Slovenia in contrast to many other countries that have already implemented strategies for prevention of vitamin D deficiency in pregnant women. In addition, we found relatively few studies that evaluated the impact of different seasons on vitamin D concentrations, which we supposed to be rather important in Slovenia's continental climate with four clearly divided seasons. We therefore undertook a prospective study on 200 pregnant women and neonates in whom vitamin D concentrations were determined in two different seasons.

Materials and methods

Our prospective study included two samples of 100 neonates and their mothers who delivered at the Department of Perinatology, Maribor University Clinical Centre, in September 2013 and December 2013, respectively. September was chosen as the month following summer when we predicted the maximum exposure to sunlight. December was chosen because we predicted minimal exposure to sunlight due to the shortness of days and weather conditions. We included 100 consecutive pregnant women who were admitted for delivery in the selected months, respectively, and who signed an informed consent. All women were white Caucasian. Exclusion criterion was the presence of chronic renal disease. The study was approved by our institution's ethics committee. All included pregnant women signed an informed consent form when they were admitted to the hospital for delivery. At admission, they received a questionnaire on their eating habits, use of nutritional supplements and sun exposure during pregnancy. A sample of their blood was drawn for 25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D] determination, and a cord blood sample was taken at delivery for 25(OH)D determination in the neonate. Vitamin D concentrations were measured with electrochemiluminescence immunoassay vitamin D total (25-hydroxy-vitamin D) on cobas E601 analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Vitamin D status was divided into four categories according to the literature: >80 nmol/L—optimal concentration, 50–80 nmol/L—insufficiency, 25–50 nmol/L—deficiency and <25 nmol/L—severe vitamin D deficiency [8]. Additional information on complications and/or illnesses during pregnancy and on infant health status was gathered from the hospital records.

SPSS software version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for data processing. The results are presented as means \pm standard deviations or number and percentage of pregnant women or neonates. *t*-test for independent samples, chi-square test and Fisher exact test were used for comparisons between groups. Pearson's correlation coefficient was used to determine the strength of correlation between vitamin D concentrations in pregnant women and neonates. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 100 pregnant women and 100 neonates from September 2013 and 99 pregnant women and 100 neonates (one pair of twins) from December 2013 were included in the study. The average age of women in the September group was 29.1 ± 4.2 years (interval 20–39), and in the December group 29.3 ± 5.2 years (interval 18–46 years). The groups did not significantly differ in parity, about half of the women in each group being primiparous and the rest mostly delivering the second or third child. There were no statistically significant differences between the groups according to eating habits (dairy products and fish consumption), frequency of nutritional supplement use or sunbathing (Table 1). A significantly

Table 1

Comparison between September and December groups of pregnant women regarding diet, use of dietary supplements and sun exposure during pregnancy.

	Sep 2013		Dec 2013		<i>p</i>
	<i>n</i> = 100	%	<i>n</i> = 99	%	
Frequency of eating dairy products					0.423 ^a
Daily	80	80.0	82	83.7	
Weekly	20	20.0	15	15.3	
Frequency of eating fish					0.409 ^a
Never	8	8.0	9	9.1	
Daily	0	0.0	1	1.0	
Weekly	35	35.0	25	25.3	
Monthly	57	57.0	62	62.6	
Dietary supplements					
Containing vitamin D	36	36.0	36	36.4	1.000 ^b
Without vitamin D	40	40.0	43	43.4	0.773 ^b
No dietary supplements	30	30.0	26	26.3	0.530 ^b
Frequency of intentional sun exposure					0.372 ^a
None	55	55.0	65	65.7	
Daily	10	10.0	9	9.1	
Weekly	8	8.0	9	9.1	
Monthly	23	23.0	14	14.1	

^a Chi-square test.

^b Fisher exact test.

higher percentage of women in the December group had an infection (mostly colpitis) during pregnancy, and significantly more women from this group delivered prematurely. The incidence of gestational diabetes mellitus, arterial hypertension or preeclampsia and caesarean sections did not differ between the groups (Table 2). Vitamin D concentrations in women who had any of the above mentioned pregnancy complications were not significantly different from those in women without pregnancy complications.

The average vitamin D concentration in the September group was 54.3 ± 25.2 nmol/L (interval 10.3–166.1 nmol/L), and in the December group 33.3 ± 18.6 nmol/L (interval 7.5–99.2 nmol/L). The difference was statistically significant (*p* < 0.001). Categorical comparison (Table 3) resulted in 40.4% level of vitamin D deficiency

Table 2

Comparison between September and December groups regarding some diseases and complications during pregnancy.

	Sep 2013		Dec 2013		<i>p</i>
	<i>n</i> = 100	%	<i>n</i> = 99	%	
Gestation diabetes mellitus					0.266 ^a
On diet	13	13.0	6	6.1	
On insulin	5	5.0	4	4.0	
Gestational hypertension					0.587 ^a
Hypertension only	7	7.0	8	8.1	
Preeclampsia	1	1.0	0	0.0	
Infections					0.010 ^a
Colpitis	24	24.0	47	47.5	
Urologic infection	5	5.0	6	6.1	
Respiratory infection	1	1.0	0	0.0	
Preterm labour	1	1.0	8	8.1	0.018 ^b
Caesarean section	9	9.0	4	4.0	0.251 ^b

^a Chi-square test.

^b Fisher exact test.

Table 3

Comparison between September and December groups regarding level of vitamin D deficiency.

	Sep 2013		Dec 2013	
	<i>n</i> = 100	%	<i>n</i> = 99	%
Severe deficiency (<25 nmol/L)	10	10.0*	40	40.4*
Deficiency (25–50 nmol/L)	38	38.0	41	41.4
Insufficiency (50–80 nmol/L)	40	40.0	16	16.2
Optimal concentration (>80 nmol/L)	12	12.0	2	2.0

* Chi-square test, *p* < 0.001.

for the December group and only 10.0% for the September group ($p < 0.001$).

The average vitamin D concentration in women who took vitamin-D-containing nutritional supplements during pregnancy was 68.9 ± 27.0 nmol/L in September, and in women who did not take these supplements it was 46.5 ± 20.3 nmol/L ($p < 0.001$). The difference between the groups was significant in December as well (women who took supplements containing vitamin D 38.7 ± 17.9 nmol/L, other women 30.2 ± 18.4 nmol/L, $p = 0.028$). Women who took any kind of nutritional supplements had higher vitamin D concentrations than those who did not take any supplements (September: $p = 0.039$, and December: $p < 0.001$).

The neonates from September and December groups did not significantly differ according to their basic characteristics (gender, weight, length, head circumference, gestational age) and health status (incidence of low birth weight, jaundice, infections, anomalies, bone fractures and hip dysplasia). The average vitamin D concentration was significantly higher in the September group (73.9 ± 33.2 nmol/L, interval 12.2–176.0 nmol/L) than in the December group (52.7 ± 27.4 nmol/L, interval 7.9–129.5 nmol/L) ($p < 0.001$). The average vitamin D concentrations in both groups of neonates were significantly higher than those in their mothers ($p < 0.001$). Cord blood vitamin D concentrations correlated strongly with the concentrations in pregnant women (September: $r = 0.817$, $p < 0.001$; December: $r = 0.744$, $p < 0.001$).

Comment

The optimal vitamin D concentration in pregnancy is still disputed. Holick et al. suggested the value of 75 nmol/L [9], similar to Souberbielle et al. who believed that all the positive extraskelatal effects of vitamin D as well as the optimal calcium absorption can be reached above this value [10]. On the other hand, the Institute of Medicine still considers 50 nmol/L as a sufficient concentration, basing this value somewhat more conservatively only on adequate calcium homeostasis and bone health [11]. Considering these different opinions, a scale has been suggested dividing vitamin D concentrations into deficiency (under 50 nmol/L), insufficiency (50–80 nmol/L) and optimal values (above 80 nmol/L) [8]. In addition, many studies mention a separate category of severe deficiency, usually defined as values below 25 nmol/L [2].

A high prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women has been reported from different regions around the world. Researchers seem to agree that only a very low percentage of pregnant women reach the optimal vitamin D concentrations. The prevalence of severe vitamin D deficiency, on the other hand, varies greatly from study to study. Vitamin D concentrations below 25 nmol/L at the end of pregnancy were for example reported in 80% of women in Iran [12], 44.8% in China [13], 42.5% in India [3], 16% in Great Britain [14], 10.8% in Japan [15] and only in 1.4–4.3% of pregnant women in Denmark [16]. However, these studies mostly did not consider the influence of the season of measurement on vitamin D concentration, the exception being the Japanese study that did not find any important differences in vitamin D status in different seasons [15]. In our study, the season was one of the key factors influencing vitamin D concentrations in pregnant women. Those who delivered in September and had been undoubtedly more exposed to sunlight in the months preceding delivery had on average more than 20 nmol/L higher vitamin D concentrations at delivery than those who delivered in December. The prevalence of severe vitamin D deficiency in September was only 10% while it was more than 40% in December.

In addition to the season, the above mentioned differences in the prevalence of severe vitamin D deficiency in pregnant women around the world are certainly influenced by the geographic

latitude, cultural differences and vitamin D supplementation in the form of vitamin D fortified food products or dietary supplements. Unlike most developed countries, guidelines for vitamin D supplementation in pregnancy do not yet exist in Slovenia, and use of dietary supplements containing vitamin D is a completely individual decision. Our study clearly shows that those women who took nutritional supplements containing 500 IE of vitamin D during pregnancy had significantly higher concentrations of vitamin D at delivery than other women in both seasons. Among those countries that do routinely recommend vitamin D supplementation during pregnancy, guidelines vary considerably. In USA, pregnant women are advised supplementation of 600 IE of vitamin D daily [11] while Canadian guidelines recommend 2000 IE daily, especially in the winter months [17].

Although our study showed a high percentage of vitamin D deficiency in pregnancy, this deficiency did not seem to be linked with any of the possible pregnancy complications in our relatively small sample of mostly normally progressing pregnancies. There is still no consensus in the literature about the role of vitamin D deficiency in pregnancy complications [2]. In fact the high prevalence of observed vitamin D deficiency or insufficiency and the much lower prevalence of pregnancy and neonatal complications seem to question the extent of the possible role of vitamin D in these complications. The clinical significance of the often described insufficient vitamin D concentrations in pregnant women thus remains uncertain since vitamin D supplementation has not yet been clearly shown to improve pregnancy outcomes [7].

Maternal and cord blood vitamin D values correlated strongly in our study. Neonatal vitamin D values were approximately 20 nmol/L higher than maternal values in both groups. Aly et al. [18] and Sachan et al. [3] reported a similarly strong correlation between maternal and fetal vitamin D values, but these authors did not find so much higher vitamin D concentrations in the cord blood. A part of this difference could be explained by the different assay techniques for determining vitamin D concentrations since Aly et al. used immunodiagnostic enzyme immuno-assay [18], Sachan et al. used radioimmunoassay [3] and we used electrochemiluminescence immunoassay. In contrast to both of these studies where serum was temporarily frozen before the analysis, our analyses were performed during routine daily work and therefore did not require storing the samples on ice. However, additional studies will be necessary in order to further evaluate the relationship between maternal and cord blood vitamin D concentrations and explain these contrasting outcomes.

This is the first study about vitamin D levels in pregnant women and neonates in Slovenia. To our knowledge, it is also the first study in this part of Europe emphasizing the seasonal variation of vitamin D concentrations. The results mostly confirmed our expectations and correspond to those observed by other authors, but they differ from other studies particularly in the higher cord blood than maternal blood vitamin D values. Further research is needed in order to confirm and explain this finding.

Our study has several limitations. We included consecutive women who were admitted for delivery and the number of patients with different pregnancy or neonatal complications was too small to detect any correlations between these complications and vitamin D levels. Furthermore, the questionnaire about eating habits, nutritional supplement use and sun exposure during pregnancy is a subjective and not very precise method of determining the possible factors that could have influenced vitamin D values. However, even with this method we managed to detect a clear and statistically significant difference between the women who took vitamin D supplements and those who did not. Our study represents a pilot project that we are planning to improve further by expanding the sample to include all four

seasons and by more accurately determining other factors that might influence vitamin D concentrations in pregnant women and neonates. We hope that our results can be transferred to clinical practice as we believe that we need to implement our own guidelines for vitamin D supplementation in order to provide optimal care for pregnant women in Slovenia.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

The study was funded by the Maribor University Medical Centre and by the University of Maribor. The paper was produced within the framework of the operation entitled "Centre of Open innovation and ResEarch UM (CORE@UM)". The operation is co-funded by the European Regional Development Fund and conducted within the framework of the Operational Programme for Strengthening Regional Development Potentials for the period 2007–2013, development priority 1: "Competitiveness of companies and research excellence", priority axis 1.1: "Encouraging competitive potential of enterprises and research excellence", contact No. 3330-13-500032.

References

- [1] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- [2] Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: Current opinion. *Int J Womens Health* 2013;5:333–43.
- [3] Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1060–4.
- [4] Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23:465–9.
- [5] Baker AM, Haeri S, Camargo Jr CA, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105–9.
- [6] Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009;70:372–7.
- [7] Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012;4:208–30.
- [8] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26:2341–57.
- [9] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
- [10] Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709–15.
- [11] Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: Clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:633–8.
- [12] Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, Claris O, Chappuis MC, Salle BL. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: A pilot study. *Acta Paediatr* 2001;90:577–9.
- [13] Song SJ, Zhou L, Si S, et al. The high prevalence of vitamin D deficiency and its related maternal factors in pregnant women in Beijing. *PLoS One* 2013;8:e85081.
- [14] Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *Br J Nutr* 2009;102:876–81.
- [15] Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab* 2011;29:615–20.
- [16] Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med* 2011;40:57–61.
- [17] Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007;12:583–598.
- [18] Aly YF, El Koumi MA, Abd El Rahman RN. Impact of maternal vitamin D status during pregnancy on the prevalence of neonatal vitamin D deficiency. *Pediatr Rep* 2013;5:e6.

8.2 Osebna bibliografija za obdobje 2011–2015

COBISS Kooperativni online bibliografski sistem in servisi COBISS

ANDRAŽ DOVNIK [37711]

Osebna bibliografija za obdobje 2011–2016

ČLANKI IN DRUGI SESTAVNI DELI

1.01 Izvirni znanstveni članek

1. ARKO, Darja, DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina, TAKAČ, Iztok. A prospective study of the correlation between infection of the uterine cervix and secondary bleeding after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) = Prospektivna raziskava povezave med okužbo materničnega vratu in sekundarno krvavitvijo po eksciziji transformacijske cone z električno zanko (LLETZ). *Acta medico-biotechnica*, ISSN 1855-5640, 2011, vol. 4, [no.] 2, str. 45-50. http://www.actamedbio.mf.uni-mb.si/pdf/05%207id_amb_%2054_11.pdf. [COBISS.SI-ID [4160575](#)]
2. ARKO, Darja, DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina, TAKAČ, Iztok. The role of genital pathogens in morbidity following diathermy loop excision of the transformation zone of the uterine cervix. *International journal of gynaecology & obstetrics*, ISSN 0020-7292. [Print ed.], 2012, vol. 117, issue 1, str. 27-29. [COBISS.SI-ID [4391743](#)]
3. FOKTER, Samo K., STRAHOVNIK, Andrej, KOS, Darjan, DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina. Long term results of operative treatment of knee osteochondritis dissecans = Langzeitergebnisse der operativen Behandlung der Osteochondritis dissecans am Kniegelenk. *Wiener Klinische Wochenschrift*, ISSN 0043-5325, 2012, jhr. 124, hft. 19/20, str. 699-703, ilustr. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00508-012-0230-1>, doi: [10.1007/s00508-012-0230-1](https://doi.org/10.1007/s00508-012-0230-1). [COBISS.SI-ID [4504639](#)]
4. FOKTER, Samo K., DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina. Surgical treatment of acute patellar dislocation associated with bony avulsion in children = Kirurško zdravljenje akutnega izpaha pogačice s kostnim odlomkom pri otrocih. *Acta medico-biotechnica*, ISSN 1855-5640, 2013, vol. 6, [no.] 2, str. 21-29, ilustr. http://www.actamedbio.mf.uni-mb.si/02_11id_amb_79_12.pdf. [COBISS.SI-ID [4905791](#)]
5. ARKO, Darja, DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Treatment of uterine sarcomas at the Maribor University Clinical Centre between 1996 and 2011 = Zdravljenje materničnih sarkomov v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v obdobju 1996-2011. *Acta medico-*

biotechnica, ISSN 1855-5640, 2013, vol. 6, [no.] 2, str. 30-38, ilustr.

http://www.actamedbio.mf.uni-mb.si/03_11id_amb_84_12.pdf. [COBISS.SI-ID 4906047]

6. DOVNIK, Andraž, MUJEZINOVIĆ, Faris, TREIBER, Milena, PEČOVNIK-BALON, Breda, GORENJAK, Maksimiljan, MAVER, Uroš, TAKAČ, Iztok. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, ISSN 0301-2115. [Print ed.], 2014, vol. 181, str. 6-9. http://ac.els-cdn.com/S0301211514003911/1-s2.0-S0301211514003911-main.pdf?_tid=fedd55e2-278d-11e4-9fae-00000aab0f6b&acdnat=1408445334_e143eed2343345de23649cd19d984fd2, doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.019). [COBISS.SI-ID 512426040]

7. ČAS-SIKOŠEK, Nina, DOVNIK, Andraž, ARKO, Darja, TAKAČ, Iztok. The role of intraoperative ultrasound in breast-conserving surgery of nonpalpable breast cancer. *Wiener Klinische Wochenschrift*, ISSN 0043-5325, 2014, jg. 126, hft. 3/4, str. 90-94, ilustr. http://download.springer.com/static/pdf/415/art%253A10.1007%252Fs00508-013-0470-8.pdf?auth66=1396788604_b129cb22b5a094073d982b1d88fd5198&ext=.pdf, doi: [10.1007/s00508-013-0470-8](https://doi.org/10.1007/s00508-013-0470-8). [COBISS.SI-ID 4940095]

1.02 Pregledni znanstveni članek

8. DOVNIK, Andraž, MUJEZINOVIĆ, Faris, TAKAČ, Iztok. Vpliv vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka = Influence of vitamin D on maternal, fetal and neonatal health. *Medicinski razgledi*, ISSN 0025-8121. [Tiskana izd.], sep. 2014, letn. 53, št. 3, str. 365-378, ilustr. [COBISS.SI-ID 5125695]

9. DOVNIK, Andraž, GOLLE, Andrej, NOVAK, Dušan, ARKO, Darja, TAKAČ, Iztok. Treatment of vulvovaginal candidiasis : a review of the literature. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonnica et Adriatica*, ISSN 1318-4458, 2015, vol. 24, no. 1, str. 5-7. <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/thejournalhub/10.15570/actaapa.2015.2/actaapa.2015.2.pdf>, doi: [10.15570/actaapa.2015.2](https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2). [COBISS.SI-ID 5319487]

10. ARKO, Darja, DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina, TAKAČ, Iztok. Najpogostejši zapleti po operativnem zdravljenju miomov = Complications after surgical treatment of uterine leiomyomas. *Medicinski razgledi*, ISSN 0025-8121. [Tiskana izd.], dec. 2015, letn. 54, št. 4, str. 495-503. [COBISS.SI-ID 5585471]

11. SERDINŠEK, Tamara, DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Primerjava prednosti in slabosti takojšnje ter odložene prekinitve popkovnice pri novorojenčku = Comparison of early and delayed umbilical cord clamping in newborns. *Zdravniški vestnik*, ISSN 1318-0347. [Tiskana izd.], jul.-avg. 2015, letn. 84, št. 7/8, str. 560-566. [COBISS.SI-ID 5472831]

1.04 Strokovni članek

12. TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji - povzetek. Onkologija, ISSN 1408-1741, jun. 2012, letn. 16, št. 1, str. 21-22. [COBISS.SI-ID [4350527](#)]

13. DOVNIK, Andraž, KORES TESTEN, Polona, MLAKAR, Lea, RELJIČ, Milan, ARKO, Darja, TAKAČ, Iztok. Cesarean scar pregnancy : case report and review of the literature = Nosečnost v brazgotini po carskem rezu : prikaz primera in pregled literature. Acta medico-biotechnica, ISSN 1855-5640, 2014, vol. 7, [no.] 2, str. 53-57, ilustr.
http://www.actamedbio.mf.uni-mb.si/13id_amb_111_14.pdf. [COBISS.SI-ID [5200959](#)]

1.05 Poljudni članek

14. DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Preglede v nosečnosti opravljajo tudi medicinske sestre. Bonbon, ISSN 1854-4452, 23. avg. 2011, l. 6, št. 279, str. 34-35. [COBISS.SI-ID [4028735](#)]

15. DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Maligne bolezni dojke. Bonbon, ISSN 1854-4452, 8. nov. 2011, l. 6, št. 289, str. 30-31. [COBISS.SI-ID [4104767](#)]

16. DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Bolezni zunanlega spolovila. Bonbon, ISSN 1854-4452, 15. nov. 2011, leto 6, št. 290, str. 34-35. [COBISS.SI-ID [4111167](#)]

17. DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Urgentna kontracepcija. Bonbon, ISSN 1854-4452, 6. mar. 2012, leto 7, št. 306, str. 32-33. [COBISS.SI-ID [4198207](#)]

18. TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž. Novosti v zdravljenju raka dojke in raka jajčnikov ASCO, Annual Meeting, Chicago, 1.-5. 6. 2012. Onkologija, ISSN 1408-1741, dec. 2012, letn. , št. 2, str. 90-91. [COBISS.SI-ID [4543039](#)]

1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)

19. DOVNIK, Andraž, REPŠE-FOKTER, Alenka. Early diagnosis of endometrial carcinoma based on the presence of endometrial cells in cervical smears : a report of two cases = Zgodnja diagnoza karcinoma endometrija na osnovi prisotnosti endometrijskih celic v brisu materničnega vratu : prikaz dveh primerov. V: STROJAN FLEŽAR, Margareta (ur.), et al. Novosti v citopatologiji : most med kliniko in diagnostično patologijo = Advances in cythopathology : bridge between clinics and diagnostic pathology. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2012, str. 191-194, ilustr. [COBISS.SI-ID [4513343](#)]

20. DOVNIK, Andraž, REPŠE-FOKTER, Alenka, FOKTER DOVNIK, Nina, FOKTER, Samo K. Pelvic pseudotumour caused by total hip arthroplasty wear debris : a case report = Z nekrotičnim drobirjem povzročen medenični psevdotumor po totalni artroplastiki kolka : poročilo o primeru. V: STROJAN FLEŽAR, Margareta (ur.), et al. *Novosti v citopatologiji : most med kliniko in diagnostično patologijo = Advances in cythopathology : bridge between clinics and diagnostic pathology*. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2012, str. 227-230, ilustr. [COBISS.SI-ID [4514111](#)]

1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci

21. FOKTER, Samo K., STRAHOVNIK, Andrej, DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina. Dinamična stabilizacija ali toga zatrditev hrbtenice pri zdravljenju bolečine v križu? = Dynamic or rigid stabilization for the treatment of back pain?. V: FOŠNARIČ, Lidija (ur.). *Zdravstvena nega kirurškega bolnika v sodobni kirurgiji - problemi, izzivi in priložnosti za prihodnost : zbornik predavanj z recenzijo*, Laško, 15. marec 2013. Celje: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v kirurgiji, 2013, str. 30-36, ilustr. [COBISS.SI-ID [4655167](#)]

22. DOVNIK, Andraž, WAGNER-KOVAČEC, Jožica, MUJEZINOVIĆ, Faris, TREIBER, Milena, PEČOVNIK-BALON, Breda, TAKAČ, Iztok. Sezonska nihanja koncentracije vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji. V: MUJEZINOVIĆ, Faris (ur.). *Lajšanje bolečine pri porodnici in novorojenčku : zbornik*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, 2015, str. 98-105. [COBISS.SI-ID [5378367](#)]

23. DOVNIK, Andraž, MUJEZINOVIĆ, Faris, TREIBER, Milena, PEČOVNIK-BALON, Breda, TAKAČ, Iztok. Vpliv maternalnega vitamina D na zdravje novorojenčka = The influence of maternal vitamin D on neonatal outcomes. V: ČOKOLIČ, Miro (ur.). *Monografija V. osteoloških dnevov z mednarodno udeležbo*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2015, str. 175-182. [COBISS.SI-ID [5514303](#)]

1.09 Objavljeni strokovni prispevek na konferenci

24. SERDINŠEK, Tamara, DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok. Section 6 : selected topics in simulation - gynaecology simulation. V: SERDINŠEK, Tamara (ur.), BEVC, Sebastjan (ur.). *Erasmus intensive programme : simulation in clinical practice : teaching material*. Maribor: Faculty of Medicine, 2014, str. 49-51. [COBISS.SI-ID [5056063](#)]

25. DOVNIK, Andraž, GOLLE, Andrej, NOVAK, Dušan, ARKO, Darja, TAKAČ, Iztok. Glive in vnetje nožnice = Yeast infection of the vagina. V: PETROVEC, Miroslav (ur.), GOLLE, Andrej (ur.). *Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni : [zbornik predavanj]*,

(Medicinski razgledi, ISSN 0353-3484, Supplement, letn. 53, 6). Ljubljana: Medicinski razgledi, 2014, letn. 53, supl. 6, str. 109-114. [COBISS.SI-ID [5164095](#)]

26. TAKAČ, Iztok, ARKO, Darja, DOVNIK, Andraž. Najpogostejši zapleti po operativnem zdravljenju miomov. V: GERŠAK, Ksenija (ur.), VRABIČ DEŽMAN, Lucija (ur.). Miomi in endometrioza : zbornik prispevkov strokovnega srečanja. Ljubljana: Združenje za ambulantno ginekologijo - Slovensko zdravniško društvo, 2015, str. 8-12. [COBISS.SI-ID [5301311](#)]

27. TAKAČ, Iztok, BUT, Igor, RELJIČ, Milan, ARKO, Darja, GAVRIČ-LOVREC, Vida, KOVAČ, Vilma, ŽEGURA, Branka, PAKIŽ, Maja, FOKTER DOVNIK, Nina, DOVNIK, Andraž. Zapleti po laparoskopski miomektomiji. V: 13. kongres endoskopske kirurgije Slovenije, simpozij z mednarodno udeležbo, Maribor, 16.-18. april, 2015. KREBS, Bojan (ur.), IVANECZ, Arpad (ur.). [Zbornik predavanj]. Maribor: Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo, 2015, str. 146-151. [COBISS.SI-ID [5339711](#)]

1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje)

28. TAKAČ, Iztok, SMRKOLJ, Špela, IVANUŠ, Urška, ARKO, Darja, DOVNIK, Andraž. Nove smernice za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. V: 6. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo, Brdo pri Kranju, 6. november 2015. IVANUŠ, Urška (ur.), PRIMIC-ŽAKELJ, Maja (ur.). Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2015, str. 11. [COBISS.SI-ID [5536575](#)]

29. TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž, PAKIŽ, Maja, ARKO, Darja. Inquiry and a computer program for following patients with preinvasive cervical lesions. V: 3. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka vrata matenice s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 24. 1. 2015. Zbornik sažetaka = Abstract book. [Zagreb: s. n., 2015], [1] str. [COBISS.SI-ID [5243967](#)]

1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

30. DOVNIK, Andraž, CRNOBRNJA, Bojana, PAKIŽ, Maja, ŽEGURA, Branka, TAKAČ, Iztok. The changes in the diagnosis and treatment of endometrial cancer. V: LUKANOVIČ, Adolf (ur.), TAKAČ, Iztok (ur.), OCVIRK, Marija (ur.). Book of proceedings. Dobrna: Zavod IARMR, 2015, str. 22. [COBISS.SI-ID [5502271](#)]

31. PAKIŽ, Maja, CRNOBRNJA, Bojana, DOVNIK, Andraž, TAKAČ, Iztok, ŽEGURA, Branka. Positive peritoneal cytology in patients with early but not advanced endometrial cancer following hysteroscopy. V: ESGO19 : European Gynaecological Oncology Congress 2015. Geneva: Kenes International, cop. 2015, [1] str.
<http://eacademy.esgo.org/esgo/2015/19th/107976/maja.pakiz.positive.peritoneal.cytology.in.patients.with.early.but.not.html?f=m3s460054>. [COBISS.SI-ID [5540159](#)]

32. PAKIŽ, Maja, DOVNIK, Andraž, CRNOBRNJA, Bojana, ŽEGURA, Branka, TAKAČ, Iztok. Pozitivni izpirki male medenice po histeroskopski biopsiji endometrija pri karcinomu endometrija - resničen problem?. V: 13. kongres endoskopske kirurgije Slovenije, simpozij z mednarodno udeležbo, Maribor, 16.-18. april, 2015. KREBS, Bojan (ur.), IVANECZ, Arpad (ur.). [Zbornik predavanj]. Maribor: Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo, 2015, str. 162-163. [COBISS.SI-ID [5338943](#)]

1.13 Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci

33. DOVNIK, Andraž, KNEZ, Jure, KOVAČ, Vilma, PAKIŽ, Maja. Ultrazvočna preiskava endometrija v reproduktivnem obdobju in v postmenopavzi. V: GAVRIČ-LOVREC, Vida (ur.). 4. Mariborska šola ultrazvočne diagnostike v ginekologiji in perinatologiji : učno gradivo. Maribor: Medicinska fakulteta: Univerzitetni klinični center, 2015, str. 28-32, ilustr. [COBISS.SI-ID [5479743](#)]

34. DOVNIK, Andraž, PAKIŽ, Maja, POLJAK, Mario. Prikaz primera : HPV negativni rak materničnega vratu. V: 6. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo, Brdo pri Kranju, 6. november 2015. IVANUŠ, Urška (ur.), PRIMIC-ŽAKELJ, Maja (ur.). Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2015, str. 21-22. [COBISS.SI-ID [5588031](#)]

1.17 Samostojni strokovni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji

35. TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž. Redki primeri. 8.1., Zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti. V: URŠIČ-VRŠČAJ, Marjetka, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2012, str. 39-40. [COBISS.SI-ID [4449599](#)]

MONOGRAFIJE IN DRUGA ZAKLJUČENA DELA

2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid

36. URŠIČ-VRŠČAJ, Marjetka, SMRKOLJ, Špela, PETRIČ, Primož, PRIMIC-ŽAKELJ, Maja, BRAČKO, Matej, STRŽINAR, Vida, KOBAL, Borut, CVJETIČANIN, Branko, MOŽINA, Andrej, MEGLIČ, Leon, ZORE, Andrej, ŠEGEDIN, Barbara, ROBIČ, Vesna, FRAS, Albert-Peter, BEBAR, Sonja, VAKSELJ, Aleš, BAŠKOVIČ, Milan, DJURIŠIČ, Astrid, CERAR, Olga, TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž. Postopki za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2012. 16 str., ilustr. [COBISS.SI-ID [263959808](#)]

37. URŠIČ-VRŠČAJ, Marjetka, SMRKOLJ, Špela, PETRIČ, Primož, PRIMIC-ŽAKELJ, Maja, BRAČKO, Matej, STRŽINAR, Vida, KOBAL, Borut, CVJETIČANIN, Branko, MOŽINA, Andrej, MEGLIČ, Leon, ZORE, Andrej, ŠEGEDIN, Barbara, ROBIČ, Vesna, FRAS, Albert-Peter, BEBAR, Sonja, VAKSELJ, Aleš, BAŠKOVIČ, Milan, DJURIŠIČ, Astrid, CERAR, Olga, TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2012. 50 str., ilustr. ISBN 978-961-6071-77-2. [COBISS.SI-ID [262798592](#)]

IZVEDENA DELA (DOGODKI)

3.15 Prispevek na konferenci brez natisa

38. TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž, FOKTER DOVNIK, Nina, ARKO, Darja. Bleeding after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) : is infection of the uterine cervix a risk factor? : 14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Vancouver, Canada, October 13-16, 2012. Vancouver, 2012. [COBISS.SI-ID [4440383](#)]

39. TAKAČ, Iztok, ČAS-SIKOŠEK, Nina, DOVNIK, Andraž. Breast conserving surgery of nonpalpable breast cancer using intraoperative ultrasound : poster on 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society Uniting the globe in the fight against gynecologic cancer, Melbourne, Australia, November 8-11, 2014. [COBISS.SI-ID [5163071](#)]

3.25 Druga izvedena dela

40. TAKAČ, Iztok, DOVNIK, Andraž. The role of the menstrual cycle phase in occurrence of postoperative bleeding following large loop excision of the transformation zone (LLETZ) : 1st International Congress and 2nd Croatian Symposium on the Prevention and Treatment of Early Cervical Cancer, Zagreb, 24.-26. 1. 2013. Zagreb, 2013. [COBISS.SI-ID [4568127](#)]

8.3 Delovni življenjepis kandidata

Rodil sem se 4. decembra 1985 v Celju. Od leta 1992 do 2000 sem v Celju obiskoval osnovno šolo, ki sem jo zaključil z odličnim uspehom. Leta 2000 sem se vpisal na Gimnazijo Lava Celje. Maturiral sem leta 2004 z odličnim uspehom.

Leta 2004 sem vpisal študij medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Diplomiral sem 9. 3. 2011 s povprečno oceno 9,0. Od 1. 4. do 31. 9. 2011 sem opravljal pripravništvo v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. 26. 9. 2011 sem opravil strokovni izpit. Od 1. 12. 2011 do 30. 6. 2012 sem bil v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor zaposlen kot sobni zdravnik na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo, od 1. 7. 2012 do 30. 11. 2012 pa sem na isti Kliniki delal prostovoljno. S 1. 4. 2013 sem pričel specializacijo iz ginekologije in porodništva za mariborsko regijo. 1. 10. 2012 sem se vpisal na doktorski študij Biomedicinska tehnologija na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru.

Med svojih pet dosedanjih najpomembnejših znanstveno-raziskovalnih dosežkov štejem:

- soavtorstvo pri članku Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Pečovnik-Balon B, Gorenjak M, Maver U, Takač I. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *Eur J Obst Gyn and Repr Biol.* 2014; 181: 6–9, objavljenem v reviji, ki jo citira SCI (IF = 1,695);
- soavtorstvo pri članku Arko D, Dovnik A, Fokter N, Takač I. The role of genital pathogens in morbidity following diathermy loop excision of the transformation zone of the uterine cervix. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 117(1): 27–9, objavljenem v reviji, ki jo citira SCI (IF = 1,537);
- soavtorstvo pri pripravi smernic Takač I, Dovnik A. Zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti. In: Uršič Vrščaj M, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. 1st ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2012. p. 39-40;
- soavtorstvo pri članku Čas Sikošek N, Dovnik A, Arko D, Takač I. The role of intraoperative ultrasound in breast-conserving surgery of nonpalpable breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126 (3–4): 90–4, objavljenem v reviji, ki jo citira SCI (IF = 0,836);
- soavtorstvo poglavja v učbeniku Takač I, Dovnik A. Kazalniki kakovosti v perinatologiji. V: Takač I, Geršak K, ur. *Ginekologija in perinatologija*. 1st ed. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2016. p. 432–3.

8.4 Zahvala

Zahvaljujem se svojemu mentorju pri doktoratu in pri specializaciji, red. prof. dr. Iztoku Takaču, dr. med., svetniku, za uvajanje v znanstveno-raziskovalno delo, spodbudo in usmerjanje pri nastajanju doktorata.

Za povabilo k sodelovanju v tem raziskovalnem projektu in koordinacijo raziskovalnega dela se zahvaljujem predstojniku Oddelka za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, doc. dr. Farisu Mujezinoviću, dr. med. Za pomoč pri zbiranju podatkov o novorojenčkih in urejanje raziskovalne dokumentacije se zahvaljujem vodji Odseka za neonatologijo, asist. dr. Mileni Treiber, dr. med. Za sodelovanje pri projektu se zahvaljujem tudi red. prof. dr. Bredi Pečovnik Balon, dr. med., mag. Maksimilijanu Gorenjaku, mag. farm. in doc. dr. Urošu Mavru, mag. farm.

Iskreno se zahvaljujem vsem babicam Oddelka za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor za požrtvovalno 24-urno zbiranje podatkov in vzorcev krvi za določitev koncentracij vitamina D.

Zahvaljujem se sestri Maruši za podporo in pomoč pri oblikovanju doktorske naloge. Hvala tudi staršem, ki so mi vedno stali ob strani.

Nenazadnje, dragi Nini in Meti hvala za vse.

8.5 Izjava doktoranda

UNIVERZA V MARIBORU

MEDICINSKA FAKULTETA

IZJAVA DOKTORSKEGA KANDIDATA

Podpisani Andraž Dovnik, dr. med., vpisna številka 30811525,

izjavljam,

da je doktorska disertacija z naslovom **Sezonska nihanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih v mariborski regiji**

- rezultat lastnega raziskovalnega dela,
- da predložena disertacija v celoti ali v delih ni bila predložena za pridobitev kakršnekoli izobrazbe po študijskem programu druge fakultete ali univerze,
- da so rezultati korektno navedeni in
- da nisem kršil avtorskih pravic in intelektualne lastnine drugih.

Podpis doktorskega kandidata:

