

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Mgr Elżbieta Sochacka-Tatara

**Zawartość witaminy A w żywieniu kobiet w okresie
przedkoncepcyjnym a zdrowie noworodka**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. Beata Tobiasz-Adamczyk

Pracę wykonano w Katedrze Epidemiologii
i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. Beata Tobiasz-Adamczyk

Kraków, 2009

Badanie przedstawione w pracy jest częścią projektu finansowanego z grantu badań międzynarodowych “Vulnerability of the Fetus/ Infant to PAH, PM_{2,5} and ETS” (5 R01 ES10165 NIEHS; 02/01/00 - 01/31/04) oraz The Gladys and Roland Harriman Foundation, N. York. Kierownik badań: Prof. FP. Perera i Prof. W. Jędrychowski.

The presented study is a part of research received funding from an R01 grant entitled “Vulnerability of the Fetus/ Infant to PAH, PM_{2,5} and ETS” (5 R01 ES10165 NIEHS; 02/01/00 - 01/31/04) and The Gladys and Roland Harriman Foundation, N. York. Principal investigator: Prof. FP Perera; Co-investigator: Prof. W. Jędrychowski.

Składam serdeczne podziękowania opiekunowi pracy Pani Prof. dr hab. Beacie Tobiasz-Adamczyk za czas i cenne uwagi poświęcone powstaniu tej pracy.

Dziękuję również Panu Prof. dr hab. Wiesławowi Jędrychowskiemu za udostępnienie wyników badań i niezastąpioną pomoc w podczas realizacji pracy.

Spis treści

1. Wstęp	6
1.1. Najczęściej wykorzystywane wskaźniki zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu	6
1.2. Konsekwencje wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania	8
1.3. Czynniki ryzyka niskiej masy urodzeniowej	9
1.4. Wpływ żywienia matki na wynik ciąży	13
1.5. Witamina A	18
1.5.1. Zapotrzebowanie na witaminę A	21
1.5.2. Rola biologiczna witaminy A	23
1.5.3. Rola witaminy A w rozwoju płodowym	23
1.5.4. Teratogenne działanie nadmiaru witaminy A	26
1.5.5. Molekularne mechanizmy działania witaminy A	27
2. Cel badania i hipotezy badawcze	30
3. Materiał i metody	31
3.1. Schemat badania i badana populacja	31
3.2. Ocena sposobu żywienia	34
3.3. Analiza statystyczna	35
4. Wyniki	37
4.1. Charakterystyka badanej populacji	37
4.2. Ocena sposobu żywienia się matek w okresie poprzedzającym ciążę	40
4.3. Podaż witaminy A według cech matki i noworodka	44
4.4. Ocena wpływu zawartości witaminy A w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym na parametry antropometryczne noworodka	51
4.4.1. Masa urodzeniowa	51
4.4.2. Długość urodzeniowa	59
4.4.3. Urodzeniowy obwód główki	66
4.4.4. Hipotrofia	73
4.4.5. Ocena stopnia dojrzałości noworodków w skali K	76
5. Dyskusja	79
5.1. Prawdopodobne mechanizmy	80
5.2. Uzyskane wyniki w świetle dotychczasowych badań	87

5.3. Zalety i ograniczenia badania	87
5.4. Podsumowanie	89
6. Wnioski	91
7. Streszczenie	92
8. Summary	94
9. Piśmiennictwo	96
Aneks 1. Wykaz używanych skrótów	112

1. Wstęp

Okres od poczęcia do narodzenia dziecka to czas intensywnych, ściśle skoordynowanych w czasie zmian rozwojowych, gdzie początkowo z dwóch połączonych ze sobą komórek, poprzez szybkie zwiększenie ich liczebności i stopniowe tworzenie się struktur tkanek i narządów, powstaje nowy organizm, zdolny do samodzielnego funkcjonowania poza łonem matki. Pojawienie się czynników zakłócających ten proces niesie ze sobą konsekwencje dla rozwoju płodu, noworodka i dziecka, które mogą powodować odległe skutki w wieku dorosłym. Wielkość i rodzaj wywołanego efektu zależy w dużej mierze od natężenia, charakteru i sposobu działania czynnika zakłócającego rozwój oraz od czasu jego pojawienia się w okresie rozwoju prenatalnego. Parametry antropometryczne noworodka mierzone zaraz po urodzeniu, a zwłaszcza masa urodzeniowa, mogą być stosunkowo czułym i prostym w pomiarze wskaźnikiem ewentualnych zakłóceń pojawiających się w trakcie życia płodowego.

1.1. Najczęściej wykorzystywane wskaźniki zaburzeń wewnątrzmacicznego wzrastania płodu

Według definicji WHO noworodek z niską masą urodzeniową (low birth weight - LBW) to noworodek, który przy urodzeniu waży poniżej 2500 g. Ten punkt odcięcia został wybrany na podstawie danych epidemiologicznych, z których wynika, że dzieci z tak niską masą urodzeniową mają znacznie większe ryzyko zgonu w okresie pierwszego roku życia w porównaniu do noworodków z większą masą urodzeniową [1,2]. Jednak jest to grupa heterogenna, obejmująca zarówno noworodki urodzone przedwcześnie (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży), jak i noworodki donoszone, u których w czasie życia płodowego doszło do zahamowania wzrastania. Noworodki, których urodzeniowa masa ciała mieści się w przedziale poniżej 10 centyla rozkładu masy ciała dla określonego czasu trwania ciąży i płci zostały określone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (small for gestational age - SGA). Jednak i ta definicja nie w pełni oddaje rozmiar zjawiska. Grupa ta mieści w sobie również najmniejsze prawidłowo rozwinięte noworodki, a równocześnie część noworodków, u których doszło do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania (intrauterine growth retardation – IUGR), nie spełnia kryteriów włączenia do tej grupy, choć w rzeczywistości są one mniejsze w stosunku do

potencjalnych parametrów urodzeniowych, jakie mogły osiągnąć [3].

Częstość porodów z niską masą urodzeniową na świecie wynosi około 15,5%, z czego większość przypada na kraje rozwijające się [4]. Jednak w ostatnich latach w krajach wysoko rozwiniętych, mimo znacznego postępu w opiece medycznej nad kobietą ciężarną, obserwuje się wzrost liczby porodów z niską masą urodzeniową. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca poznane. W pewnej mierze może być to paradoksalnie spowodowane przez postęp w dziedzinie ginekologii, stosowanie technik wspomagania rozrodu i - co również jest z tym związane - większą częstością porodów mnogich, czy też częstszymi decyzjami o wcześniejszym zakończeniu ciąży przy zagrażającym zgonie wewnątrzmacicznym.



Rycina 1: Częstość występowania porodów z niską masą urodzeniową (<2500g) w Polsce – źródło: European Health for All database (HFA-DB).

Wzrost częstości porodów z niską masą urodzeniową można zaobserwować zarówno dla krajów Europy Zachodniej, jak i dla Polski, gdzie od 2000 roku odnotowuje się trend wzrostowy liczby porodów z niską masą urodzeniową - ryc.1. Jednak w odróżnieniu od pozostałych krajów, w Polsce liczba porodów wielorakich i przedwczesnych pozostaje na podobnym poziomie, zwiększa się zatem przede wszystkim odsetek porodów hipotroficznym [5].

1.2. Konsekwencje wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania

Nieprawidłowości w rozwoju prenatalnym niosą ze sobą szereg konsekwencji zdrowotnych w całym życiu osobniczym. U płodów z zahamowaniem rozwoju wewnątrzmacicznego znacznie częściej pojawiają się zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, takie jak np. zaburzona funkcja rozkurczowa komór serca, nieprawidłowe przepływy w naczyniach żylnych i naczyniach wieńcowych, zmniejszenie przepływu rozkurczowego w tętnicy pępowinowej [6]. W okresie noworodkowym niska masa urodzeniowa wiąże się ze zwiększoną umieralnością i częstością powikłań w okresie okołoporodowym, między innymi z większą skłonnością do hipotermii i hipoglikemii oraz podatnością na zakażenia [7,8]. Wielość i różnorodność zaburzeń występujących u noworodków hipotroficznym stanowi istotny problem w opiece perinatologicznej [9]. Później, w okresie dzieciństwa, dzieci takie wykazują często opóźnienia w rozwoju fizycznym i intelektualnym [10,11], część z nich osiąga również niski wzrost ostateczny - poniżej 2 odchyłań standardowych w stosunku do wartości średniej dla danej płci [12]. W życiu dorosłym obserwujemy także odległe skutki zaburzeń rozwoju płodowego. Wskutek zahamowanego rozwoju płodu może dochodzić do trwałych zmian funkcji metabolicznych i endokrynnych, prowadzących do zwiększonej częstości występowania cukrzycy czy rozwoju zespołu metabolicznego w wieku dorosłym [13,14]. Częstość występowania chorób o podłożu endokrynnym, metabolicznym, nadciśnienia tętniczego czy nawet zgonów z powodu chorób układu krążenia jest wyraźnie większa u osób, które urodziły się z cechami hipotrofii [15,16,17,18].

Zgodnie z zaproponowanymi hipotezami „oszczędnego fenotypu” (thrifty phenotype) Neel’a (1962), czy tzw. hipotezą programowania metabolicznego płodu Barkera (1993), nieprawidłowe odżywienie płodu wywołuje trwałe adaptacyjne zmiany metaboliczne, endokrynnie i strukturalne w organizmie [19,20]. W warunkach ograniczonej podaży składników odżywczych dochodzi do przestawienia funkcji metabolicznych organizmu na oszczędzanie substancji energetycznych, zmniejsza się aktywność lipolityczna, zużycie tlenu i spoczynkowe wydatkowanie energii, natomiast zwiększa podstawowe i stymulowane glukozą stężenie insuliny. Z drugiej strony, dla zapewnienia prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, konieczna jest redystrybucja składników odżywczych; u niedożywionego płodu rozwija się obwodowa insulinooporność, co pozwala na zwiększenie dowozu substancji pokarmowych do mózgu, kosztem ograniczenia ich dostępności dla tkanki mięśniowej. Konsekwencją tego jest

zmniejszenie liczby lub upośledzenie funkcji receptorów glukozy w mięśniach szkieletowych oraz zmniejszenie masy komórek niektórych narządów, jak wątroba, trzustka czy nerki. Mechanizmy molekularne odpowiadające za adaptację do takich niesprzyjających warunków nie są do końca znane, tym niemniej niedobór istotnych mikro- i makroelementów może prowadzić do zmiany ekspresji genów i sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz modyfikacji epigenetycznych genomu. Zaburzona zostaje również proliferacja komórek i nasila się zjawisko apoptozy [21]. Zmiany te zwiększają szanse płodu na przeżycie, ale jednocześnie „programują” wystąpienie chorób w późniejszym okresie życia, w szczególności gdy zadziałają niesprzyjające czynniki środowiskowe (nieprawidłowa dieta, stres). Paradoksalnie, problem ten może być szczególnie widoczny w krajach rozwiniętych, gdzie płód przystosowany do warunków ograniczonej dostępności składników odżywczych trafia po urodzeniu w środowisko obfitujące w pokarm. Tak różne warunki życia w okresie płodowym i po urodzeniu predestynują do wystąpienia wielu chorób, zwłaszcza o podłożu metabolicznym [22]. Pojawia się również coraz więcej doniesień upatrujących źródeł obecnej pandemii otyłości jako konsekwencji niedożywienia w okresie prenatalnym i późniejszego przyspieszonego wzrostu (catch-up growth) [23,24,25].

1.3. Czynniki ryzyka występowania niskiej masy urodzeniowej

Czynniki ryzyka wystąpienia niskiej masy urodzeniowej czy wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania można podzielić na trzy grupy: 1) czynniki płodowe, związane głównie z materiałem genetycznym, aberracjami chromosomalnymi, wadami rozwojowymi oraz infekcjami wewnątrzmacicznymi; 2) czynniki łożyskowe – przede wszystkim niewydolność lub zmiany anatomiczne w jego obrębie; 3) czynniki matczyne, zwane również środowiskowymi, ze względu na to, iż płód rozwija się wewnątrz organizmu matki, który stanowi dla niego środowisko zewnętrzne [1,9,14]. Do czynników matczynych można zaliczyć między innymi niski wzrost i masę ciała matki, jej młody wiek, krótkie odstępy pomiędzy kolejnymi ciążami, ciążę mnogą, występowanie chorób przewlekłych, takich jak np. nadciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca czy choroby nerek. Istotne znaczenie mają również elementy stylu życia matki, przede wszystkim nadużywanie alkoholu, branie narkotyków, stosowanie niektórych leków, czy palenie papierosów, które jest jedną z głównych przyczyn hipotrofii w krajach rozwiniętych [1].

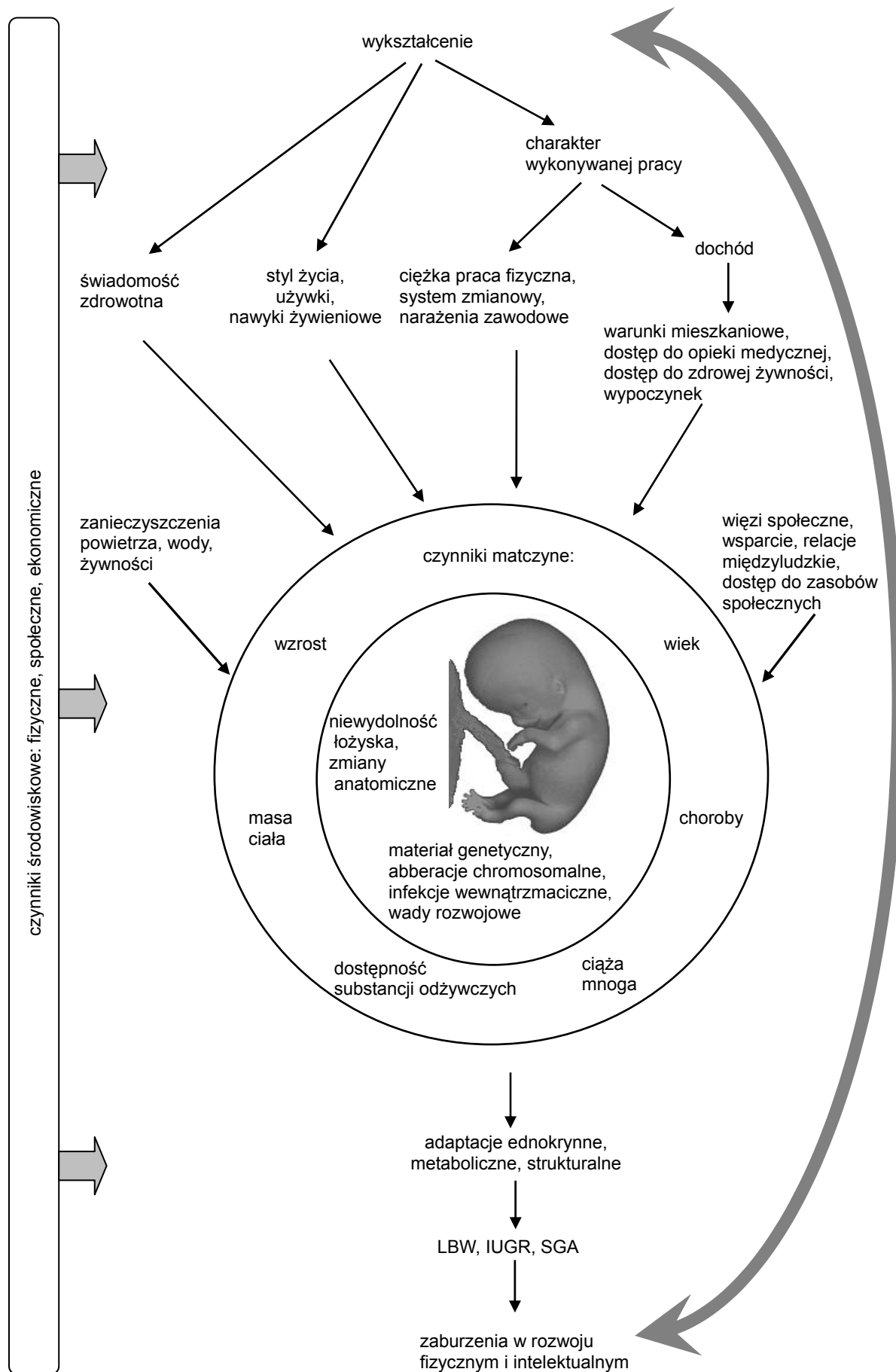
Należy również brać pod uwagę czynniki zewnętrzne oddziałujące na matkę, w szczególności uwarunkowania społeczno-ekonomiczne i środowiskowe, które wpływając na zdrowie matki, pośrednio modyfikują rozwój płodu. Substancje toksyczne, pochodzące ze środowiska, w tym z powietrza, wody czy żywności, na które narażona jest kobieta ciężarna mogą zarówno oddziaływać na jej zdrowie, jak i przenikać przez łożysko, a przez to bezpośrednio wpływać na rozwój płodu [26,27]. Wiele badań potwierdza także niekorzystny wpływ niskiego statusu społeczno-ekonomicznego na występowanie porodów przedwczesnych i parametry urodzeniowe noworodka [28,29,30]. Jednak uważa się, że status społeczno-ekonomiczny najprawdopodobniej nie jest bezpośrednią przyczyną porodów przedwczesnych czy IUGR, a oddziałuje poprzez związane z nim czynniki ryzyka, takie jak zły stan odżywienia, częstsze występowanie zachowań antyzdrowotnych, stosowanie używek, ryzykowne zachowania seksualne zwiększające częstość występowania zakażeń dróg rodnych oraz wcześniejsze podejmowanie aktywności seksualnej. Kobiety o niskim statusie są w większym stopniu narażone na chroniczny stres wywołany przez złe warunki mieszkaniowe, niedostatki finansowe, bezrobocie, brak partnera, ale także przemoc domową czy brak wsparcia społecznego. Z drugiej strony zły status materialny partnera wpływa na zasoby finansowe rodziny, zwłaszcza w przypadku gdy kobieta nie pracuje zawodowo, niekorzystnie oddziałując na rozwój płodu [31,32]. Wśród kobiet z niskim statusem częściej również występują ciąża nieplanowane lub niechciane, co zmniejsza motywację do zachowań prozdrowotnych w tym okresie oraz powoduje, że później zgłaszają się one do ginekologa co może sprawiać, że świadczona im opieka medyczna może być niewystarczająca [33,34].

Wiele badań wskazuje, że najważniejsze znaczenie spośród czynników społeczno-ekonomicznych, można przypisać wykształceniu. Zdobyte w okresie dzieciństwa i wczesnej młodości wykształcenie determinuje charakter wykonywanej pracy, co z kolei wpływa na uzyskiwany dochód, warunkujący status ekonomiczny w dorosłym życiu. Niewielkie zasoby finansowe nie pozwalają na zapewnienie dobrych warunków mieszkaniowych i dostępu do opieki medycznej na odpowiednim poziomie, co jest szczególnie istotne w okresie ciąży. Dostęp do zdrowej, dobrej jakości żywności czy zapewnienie warunków do odpoczynku są także uwarunkowane posiadanymi zasobami finansowymi. Sam charakter wykonywanej pracy (ciężka praca fizyczna, w systemie zmianowym, zbyt duża liczba przepracowanych godzin w ciągu doby, stresujące warunki) oraz narażenia zawodowe: fizyczne, chemiczne lub biologiczne, z którymi spotyka się kobieta ciężarna mogą wywierać także niekorzystny wpływ na rozwój płodu [35,36].

Z kolei lepsze wykształcenie wpływa na podniesienie świadomości zdrowotnej; zwiększa wiedzę na temat czynników mogących zagrażać utrzymaniu dobrego stanu zdrowia, oraz dostarcza informacji, jakie zachowania decydują o potencjale zdrowotnym, co z kolei zapewnia motywację do podejmowania działań prozdrowotnych. W przypadku kobiet ciężarnych, wiedza na temat czynników ryzyka i świadomość zagrożeń dla rozwijającej się ciąży, w dużej mierze może zmodyfikować ich zachowania, prowadząc do eliminacji używek (alkohol, papierosy), szczególnej dbałości o higienę (osobistą, okolic intymnych, jamy ustnej) w czasie ciąży oraz poprawę sposobu odżywiania.

Wykształcenie może zatem oddziaływać na wielu poziomach na stan zdrowia matki, zarówno poprzez modyfikacje oddziaływań czynników społecznych, ekonomicznych, jak i fizycznych, a przez to pośrednio wpływać na rozwój płodu, co znalazło potwierdzenie w wielu badaniach [37,38].

Patrząc z perspektywy *life course approach*, okres prenatalny jest najwcześniejszym stadium w rozwoju człowieka, kiedy działające czynniki ryzyka mogą wywołać nieodwracalne skutki zdrowotne, jak i wpłynąć na podatność osobniczą, predysponując do występowania chorób w późniejszym życiu. Zaburzenia te, mogą być związane z występowaniem zmian na poziomie materiału genetycznego, ale również modyfikacjami epigenetycznymi. Jednocześnie adaptacje na poziomie endokrynnym, metabolicznym czy strukturalnym do zmienionych warunków środowiska wewnątrzmacicznego, prowadzą do zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania. Niska masa urodzeniowa zwiększa zaś ryzyko nieprawidłowości w rozwoju fizycznym i intelektualnym, co zmniejsza szansę na uzyskanie lepszego wykształcenia i powoduje, że zaburzenia te mogą się przenosić między generacjami, predysponując kolejne pokolenia do powielania analogicznych wzorców – ryc. 2.



Rycina 2: Wieloaspektowe uwarunkowania zaburzeń rozwoju płodu.

1.4. Wpływ żywienia matki na wynik ciąży

Po zapłodnieniu rozwijający się zarodek czerpie substancje odżywcze z jaja płodowego, jednak zawartość substancji odżywczych w nim zawartych jest niewielka i szybko ulega wyczerpaniu. Po zagnieżdżeniu w macicy, blastocysta początkowo odżywiana jest przez płyn śródmiąższowy pochodzący z endometrium, ale w ciągu kolejnego tygodnia tworzą się kosmki pierwotne wypełnione krwią matczyną. W trzecim tygodniu po zapłodnieniu pojawiają się w kosmkach naczynia płodowe, a pod koniec czwartego tworzy się układ krążenia płodu i tą drogą, poprzez wymianę łożyskową, już do zakończenia ciąży płód pobiera niezbędne substancje odżywcze z organizmu matki. Aby sprostać zwiększonym potrzebom zmienia się metabolizm i rośnie zapotrzebowanie na składniki odżywcze kobiety ciężarnej [39]. Jednak nie zawsze podaż z diety matki jest w stanie pokryć zapotrzebowanie rozwijającego się dziecka. Ponadto, w takich przypadkach, jak ciąża nastolatek czy kobiet pracujących ciężko fizycznie, ilość substancji odżywczych docierających do płodu może być dodatkowo ograniczona ze względu na zwiększone zapotrzebowanie organizmu matki, stąd częściej rodzą one dzieci z mniejszą masą urodzeniową [40,41]. Także zbyt krótki odstęp pomiędzy kolejnymi ciążami zwiększa ryzyko niekorzystnego wyniku ciąży, gdyż jest to czas niewystarczający do odbudowy zapasów składników odżywczych, niezbędnych dla prawidłowego rozwoju i przebiegu kolejnej ciąży [42,43].

Również stres, zarówno fizyczny jak i psychiczny, infekcje, palenie papierosów czy picie alkoholu mogą pośrednio wpływać na rozwój płodu poprzez modyfikację stanu odżywienia kobiety, zmniejszając wchłanianie substancji odżywczych, powodując zmianę ich biodostępności, większą utratę, czy wreszcie modyfikując apetyt lub zwyczaje żywieniowe.

Istnieją dwa nurty badań nad wpływem żywienia na wynik ciąży. Jednym z nich jest analiza wpływu parametrów antropometrycznych matki przed ciążą oraz przyrostu masy ciała w czasie ciąży, jako wskaźników stanu odżywienia, na parametry antropometryczne płodu. Zaletą tego typu badań jest stosunkowo prosty pomiar ekspozycji - parametrów antropometrycznych matki, takich jak wzrost, masa ciała, wskaźnik BMI, przyrost masy ciała w czasie ciąży, czy rzadziej stosowane - obwód ramienia i pomiar fałdów tłuszczowych. Wiele dotychczasowych doniesień potwierdza niekorzystny przebieg i wynik ciąży u kobiet z niedowagą przed ciążą. Matki niższe, z mniejszą masą ciała

i niższym BMI rodzą dzieci z mniejszymi parametrami urodzeniowymi (masą, długością ciała, obwodem główki), częściej też obserwuje się wśród nich przypadki niskiej masy urodzeniowej i IUGR [44,45]. Problem ten jest szczególnie widoczny w krajach rozwijających się, gdzie duży odsetek kobiet w wieku rozrodczym wykazuje objawy niedożywienia. Niemniej również w krajach rozwiniętych można zaobserwować, że kobiety z niską przedciążową masą ciała częściej rodzą dzieci z objawami hipotrofii [46,47]. Bardzo istotną rolę odgrywa także prawidłowy przyrost masy ciała w przebiegu ciąży, odpowiedni do stanu odżywienia przed ciążą. Zbyt niski przyrost niesie ze sobą podobne konsekwencje jak niedobór masy ciała przed ciążą [48]. Nie ma zgodności pomiędzy autorami badań czy większą rolę odgrywa prawidłowa masa ciała przed ciążą, czy ciążowy przyrost masy ciała, natomiast kwestią niebudzącą wątpliwości jest pozytywny związek pomiędzy parametrami antropometrycznymi noworodka a odpowiednim stanem odżywienia matki zarówno przed jak i w czasie trwania ciąży [49,50,51,52], co również znalazło potwierdzenie w obserwacjach przeprowadzonych w badanej populacji [53]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że więcej nie zawsze znaczy lepiej. Kobiety otyłe mają większe trudności z zajściem w ciążę, a w samym jej przebiegu obserwuje się u nich zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego i cukrzycy ciężarnych, częstsze zakończenia ciąży cięciem cesarskim, zaś w późniejszym okresie występuje zwiększona umieralność noworodków [54,55]. Także zbyt wysoki przyrost masy ciała w ciąży może powodować podobne konsekwencje, w tym konieczność zakończenia ciąży przez cięcie cesarskie i zwiększone ryzyko makrosomii płodu [56].

Drugi sposób oceny wpływu żywienia matki na stan zdrowia noworodka opiera się na analizie częstości spożywania poszczególnych grup produktów lub zawartości składników odżywczych w diecie kobiet ciężarnych. Tak jak w przypadku każdych badań dotyczących oceny sposobu żywienia i jego wpływu na stan zdrowia, pojawia się szereg problemów związanych z właściwym oszacowaniem ekspozycji – podaży poszczególnych składników odżywczych. Istnieje wiele metod stosowanych w ocenie sposobu żywienia np. kwestionariuszowe, jak wywiad 24- lub 48-godzinny, metoda bieżących notowań, kwestionariusz częstości spożycia, czy wreszcie najdokładniejsza z nich – metoda podwójnej porcji [57]. Jednak każda z tych metod ma swoje ograniczenia, stąd też najczęściej konieczny jest kompromis pomiędzy dokładnością oszacowania zawartości składników odżywczych w racji pokarmowej, co jest możliwe zazwyczaj tylko dla pojedynczych dni, a oceną zwyczajowego sposobu żywienia, co pozwala w większym stopniu uwzględnić zmienność w sposobie żywienia pomiędzy kolejnymi okresami czasu

(różnice wynikające z wahań apetytu, dostępności produktów sezonowych itp.). Trudności te powodują, że w dostępnej literaturze można znaleźć mniej liczne doniesienia oceniające wpływ żywienia i podaży poszczególnych składników odżywczych w okresie ciąży na jej przebieg i rozwój płodu. Uzyskane wyniki nie zawsze są jednoznaczne, a większość badaczy wskazuje na brak związku pomiędzy sposobem żywienia w czasie ciąży a masą urodzeniową [58,59]. Niemniej jednak ukazały się również prace, które potwierdzają istnienie takiej zależności; między innymi dwa badania prospektywne prowadzone w Wielkiej Brytanii wykazały związek pomiędzy sposobem żywienia się matki a wynikiem ciąży. Godfrey i wsp. [60] wykazali, że wysoka podaż węglowodanów w początkowym okresie ciąży związana jest z mniejszą masą łożyska i masą urodzeniową dziecka. Odwrotna zależność występowała dla białka – wyższe spożycie białka pochodzenia zwierzęcego pod koniec ciąży wykazywało pozytywny związek z masą łożyska i dziecka. Natomiast w kolejnych badaniach jedynie witamina C okazała się mieć istotny wpływ na wynik ciąży. Wyższa podaż tej witaminy w początkowym okresie ciąży korelowała z większą masą łożyska i masą urodzeniową noworodka [61]. Także w badaniach biorących pod uwagę częstość spożywania poszczególnych grup produktów wykazano, że wysoka podaż ryb i owoców morza w początkowym okresie ciąży zmniejsza ryzyko SGA i zwiększa masę urodzeniową noworodka [62, 63].

Dużo częściej prowadzone są badania oceniające skuteczność interwencji żywieniowych kierowanych do kobiet ciężarnych, u których istnieje ryzyko niedożywienia. W krajach rozwijających się, gdzie problem ten jest powszechny, interwencje, obejmujące podawanie kobietom niedożywionym dodatkowych porcji żywności lub suplementację mikroskładnikami diety, przynoszą pozytywny skutek w postaci większej masy i długości urodzeniowej dzieci, zmniejszenia częstości występowania IUGR, czy umieralności okołoporodowej zarówno noworodków jak i matek [64,65,66]. W populacjach krajów rozwiniętych, gdzie niedożywienie jest rzadkie a podstawowe składniki odżywcze nie są czynnikiem limitującym rozwój płodu, większy nacisk kładzie się na jakość diety i ocenę wpływu mikroskładników diety na stan zdrowia noworodka.

Ponieważ największa dynamika wzrostu płodu przypada na trzeci trymestr ciąży, przez wiele lat panował pogląd, że w pierwszej połowie ciąży dominującą rolę pełnią przede wszystkim czynniki genetyczne, które precyzyjnie regulują tempo rozwoju, a czynniki środowiskowe mogą je zmodyfikować tylko w bardzo ograniczonym zakresie. Natomiast w drugiej połowie ciąży, kiedy następuje gwałtowne zwiększanie masy ciała

płodu, kluczową rolę przypisywano dostępności składników odżywczych, zwracając uwagę na stan odżywienia matki. Okazało się jednak, że w krajach rozwiniętych, działania mające na celu zmniejszenie liczby noworodków z niską masą urodzeniową poprzez poprawę jakości żywienia kobiet ciężarnych, na ogół nie przynoszą spodziewanych efektów [67,68]. Również w opublikowanym w 2003r systematycznym przeglądzie 65 badań eksperymentalnych, mających na celu poprawę parametrów urodzeniowych noworodka, w większości przypadków nie wykazano takiej zależności [69]. Spośród ocenianych 13 typów interwencji jedynie stosowanie preparatów magnezu i wapnia wpływało na zmniejszenie częstości występowania LBW i SGA. W przypadku badań prowadzonych w populacjach krajów rozwiniętych, bez objawów niedożywienia, podawanie ciężarnym dodatkowych ilości białka wywierało wręcz przeciwny efekt – noworodki w grupie interwencyjnej miały niższą masę urodzeniową. Pozytywny efekt suplementacji w czasie ciąży obserwuje się przede wszystkim u kobiet z grup ryzyka, to jest z niskiej klasy społecznej, z objawami niedożywienia lub palących papierosy w czasie ciąży [70,71].

W świetle znikomych korzyści, jakie daje wprowadzanie dodatkowych ilości makro- i mikroskładników na wynik ciąży wydaje się, że dieta matki w drugiej połowie ciąży ma niewielki wpływ na ostateczne parametry noworodka. Jednocześnie od lat 90-tych w literaturze pojawiają się doniesienia sugerujące, że już od samego początku ciąży działają czynniki, które są odpowiedzialne za ostateczne parametry noworodka. Na podstawie 10 lat badań, w trakcie których obserwowano około 38 tysięcy ciężarnych kobiet, Smith i wsp. (1998r) stwierdzili, że zbyt mała odległość ciemieniowo-siedzeniowa w stosunku do wieku ciążowego stwierdzona w badaniu ultrasonograficznym w pierwszym trymestrze ciąży jest predyktorem niskiej masy urodzeniowej, SGA i porodów przedwczesnych [72]. Podobną zależność wykazano również dla noworodków pochodzących z ciąż będących wynikiem sztucznego zapłodnienia. W tym przypadku data zapłodnienia była znana, co pozwoliło na precyzyjne określenie czasu trwania ciąży. Jednak nawet po standaryzacji na wiek ciążowy zbyt mała odległość ciemieniowo-siedzeniowa stwierdzona w pierwszym trymestrze ciąży wykazywała związek z niższą masą urodzeniową i częstością występowania SGA [73]. Eksperymenty prowadzone na zwierzętach wykazały, że płody zwierząt, u których zastosowano restrykcyjną dietę w okresie przed- i okołokoncepcyjnym, wykazują wolniejsze tempo rozwoju w całym okresie ciąży, niezależnie od późniejszej poprawy żywienia ciężarnych samic [74,75,76]. Także wyniki badań dotyczących suplementacji kwasem foliowym wskazują na kluczową

rolę okresu około koncepcyjnego. U kobiet przyjmujących preparaty folianów już w okresie przed planowaną ciążą ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej zmniejsza się [77,78]. Wprowadzenie takiej suplementacji w późniejszym okresie ciąży nie przynosi tak korzystnych rezultatów. Pojawia się również coraz więcej badań potwierdzających związek żywienia w najwcześniejszym okresie ciąży, lub nawet w okresie ją poprzedzającym a czasem trwania ciąży i parametrami noworodka; niektórzy badacze donoszą, że przyjmowanie preparatów wielowitaminowych już przed zapłodnieniem i w początkowym okresie ciąży przynosi korzystne efekty dla jej przebiegu [79,80]. Sugeruje to, że etapem szczególnie istotnym dla późniejszego rozwoju płodu, jest okres okołokoncepcyjny a ewentualne stosowanie suplementacji w późniejszym jej przebiegu nie jest w stanie zniwelować negatywnych efektów niedoborów pokarmowych, występujących w tym czasie [81]. Również badania prowadzone na zwierzętach wskazują na szczególnie istotną rolę prawidłowego żywienia w okresie poprzedzającym zapłodnienie i implantację zarodka. Niekorzystne efekty, wywołane brakiem niektórych składników odżywczych w tym okresie, nie są odwracalne pomimo późniejszego prawidłowego żywienia [82].

Jednym z kluczowych składników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu i prawidłowego przebiegu wielu procesów życiowych, jest witamina A. Jej rola jest szczególnie istotna w okresie rozmnażania a potem rozwoju i wzrostu płodu, zaś niedobory mogą prowadzić do zaburzenia tego procesu.

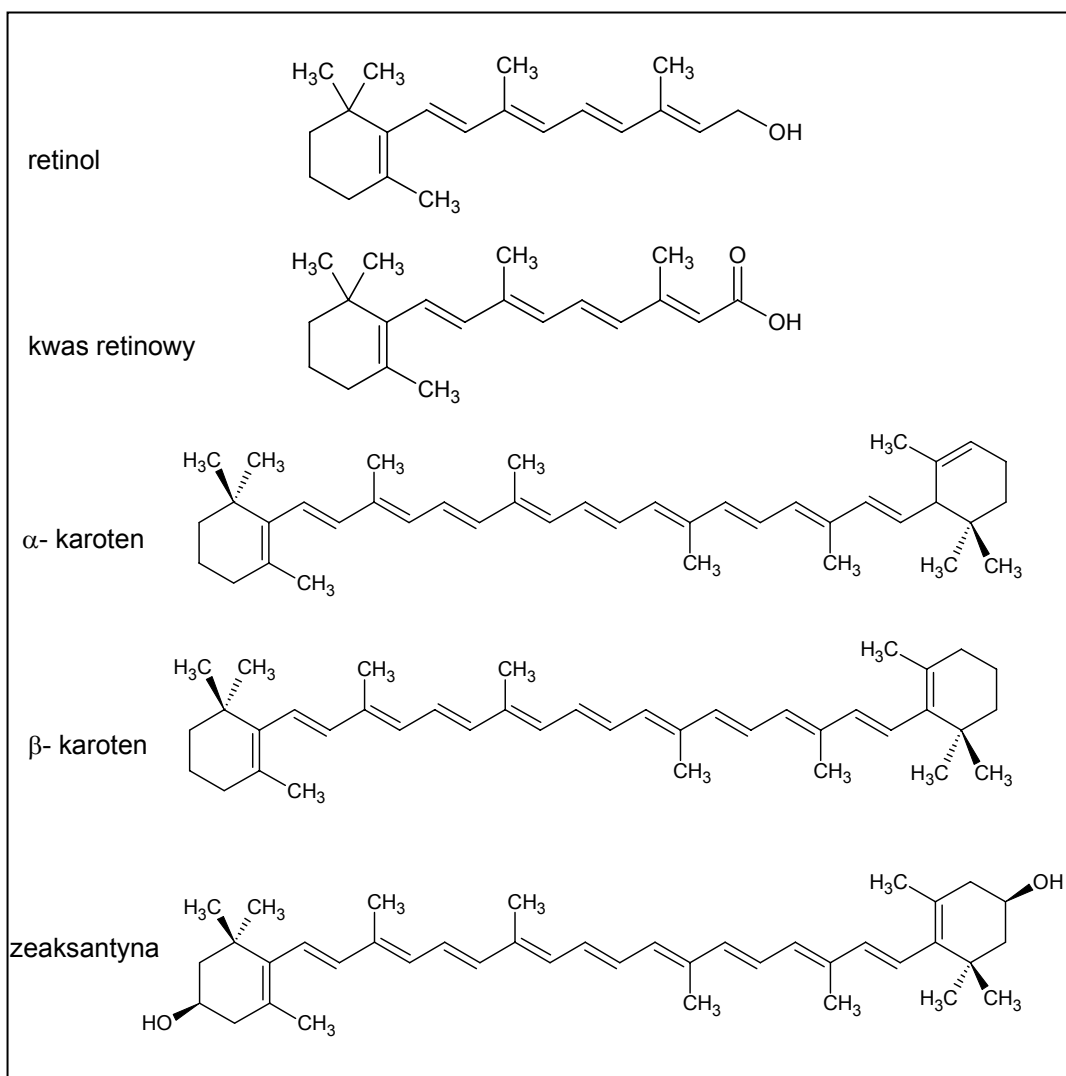
1.5. Witamina A

Skutki niedoboru witaminy A w postaci ślepoty zmierzchowej (kurzej ślepoty) były obserwowane już w starożytnym Egipcie, Rzymie czy Grecji, jednak dopiero na niecałe 100 lat temu odkryto związek tej choroby z nieprawidłowym żywieniem. Jeszcze na początku XX wieku panował pogląd, że białka, tłuszcze i węglowodany wraz z niewielkim dodatkiem soli mineralnych są wystarczające dla prawidłowego funkcjonowania i wzrostu organizmu. Jednak zwierzęta karmione wyłącznie taką mieszanką przestawały rosnąć, a jeśli taka dieta była stosowana dłużej – zdychały. Wystarczyło jednak dodać nawet niewielkie ilości mleka do pożywienia, by zwierzęta mogły przeżyć. Doprowadziło to do konkluzji, że w żywności musi występować jeszcze jakiś inny, „rozpuszczalny w tłuszczach czynnik A”, który nie odgrywa roli jako źródło energii lub materiał budulcowy, ale jest niezbędny do życia i zachowania prawidłowego przebiegu procesów wzrostowych [83,84]. W ślad za tymi odkryciami pojawiły się kolejne badania nad funkcją, budową i występowaniem witaminy A, co doprowadziło w latach 30-tych XX wieku do ustalenia budowy chemicznej i zsyntetyzowania po raz pierwszy przez Paula Karrera substancji o charakterze witaminy A.

Obecnie nazwa „witamina A” odnosi się do grupy związków chemicznych: retinolu i jego pochodnych (aldehydowych, kwasowych, estrów) oraz karotenoidów, będących prowitaminami dla witaminy A. Cechą charakterystyczną tych związków jest podobna budowa - posiadają przynajmniej jeden pierścień β -jononu i długi łańcuch polienowy - ryc. 3, oraz funkcja, jaką pełnią w organizmie.

Źródłem witaminy A w pożywieniu człowieka są zarówno produkty pochodzenia zwierzęcego, jaki i roślinnego. Różną się jednak one zasadniczo pod względem zawartości składników z tej grupy. W produktach pochodzenia zwierzęcego występuje głównie retinol i jego pochodne, przede wszystkim w postaci estrów kwasów tłuszczowych, z których w najwyższych stężeniach oznaczany jest palmitynian retinyli. Największe ilości retinolu znajdują się w tranie, wątrobie, maśle, żółtkach jaj. Karotenoidy występują głównie w świecie roślinnym, choć i niektóre produkty pochodzenia zwierzęcego mogą zawierać niewielkie ich ilości. Największe ilości karotenoidów można spotkać w czerwonych, pomarańczowych, żółtych i ciemnozielonych warzywach i owocach. Najbogatsze źródła to marchew, dynia, nać pietruszki, szpinak, morele. Obecnie znanych jest ponad 600 różnych karotenoidów, ale tylko niewielka ich część wykazuje aktywność biologiczną witaminy A. Najważniejszym związkiem z tej grupy jest β -karoten, wykazujący największą aktywność

spośród wszystkich karotenoidów i najłatwiej ulegający w organizmie konwersji do retinolu, poprzez oksydacyjnie rozszczepienie centralnego wiązania podwójnego w łańcuchu polienowym. Inne karotenoidy, będące prekursorami retinolu to między innymi pozostałe formy karotenu i kryptoksantyna. Jednak i pozostałe związki z grupy karotenoidów, jak luteina, likopen czy zeaksantyna pełnią ważną funkcję w organizmie, przede wszystkim poprzez wychwytywanie wolnych rodników. Należy wspomnieć również, że w Polsce syntetyczna witamina A jest dodawana do niektórych produktów spożywczych, np. margaryn i masła roślinnego, zaś karotenoidy znajdują szerokie zastosowanie jako środki koloryzujące w przemyśle spożywczym.



Rycina 3: Przykłady związków o charakterze witaminy A.

Ze względu na różną aktywność biologiczną związków o charakterze witaminy A, jej zawartość w produktach spożywczych i suplementach diety wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU) stosując przelicznik:

$$\begin{aligned} 1 \text{ IU witaminy A} &= 0,3 \text{ } \mu\text{g retinolu} \\ &= 0,344 \text{ } \mu\text{g octanu retinyłu} \\ &= 0,535 \text{ } \mu\text{g palmitynianu retinyłu} \end{aligned}$$

Natomiast od 1967 r. zawartość związków o charakterze witaminy A w żywności określa się w równoważnikach retinolu, biorąc pod uwagę i uwzględniając aktywność biologiczną zarówno retinolu jak i karotenoidów:

$$\text{Ekwiwalent retinolu } [\mu\text{g}] = \text{retinol } [\mu\text{g}] + \frac{\beta\text{-karoten } [\mu\text{g}]}{6} + \frac{\text{pozostałe karotenoidy } [\mu\text{g}]}{12}$$

Według najnowszych badań istnieją podstawy do modyfikacji powyższych przeliczników, szczególnie w odniesieniu do karotenoidów. Ponieważ dostępność all-trans β -karotenu przyjmowanego w formie suplementów diety jest znacznie większa, przelicznik ten powinien wynosić 1/2, natomiast dla karotenoidów pochodzących z naturalnych źródeł powinien zostać zmniejszony odpowiednio do 1/12 i 1/24 masy.

Retinol i jego pochodne przyjmowane z pokarmami są wchłaniane w 80% w jelicie cienkim, pozostała część jest wydalana z kałem. Znacznie słabiej wchłaniane są karotenoidy, zaledwie w około 30%, z czego część ulega przekształceniu do retinaldehydu a potem dalszym przemianom do retinolu lub kwasu retinowego. W świetle jelita cienkiego estry retinolu są hydrolizowane przez enzymy trzustkowe a następnie, jako związki rozpuszczalne w tłuszczach, są wchłaniane w fazie micelarnej do wnętrza enterocytów. Proces ten jest w dużym stopniu modyfikowany przez zawartość innych składników pokarmowych w diecie. Odpowiednia zawartość tłuszczu i pełnowartościowego białka zwiększa wchłanianie, natomiast duża ilość błonnika wyraźnie wpływa na zmniejszenie ilości wchłoniętej witaminy A [57,85]. Również inne substancje przyjmowane wraz z pożywieniem, jak np alkohol, azotany i azotyny czy wolne rodniki obniżają biodostępność karotenoidów i retinolu – ryc. 4.

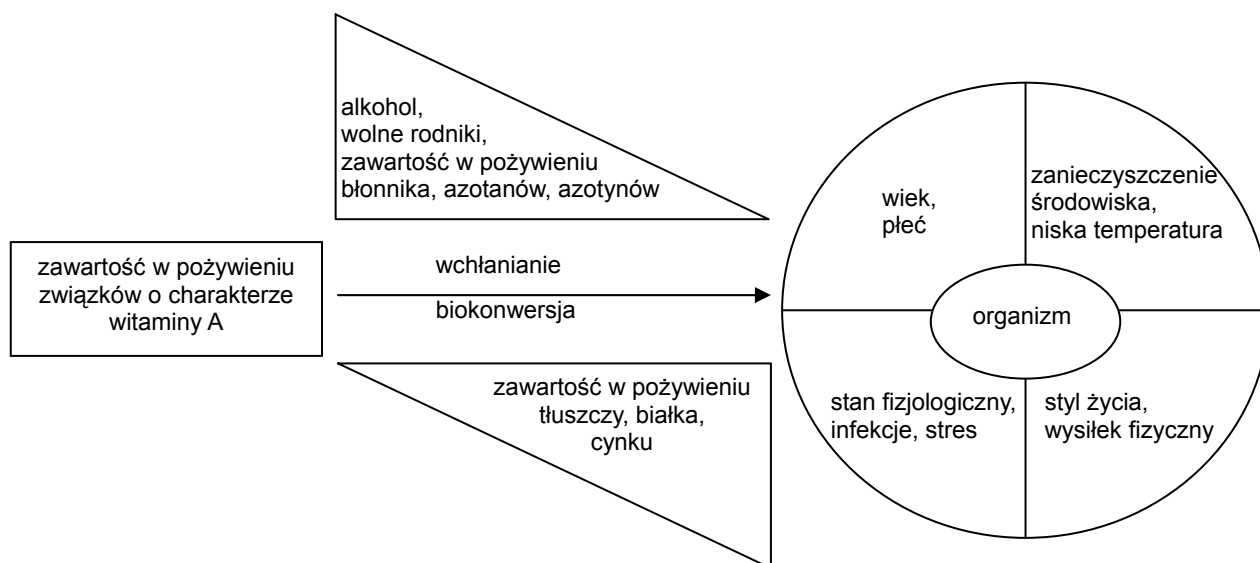
Wchłonięty do enterocytów retinol ulega ponownej estryfikacji a następnie wydzielany jest wraz z produktami trawienia tłuszczu w postaci chylomikronów do płynu śródmiąższowego. Stamtąd przedostaje się do naczyń limfatycznych a dalej do układu krwionośnego i w ten sposób dociera do wątroby. Nadmiar retinolu w organizmie jest

magazynowany, głównie w postaci estrów, przede wszystkim w lipocytach wątroby, mniejsze jego ilości można znaleźć w nerkach, nadnerczach, płucach i jelicie cienkim oraz skórze. Także pozostała część wchłoniętych karotenoidów, które nie przeszły biokonwersji do retinolu, krąży w krwi w formie niezmienionej, część z nich może być również odkładana w tkance tłuszczowej i skórze. Jeśli pojawi się zapotrzebowanie na retinol, następuje mobilizacja rezerw w wątrobie - estry są z powrotem hydrolizowane do retinolu, który łączy się z białkiem wiążącym retinol (RBP – retinol binding protein) a następnie powstały kompleks jest wydzielany do krwi, gdzie łączy się z białkiem transportowym i w ten sposób dociera do komórek, które wykazują na niego zapotrzebowanie. Dalsze przemiany retinolu zachodzą już w komórkach docelowych. W pierwszym kroku, odwracalnym, retinol jest utleniany do aldehydu, w kolejnym następuje nieodwracalna konwersja do kwasu retinowego, który stanowi aktywny metabolit retinolu, biorący udział w procesach regulacji transkrypcji genów. Kwas retinowy nie jest magazynowany, jego nadmiar jest przekształcany do kwasu 4-ketoretinowego a następnie sprzęgany z glukuronidem lub tauryną i usuwany z organizmu.

1.5.1. Zapotrzebowanie na witaminę A

Zawartości retinolu w wątrobie, przy której nie obserwuje się klinicznych ani biochemicznych objawów niedoboru tej witaminy, a jednocześnie stanowiąca zapas na kilka miesięcy, wynosi około 20µg na gram tkanki. Zapotrzebowanie na witaminę A określono tak, by utrzymać to stężenie, uwzględniając przy tym dzienne straty tej witaminy oraz biorąc pod uwagę, że zdolność magazynowania witaminy A pochodzącej z pożywienia wynosi około 50%. Zapotrzebowanie to jest nieco wyższe u mężczyzn, wzrasta również przy zwiększonym wysiłku fizycznym i niskiej temperaturze otoczenia – ryc. 4. Także długotrwałe infekcje i stres zmniejszają zapasy witaminy A w organizmie, powodując wzrost zapotrzebowania na nią [57,86,87].

Według norm polskich, opracowanych w Instytucie Żywności i Żywienia, poziom bezpiecznego spożycia wynosi 700µg dla mężczyzn i 600µg dla kobiet, a dla ciężarnych i karmiących 950µg na dobę. Dla niemowląt zapotrzebowanie określa się na podstawie zawartości witaminy A w mleku prawidłowo odżywionej kobiety; zalecany poziom spożycia dla dzieci do 1 roku życia wynosi 450µg [86].



Rycina 4: Czynniki modyfikujące biodostępność i zapotrzebowanie na witaminę A.

W 2008 roku zostały opracowane nowe wytyczne dla oceny zapotrzebowania na energię i składniki pokarmowe. Zmodyfikowano w nich dotychczasowe zasady wyznaczania norm; aktualnie zapotrzebowanie określa się na poziomie średnim dla danej grupy (EAR - Estimated Average Requirement) natomiast poziom bezpieczny odpowiada obecnemu zalecanemu spożyciu (RDA – Recommended Dietary Allowances), pokrywając zapotrzebowanie na dany składnik odżywczy około 97,5% osób w grupie. Zgodnie z tymi zaleceniami EAR dla kobiet wynosi 500µg ekwiwalentu retinolu na dobę zaś dla mężczyzn 630µg na dobę [88].

Jednym z pierwszych objawów niedoboru są zaburzenia w procesie widzenia, potem pojawia się ślepotą zmierzchowa, a przy bardziej zaawansowanych niedoborach dochodzi do poważnego uszkodzenia wzroku lub nawet całkowitej ślepoty. Przy braku tej witaminy dochodzi również do keratynizacji skóry oraz błon śluzowych, między innymi przewodu oddechowego, pokarmowego, moczowego. Rogowacenie i złuszczenie nabłonka zwiększa ryzyko infekcji. Jednak zbyt wysokie spożycie retinolu, wielokrotnie przewyższające dzienne zapotrzebowanie, również powoduje niekorzystne skutki zdrowotne. Przy hiperwitaminozie pojawiają się bóle głowy, osłabienie, nadmierna pobudliwość, choroby skóry, wypadanie włosów, zaburzenia funkcji serca, nerek i CSN [57,86].

1.5.2. Rola biologiczna witaminy A

Mimo, iż odkrycie tej witaminy datuje się na rok 1909, ciągle trwają badania nad rolą, jaką pełni w organizmie, a jej funkcje nie są do końca poznane. Witamina A jest kluczową witaminą w każdym okresie życia człowieka. Jest niezbędna do prawidłowego przebiegu procesów wzrostowych, bierze udział w różnicowaniu się komórek, przy czym w największej mierze dotyczy to komórek tkanki kostnej i nabłonka, zwłaszcza w obrębie przewodu pokarmowego, jamy ustnej, układu moczowego i oddechowego, skóry oraz narządu wzroku. Pełni ważną rolę w procesie syntezy hormonów kory nadnerczy, tarczycy, utrzymywaniu prawidłowych osłon komórek nerwowych, budowie erytrocytów. Konieczna jest przy dojrzewaniu i różnicowaniu się komórek układu immunologicznego i do prawidłowego przebiegu reakcji immunologicznych. W doświadczeniach na kurczętach niedobór witaminy A zmniejszał tempo proliferacji limfocytów T, produkcję przeciwciał po zainfekowaniu bakteriami *E. coli* i obniżał odporność komórkową [89].

Witamina A bierze także udział w procesie widzenia; 11-cis-retinal stanowi jeden ze składników rodopsyny – barwnika zlokalizowanego w pręcikach siatkówki oka. Pobudzenie fotoreceptora przez fotony powoduje izomeryzację retinalu do formy all-trans i rozpoczęcie tzw. cyklu rodopsynowego, którego celem jest zamiana bodźca świetlnego na elektryczny, a w efekcie przekazanie impulsu do neuronów wzrokowych [57,86]. Koniecznym jest podkreślenie również antyoksydacyjnej roli witaminy A. Duża ilość podwójnych wiązań w cząsteczce pozwala na efektywne wiązanie tlenu singletowego i innych reaktywnych form tlenu (RFT) np. rodników hydroksylowych, nadtlenków lipidowych, dwutlenku azotu, a tym samym utrzymanie równowagi oksydacyjnej w organizmie. Warto również podkreślić, że karotenoidy wykazują znacznie większy potencjał antyoksydacyjny w stosunku do retinolu i jego pochodnych.

Szczególnie istotną rolę witamina A pełni w procesie rozmnażania, począwszy od powstawania komórek rozrodczych, przez implantację zarodka, rozwój łożyska na rozwoju płodu kończąc.

1.5.3. Rola witaminy A w rozwoju płodowym

Pierwsze doniesienia dotyczące roli witaminy A w procesie reprodukcji pojawiły się już w latach 20-tych ubiegłego wieku, kiedy zaobserwowano, że duże niedobory tej

witaminy w okresie przed zapłodnieniem powodują niemożność implantacji zarodka. Od tego czasu trwają intensywne badania nad określeniem funkcji, jakie pełni ona w przebiegu ciąży i mechanizmów, które za tym stoją. Większość dotychczas prowadzonych badań w populacjach ludzkich prowadzona była w krajach rozwijających się, gdzie niedobory tej witaminy są powszechne. Jednak najczęściej są to badania obserwacyjne lub interwencje mające na celu zmniejszenie ryzyka zgonu i poprawę stanu zdrowia kobiet ciężarnych i noworodków [90,91,92]. Bardziej szczegółowych informacji dostarczyły badania na modelach zwierzęcych, gdzie sztucznie wywoływano ostry niedobór lub nadmiar witaminy A, obserwując efekty, jakie ze sobą niesie podobna ingerencja [93,94].

Witaminie A w procesie rozmnażania można przypisać dwa typy działań. Pierwsze z nich dotyczą bezpośredniej regulacji ekspresji poszczególnych genów i stymulacji podziałów mitotycznych komórek. Drugi typ działań obejmuje utrzymywanie równowagi oksydacyjno-redukcyjnej i ochronę komórek przed skutkami stresu oksydacyjnego. Reaktywne formy tlenu, jako molekuły sygnalizacyjne, biorą pośrednio udział w całym spektrum zmian fizjologicznych zachodzących w trakcie procesu rozrodczego, jak dojrzewanie oocytów i owulacja, powstawanie ciała żółtego, zapłodnienie i rozwój płodu. Jednak w przypadku, gdy zostanie zakłócona równowaga pomiędzy ilością RFT i antyoksydantów, pojawia się stres oksydacyjny, który jest zaangażowany w etiopatogenezę stanów przedrzucawkowych, zaśnięcia goniastego, poronień czy wad rozwojowych wywołanych przez nadmierne stężenie wolnych rodników [95]. B-karoten jest także jednym z antyoksydantów występujących naturalnie w spermie i chroniącym błony komórkowe plemników przed działaniem RFT. Ich nadmiar prowadzi do peroksydacji lipidów błon komórkowych, w efekcie czego tracą swoją przepuszczalność. W skrajnych przypadkach reaktywne formy tlenu mogą powodować uszkodzenia i fragmentację DNA w jądrze plemników, co prowadzi do utraty ich funkcji i obniżenia płodności [96].

Retinol jest także niezbędny w procesie spermatogenezy i dojrzewania komórek jajowych. Kolejnym etapem, gdzie wykazano istotną funkcję witaminy A jest okres zagnieżdżania się zarodka w macicy a następnie cały okres embriogenezy. W trakcie wielu lat badań nad rozwojem płodu udało się potwierdzić kluczową rolę retinolu w rozwoju większości narządów, w tym serca i układu krwionośnego, centralnego systemu nerwowego, oczu, kończyn, płuc, nerek, a ekspresja receptorów jądrowych dla kwasu retinowego w rozwoju zarodkowym pojawia się już na etapie bruzdkowania [97,98,99,100]. Również w procesie zagnieżdżania zarodka, inwazji trofoblastu

i powstawania łożyska, a potem sekrecji hormonów łożyskowych, zaangażowane są pochodne retinolu [101,102,103,104].

Przy drastycznych niedoborach retinolu zagnieżdzenie nie dochodzi do skutku a zarodek ulega resorpcji. Przy mniejszych niedoborach ciąża zaczyna się rozwijać, jednak w trakcie rozwoju płodowego pojawiają się liczne zaburzenia w budowie poszczególnych narządów i struktur wewnętrznych. W zależności od stopnia niedoboru mogą prowadzić do obumarcia płodu lub pojawienia się wad rozwojowych oka, układu nerwowego, moczowopłciowego i sercowo-naczyniowego, rozszczepu wargi i podniebienia [93,105,106,107].

W badaniach Heine i wsp. [108], prowadzonych na embrionach uzyskanych od ptaków z wysokim niedoborem witaminy A, wykazano niezbędną rolę witaminy A do prawidłowej budowy układu sercowo-naczyniowego, organów dokrewnych, czaszki i centralnego systemu nerwowego. Podanie embrionom bioaktywnych retinoidów na wczesnym etapie rozwoju zapobiegało tego typu deformacjom. Witamina A okazała się również niezbędna dla zachowania prawidłowej symetrii prawo- i lewostronnej oraz właściwej lokalizacji serca [109,110]. Przy umiarkowanych niedoborach retinolu w czasie ciąży nie obserwuje się wad rozwojowych, jednak następuje redukcja masy szeregu narządów wewnętrznych, jak płuc, wątroby i nerek, a ilość retinolu zmagazynowana w wątrobie noworodka jest niewystarczająca, by zapewnić mu prawidłowy rozwój po urodzeniu [90,111,112].

Znacznie mniej badań oceniało rolę karotenoidów w rozwoju płodu i przebiegu ciąży, a większość z nich prowadzona była na zwierzętach hodowlanych, gdyż dla roślinożerców karotenoidy są jedynym naturalnym źródłem witaminy A w pożywieniu. Wykazano w nich pozytywny wpływ suplementacji karotenem diety zwierząt na obniżenie umieralności płodów i zwiększenie masy urodzeniowej potomstwa [113,114]. Jednak szczegółowe badania nad mechanizmami działania karotenoidów nie były dotąd prowadzone, ale zakładając, że β -karoten jest prowitaminą dla witaminy A, na ogół przyjmuje się, że sposób działania i rola karotenoidów w przebiegu ciąży jest analogiczny jak dla retinolu [115].

Zauważyć jednak należy, że krzywa zależności pomiędzy ilością retinolu a zdrowiem noworodka ma charakter U-kształtny. Zbyt wysokie dawki retinolu niosą ze sobą bardzo podobne konsekwencje w rozwoju płodowym jak jego niedobór, sugerując, że retinol jest czynnikiem biorącym udział w procesach morfogenezy organizmu.

1.5.4. Teratogenne działanie nadmiaru witaminy A

Pierwsze doniesienia dotyczące teratogennego działania wysokich dawek witaminy A pochodzą z połowy ubiegłego wieku, kiedy dowiedziono, że noworodki ciężarnych samic szczurów karmionych wysokimi dawkami retinolu (35 000 IU/dzień) wykazują dużą liczbę wad rozwojowych [116]. Kolejne badania potwierdziły tę zależność w innych grupach zwierząt doświadczalnych [94,117]. Objawami nadmiaru witaminy A w życiu płodowym są wady serca, układu nerwowego, szkieletowego czy rozszczep podniebienia. Wykazano również istnienie korelacji pomiędzy czasem ekspozycji a rodzajem pojawiających się zaburzeń oraz istnienie zależności typu dawka odpowiedź – wyższe dawki retinolu zwiększały częstość i ciężkość pojawiających się wad rozwojowych płodu [118]. Szczególnie wysokim potencjałem teratogennym wykazuje się kwas retinowy i jego pochodne zarówno w konfiguracji 13-cis jak i all-trans, jednak dawki wykazujące działanie szkodliwe różnią się znacznie w zależności od gatunku badanych zwierząt.

Także u ludzi zaobserwowano teratogenne działanie witaminy A. Sytuacje takie najczęściej dotyczyły noworodków, których matki przyjmowały retinol w celach terapeutycznych [119,120,121]. Natomiast pozostałe badania, oceniające wpływ stosowania suplementacji i zawartości witaminy A w diecie, dają wyniki niejednoznaczne, a w większości z nich stwierdza się wręcz pozytywny efekt wysokiej całkowitej zawartości witaminy A, choć na ogół uzyskane rezultaty nie są istotne statystycznie [122,123,124]. Również minimalna wielkość dawki, która może wywołać u ludzi efekt teratogeny nie jest określona. Jednak duże prospektywne badania, obejmujące 22 748 kobiet ciężarnych, wykazały istotny szkodliwy wpływ wysokiej podaży witaminy A. Łączna podaż z diety i suplementów, przekraczająca 15 000 IU w odniesieniu do podaży <5000 IU, wiązała się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia wad rozwojowych (RW=2,2 95%PU: 1,3–3,8); dla witaminy A pochodzącej wyłącznie z suplementów diety przyjmowanie >10 000 IU zwiększało to ryzyko do 2,4 (95%PU: 1,3–4,4) [125].

Mając na uwadze wyniki badań na zwierzętach oraz doniesienia, że suplementowanie diety wysokimi dawkami witaminy A w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko powstawania wad rozwojowych, Europejskie Towarzystwo Teratologiczne zaleca, by kobiety ciężarne nie przekraczały całkowitej dziennej dawki 8000 -11000 IU, gdyż przy takiej podaży nie obserwuje się skutków ubocznych [126].

Zaznaczyć należy, że podobnych efektów nie wywołuje nadmierna podaż karotenoidów - u zwierząt doświadczalnych karmionych dietą z wysoką zawartością

karotenu nie obserwuje się objawów syndromu nadmiaru witaminy A; u ludzi spożywających duże ilości pokarmów zasobnych w karoten może pojawić się nieszkodliwe, żółtawe zabarwienie skóry. Mimo, że β -karoten jest prowitaminą dla witaminy A i w organizmie może być do niej przekształcany, spożywanie nawet dużych ilości nie wywołuje objawów hiperwitaminozy, co było podkreślane w wielu różnych badaniach [86].

1.5.5. Molekularne mechanizmy działania witaminy A

W latach 80-tych XX wieku pojawiła się również możliwość ścisłego kontrolowania działania poszczególnych genów poprzez hodowlę zwierząt transgenicznych. W badaniach dotyczących mechanizmów działania witaminy A znalazła zastosowanie głównie metoda tzw. knock-out'u genowego, polegająca na zastąpieniu genu kodującego fragmentem egzogennej DNA o podobnym składzie zasad – nośnikiem zainaktywowanego genu. Dzięki temu możliwa jest dalsza rekombinacja z sekwencją natywną genomu i powstanie organizmu z zablokowanym wybranym genem [127]. Badania na modelach knock-out, gdzie wyłączane były pojedyncze receptory kwasu retinowego, pozwoliły uzyskać całe spektrum wad rozwojowych, które wcześniej obserwowano przy drastycznych niedoborach retinolu [128,129]. Pozwoliło to na wykazanie, że aktywnym metabolitem, który steruje rozwojem płodu poprzez włączanie lub wyłączanie transkrypcji genów w poszczególnych obszarach zarodka jest kwas retinowy (RA – retinoid acid). Działanie regulatorowe w przebiegu morfogenezy polega na aktywowaniu genów w różnych regionach, co jest możliwe tylko przy bardzo dokładnym kontrolowaniu stężenia RA w obrębie embrionu, gdyż wysokość stężenia wpływa na rodzaj genu, który jest aktywowany. Gradient stężenia odpowiada także za prawidłowe różnicowanie się organów wzdłuż osi przednio-tylnej i brzuszno-grzbietowej. Osiągany jest on między innymi poprzez różną aktywność, w poszczególnych rejonach tworzących się struktur, enzymów cytochromu P450, należących do rodziny CYP26. Odpowiedzialne są one za procesy katabolizmu RA [130,131]. Takie mechanizmy różnicowania opisano szczegółowo między innymi dla siatkówki oka i rdzenia kręgowego, ale również w rozwijającym się sercu, mózgu i nerwach obwodowych czy kończynach można zaobserwować obszary o wzmożonej syntezie RA, gdzie stężenie może dochodzić nawet do wielkości $\mu\text{mol/g}$ w czasie organogenezy, sąsiadujące z regionami o bardzo niskim stężeniu [132]. Egzogenna witamina A, zwłaszcza dostarczana w postaci kwasu

retinowego lub jego pochodnych, może zatem oddziaływać teratogennie poprzez zaburzenie gradientu stężenia RA w obrębie rozwijającego się embrionu.

Syntetyzowany w komórkach RA, jako ligand łączy się z receptorem jądrowym (RAR lub RXR) a następnie przyłącza do specyficznej dla siebie sekwencji nukleotydowej, zwanej elementem odpowiedzi RA (RARE – retinoid acid response element), znajdującej się w obszarze promotora odpowiedniego genu. Geny posiadające RARE są zaangażowane w bardzo wiele biologicznych procesów, związanych między innymi z procesami embriogenezy, wzrostu i różnicowania komórek i tkanek [133,134,135]. Istnieje sześć różnych klas receptorów retinoidowych – po trzy dla receptorów RXR i RAR; RXR przyłącza specyficznie jedynie 9-cis-RA natomiast RAR zarówno formę all-trans jak i 9-cis-RA. Aby doszło do pełnej aktywacji RARE, musi on przyłączyć dwa aktywne receptory jądrowe. Zważywszy, że RXR może tworzyć zarówno homodimery, jak i heterodimery z RAR i innymi receptorami hormonów steroidowych (np. tyroksyny czy witaminy D), może on regulować transkrypcję bardzo wielu genów. Zależność genów od aktywacji przez retinol jest trójstopniowa: geny pierwszego rzędu zależności posiadają RARE w obszarze promotora, geny drugiego rzędu zależności do pobudzenia potrzebują przyłączenia heterodimeru RXR z innym receptorem steroidowym, natomiast geny trzeciego rzędu zależności są aktywowane przez produkty transkrypcji genów I i II stopnia zależności. Dodatkowo, niezligandowane heterodimery RXR:RAR mogą hamować transkrypcję, wiążąc się z korepresorami a następnie przyłączając w rejonie represora odpowiedniego genu.

Wykazano również, że niektóre geny homeotyczne, jak np. *Hoxa-1* czy *Hoxb-1*, zaangażowane w procesy różnicowania się poszczególnych części ciała we wczesnym okresie zarodkowym, zawierają w obszarze swojego promotora lub enhancera RARE, a zatem retinol jest w stanie bezpośrednio oddziaływać na procesy formowania się zarodka i organogenezy [136,137,138].

Mimo prowadzonych od kilkadziesiąt lat badań dotyczących roli witaminy A w procesie rozmnażania, które pozwoliły na poznanie mechanizmów jej działania w rozwoju płodowym, doniesienia dotyczące jej wpływu na ostateczne parametry płodu są stosunkowo nieliczne.

Dotychczasowe wyniki badań prowadzonych w populacjach ludzkich nad wpływem witaminy A na parametry urodzeniowe noworodka nie zawsze były jednoznaczne [139,140]. W pewnym stopniu wynikać to może z faktu, że badania nad rolą

tej witaminy w rozwoju płodu podejmowane są zazwyczaj wśród kobiet z potwierdzoną ciążą, a więc najczęściej w okresie II lub III trymestru ciąży. Różna jest także metodyka i sposób oceny ekspozycji – niektóre z nich opierają się na pomiarach stężenia retinolu w krwi matki lub płodu, inne biorą pod uwagę zawartość witaminy A w pożywieniu, a jeszcze inne oceniają wpływ suplementacji tą witaminą. Aby można było oszacować wpływ witaminy A już w początkowych fazach rozwoju płodu, kiedy ustala się tempo i trajektoria jego wzrostu, koniecznym jest sięgnięcie do podaży z okresu bezpośrednio poprzedzającego poczęcie.

W krajach rozwiniętych, gdzie na ogół nie spotyka się drastycznych niedoborów pokarmowych, zazwyczaj ilość retinolu zmagazynowanego w wątrobie jest wystarczająca do pokrycia podstawowych potrzeb rozwijającego się płodu. I chociaż częstość wad rozwojowych związanych z niedoborami witaminy A w tych krajach jest niewielka, nie jest jednak wiadome, czy większa podaż w diecie przyszłej matki retinolu i β -karotenu sprzyja poprawieniu parametrów urodzeniowych noworodka. Dlatego też w przeprowadzonym badaniu podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy wyższa zawartość w diecie witaminy A w populacji, gdzie niedobory są rzadkie, przynosi dodatkowe korzyści dla rozwoju płodu.

2. Cel badania i hipotezy badawcze

Głównym celem pracy była ocena wpływu na zdrowie noworodka witaminy A zawartej w pożywieniu matek w okresie poprzedzającym poczęcie. Na podstawie oszacowania zawartości poszczególnych form witaminy A w zwyczajowej diecie kobiet w przeciągu jednego roku poprzedzającego ciążę, przeanalizowano zależności między podażą retinolu, β -karotenu oraz całkowitą ilością witaminy A wyrażoną jako ekwiwalent retinolu, a masą urodzeniową, długością urodzeniową i urodzeniowym obwodem główki noworodka. Zbadano również czy wysoka zawartość witaminy A ma wpływ na stopień dojrzałości do życia poza łonem matki, ocenianym na podstawie skali R. Klimka (skali K).

Hipoteza ogólna:

Większa podaż witaminy A (w tym ekwiwalentu retinolu, retinolu i β -karotenu) w diecie kobiet w okresie poprzedzającym ciążę wpływa na poprawę parametrów urodzeniowych noworodka i dojrzałość do życia poza łonem matki.

Hipotezy szczegółowe:

1. W grupie kobiet o wyższej podaży witaminy A obserwuje się większą masę urodzeniową noworodka.
2. W grupie kobiet o wyższej podaży witaminy A obserwuje się większą długość urodzeniową noworodka.
3. W grupie kobiet o wyższej podaży witaminy A obserwuje się większy obwód urodzeniowy główki noworodka.
4. W grupie kobiet o niskiej podaży witaminy A ryzyko wystąpienia hipotrofii płodu jest większe.
5. W grupie kobiet o wyższej podaży witaminy A obserwuje się większą dojrzałość noworodków mierzoną w skali K.

3. Materiał i metody

3.1. Schemat badania i badana populacja

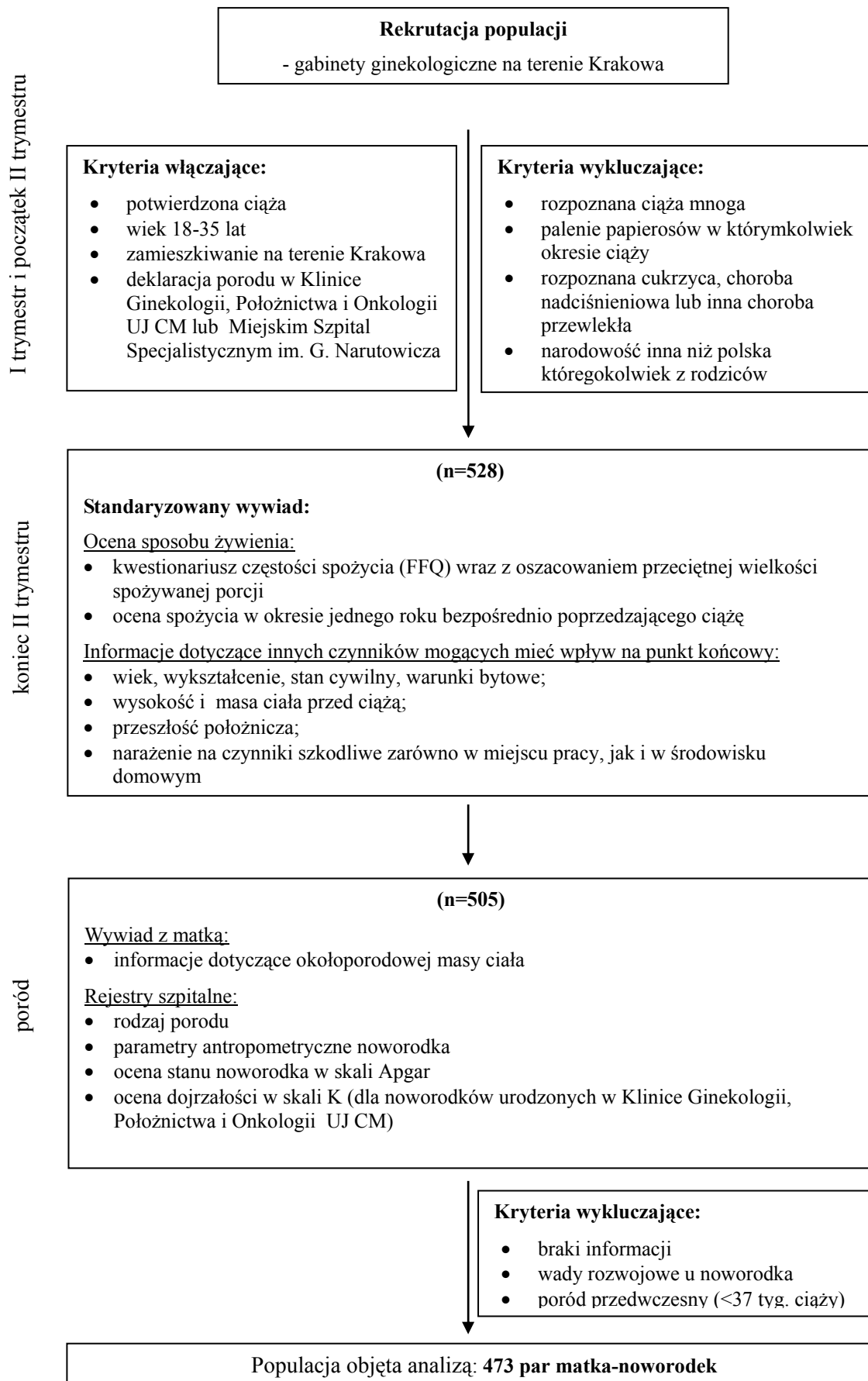
Materiał pochodzi z prospektywnych kohortowych badań oceniających wpływ środowiska na rozwój dziecka, zarówno w okresie prenatalnym, jak i później w okresie wczesnego dzieciństwa, prowadzonych przez Katedrę Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM we współpracy z Columbia University z Nowego Jorku⁽¹⁾. Projekt został zaakceptowany przez komisję bioetyczną, a osoby biorące w nim udział uzyskiwały szczegółową informację na jego temat i wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. Do badań rekrutowano ciężarne kobiety w wieku 18-35 lat, zgłaszające się kolejno do wybranych gabinetów ginekologiczno-położniczych na terenie miasta Krakowa w okresie od października 2000 do listopada 2003 roku, które zadeklarowały chęć odbycia porodu w Miejskim Szpitalu Specjalistycznym im. G. Narutowicza lub w Klinice Ginekologii i Położnictwa UJ CM. Warunkiem włączenia do badań była narodowość polska, zamieszkiwanie przynajmniej rok przed ciążą na terenie miasta Krakowa oraz niepalenie papierosów już w okresie bezpośrednio poprzedzającym ciążę i w całym okresie ciąży. Z badań wykluczono kobiety z chorobami przewlekłymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca i choroby serca, oraz takie, u których stwierdzono ciążę mnogą. Dodatkowo z poniższej analizy wykluczono kobiety, u których poród nastąpił przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży licząc od daty ostatniej miesiączki, 9 osób z powodu występowania różnego rodzaju wad noworodka oraz 2 osoby z brakami informacji dotyczącymi przyrostu masy ciała w czasie ciąży. Ostatecznie analizą objęto 473 pary matka – noworodek.

Dane wykorzystane w przedstawionej analizie uzyskiwano głównie na podstawie wywiadu prowadzonego według standaryzowanego kwestionariusza. Pod koniec drugiego trymestru ciąży przeszkoleni ankieterzy, w czasie wizyt domowych, zbierali od kobiet biorących udział w badaniu informacje dotyczące między innymi statusu socjo-demograficznego, w tym wieku, wykształcenia, stanu cywilnego i warunków bytowych;

¹ Badanie finansowane z grantu badań międzynarodowych "Vulnerability of the Fetus/ Infant to PAH, PM_{2.5} and ETS" (5 R01 ES10165 NIEHS; 02/01/00 - 01/31/04) oraz The Gladys and Roland Harriman Foundation, N. York. Kierownik badań: Prof. FP. Perera. Program badań w Krakowie jest również współfinansowany przez International Center for Studies and Research in Biomedicine in Luxembourg. Kierownik badań Prof. dr hab. med. Wiesław Jędrychowski

wysokości i masy ciała przed ciążą, przeszłości położniczej oraz potencjalnego narażenia na czynniki szkodliwe zarówno w miejscu pracy, jak i w środowisku domowym. W tym samym czasie przeprowadzano również wywiad dotyczący zwyczajów żywieniowych w okresie poprzedzającym ciążę. Przyrost masy ciała w czasie ciąży wyliczono jako różnicę między okołoporodową a przedciążową masą ciała. Informacje dotyczące okołoporodowej masy ciała uzyskiwano na podstawie wywiadu z matką w szpitalu po porodzie.

Dane dotyczące stanu zdrowia noworodka uzyskiwano z rejestrów szpitalnych. Obejmowały one informacje dotyczące rodzaju porodu, oceny stanu noworodka w skali Apgar, jego masy ciała, długości urodzeniowej i obwodu główki oraz ewentualnego występowania wad rozwojowych. Ponadto dla 167 noworodków urodzonych w Klinice Ginekologii i Położnictwa UJ CM uzyskano informacje dotyczące oceny noworodka w skali K (skala Klimka). Pozwala ona na ocenę stopnia dojrzałości noworodka do samodzielnego życia poza łonem matki bezpośrednio po porodzie, bez konieczności uwzględniania wieku biologicznego płodu, którego określenie bywa czasami problematyczne, między innymi ze względu na różne indywidualne tempo rozwoju płodu. Skala opiera się na ocenie 6 parametrów, trzech dla stanu nerwowo-mięśniowego i trzech dotyczących rozwoju fizycznego: postawy noworodka, kąta zgięcia przedramienia, występowania objawu szarfy, ocenie stopnia pobruźdkowania stóp, obecności meszku płodowego oraz wyglądu i wielkości brodawki sutkowej. Maksymalna liczba punktów, jaką może uzyskać noworodek, wynosi 12, natomiast wynik poniżej 6 świadczy o niedojrzałości do samodzielnego życia [141].



Rycina 5: Schemat badania.

3.2. Ocena sposobu żywienia

Informacje dotyczące sposobu żywienia kobiet w okresie roku poprzedzającego ciążę uzyskiwane były na podstawie wystandaryzowanego wywiadu częstości spożycia (FFQ) pochodzącego z badań EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Zastosowany kwestionariusz został sprawdzony pod względem trafności pomiaru zawartości składników odżywczych w zwyczajowej diecie, zarówno na podstawie powtarzanych wywiadów 24-godzinnych, jak i przy użyciu markerów biologicznych [142,143,144]. Wyliczone korelacje pomiędzy zawartością składników odżywczych pomiędzy wywiadami kształtowały się na poziomie od 0,37 do 0,60. Pytania kwestionariusza dotyczyły częstości i ilości spożycia 148 produktów i grup żywności oraz sposobu ich przyrządzania. Produkty podzielono według grup na: płatki zbożowe i mleko, pieczywo (różne rodzaje), tłuszcze do smarowania pieczywa, sery i inne dodatki do pieczywa, wędliny i ryby spożywane na zimno, produkty mleczne i jaja, świeże owoce spożywane w okresie lato/jesień, świeże owoce spożywane w okresie zima/wiosna, mięso: wołowina, wieprzowina, drób i podroby, inne gatunki mięsa, kielbasy spożywane na gorąco, potrawy z ryb spożywane na gorąco, sałatki i surówki, warzywa gotowane i kiszone, ziemniaki, potrawy mączne, inne potrawy (jak pizza, placki ziemniaczane, naleśniki, krokiety), zupy, desery, ciasta, słodczyce i przekąski, napoje ciepłe jak kawa i herbata, napoje chłodzące, alkohol. Pytano również o zawartość tłuszczu w produktach nabiałowych, rodzaje tłuszczu używane do smażenia i maszczenia potraw, sposób przygotowywania sosów do sałatek i surówek oraz cukier i inne dodatki dodawane do napojów. Kwestionariusz obejmował także pytania dotyczące regularnego, przynajmniej przez jeden miesiąc w ciągu całego roku, przyjmowania preparatów zawierających witaminy lub minerały oraz środków stosowanych do obniżenia masy ciała.

Przeciętną wielkość porcji określano na podstawie zdjęć przedstawiających wybrane potrawy, ewentualnie w powszechnie stosowanych miarach domowych (sztuki, kromki, szklanki itp.). Częstość spożywania poszczególnych produktów i potraw określano w wymiarze miesięcznym – raz w miesiącu lub rzadziej, 2-3 razy w miesiącu; tygodniowym – raz w tygodniu, 2-3 razy w tygodniu, 4-6 razy w tygodniu; lub dziennym – jeden raz dziennie, 2 razy dziennie, 3-4 razy dziennie, 5 razy dziennie i częściej. Uzyskane informacje wprowadzono do bazy danych a następnie analizowano za pomocą programu komputerowego, udostępnionego przez Niemiecki Instytut Żywienia Człowieka z Poczdamu. Program ten, uwzględniając przeciętną spożywaną wielkość porcji oraz

zawartość składników odżywczych w poszczególnych produktach spożywczych, pozwala na wyliczenie średniej dziennej wartości energetycznej spożywanych pokarmów oraz zawartości następujących składników pokarmowych:

- Białka,
- Tłuszczy,
- Węglowodanów,
- Ekwiwalentu retinolu
- Retinolu
- B-karotenu
- Ekwiwalentu α -tokoferolu
- Niacyny
- Tiaminy
- Witaminy C
- Wapnia
- Żelaza
- Fosforu

Przy obliczaniu podaży witamin i minerałów nie uwzględniono ewentualnego stosowania suplementacji farmakologicznej.

3.3 Analiza statystyczna

W pierwszym etapie analizy oszacowano przeciętną dzienną podaż energii i składników pokarmowych w diecie badanych kobiet. Do opisu sposobu żywienia, ze względu na skośność rozkładów spożycia poszczególnych składników pokarmowych, wykorzystano medianę wraz z rozstępem międzykwartylowym. Przedstawiono również przeciętne spożycie poszczególnych form witaminy A w zależności od charakterystyki matki i noworodka. Istotność różnic pomiędzy grupami oceniano na podstawie testu Manna-Whitney'a lub, przy większej liczbie grup, analizy wariancji (ANOVA).

Na podstawie rozkładu tercyłowego podaży ekwiwalentu retinolu, retinolu i β -karotenu w diecie badanej populacji kobiet stworzono kategorie spożycia, określone jako niskie, średnie i wysokie. Następnie za pomocą analizy wariancji porównano średnią masę urodzeniową, długość urodzeniową i urodzeniowy obwód główki w zależności od poszczególnych kategorii spożycia, sprawdzając jednocześnie czy istnieje trend liniowy

między wyznaczonymi kategoriami. Dla zobrazowania ogólnej zależności między podażą różnych form witaminy A w okresie okołokoncepcyjnym na badane parametry antropometryczne noworodka posłużono się krzywymi regresji lowess. Następnie dla każdego z badanych parametrów noworodka stworzono wielowymiarowe modele regresji liniowej. Jako zmienne zakłócające uwzględnione zostały te zmienne, które w istotny sposób korelowały przynajmniej z jednym z ocenianych punktów końcowych. Ostatecznie do modeli włączono: wykształcenie, wzrost i masę matki przed ciążą, przyrost masy ciała w czasie ciąży, kolejność ciąży, rodzaj porodu, czas trwania ciąży oraz płeć noworodka. Wykształcenie rozpatrywano w kategoriach: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe i ogólne, licencjat, wyższe; kolejność ciąży w dwóch kategoriach: ciąża pierwsza lub kolejna; rodzaj porodu jako poród siłami natury lub cięcie cesarskie; podaż poszczególnych form witaminy A w tercylach. Pozostałe zmienne ilościowe zostały włączone do modeli jako zmienne ciągłe.

Na podstawie analizy regresji logistycznej oszacowano również ryzyko urodzenia dziecka z objawami hipotrofii dla podaży witaminy A w diecie matek poniżej poziomu bezpiecznego spożycia ($<600\mu\text{g}/\text{dzień}$). Do oceny częstości występowania wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania wykorzystano normy rozwoju biologicznego opracowane w Łodzi w 1998r [145]. Noworodki klasyfikowano jako hipotroficzne, jeśli ich masa urodzeniowa znajdowała się poniżej 10 centyla rozkładu masy ciała dla danego wieku ciążowego i płci. Do modelu wieloczynnikowego, jako zmienne zakłócające, włączono: wzrost i masę ciała matki przed ciążą, przyrost masy ciała w czasie ciąży, wykształcenie, wiek oraz kolejność ciąży i rodzaj porodu.

Dla podgrupy 167 noworodków urodzonych w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Onkologii UJ CM oceniono również wpływ podaży witaminy A na uzyskaną ocenę w skali K. Ze względu na ogólnie wysokie oceny, jakie otrzymały badane dzieci (w zakresie 8 – 12 punktów), jako niższą ocenę w skali K przyjęto wartość do 10 punktów. Różnice w częstości występowania niższej oceny w zależności od kategorii spożycia witaminy A oceniano na podstawie testu Chi^2 , natomiast ryzyko otrzymania niższej oceny w skali K przy urodzeniu na podstawie regresji logistycznej. Jako zmienne zakłócające w modelu wieloczynnikowym uwzględniono te same zmienne, co dla modelu opracowanego dla hipotrofii oraz wiek ciążowy i płeć noworodka.

Analizy statystyczne wykonano przy użyciu pakietu SPSS 14.0 i STATISTICA ver.8. Do sprawdzania istotności różnic wykorzystano testy dwustronne; za wyniki istotne statystycznie przyjęto wartości, dla których obliczony poziom błędów wynosił poniżej 0,05.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka populacji

Badaną próbę stanowiły 473 pary matka – noworodek. Większość porodów odbyła się w Miejskim Szpital Specjalistycznym im. G. Narutowicza (64,7%). Charakterystykę kobiet biorących udział w badaniach przedstawia tabela 1. Średni wiek wynosił 28 lat $\pm$ 3,58 roku, przy czym najliczniejszą grupę stanowiły kobiety w wieku 26-30 lat (52%), deklarujące dobre lub bardzo dobre warunki bytowe (64,3%). Spośród wszystkich uczestniczek badania, jedynie 5 (1,7%) oceniło swoje warunki bytowe jako złe. Ponad połowa respondentek posiadała wykształcenie wyższe uniwersyteckie (51,6%), najmniej liczną grupę stanowiły kobiety najslabiej wykształcone – tylko 7 (1,5%) ukończyło wyłącznie szkołę podstawową, kolejne 39 (8,2%) zakończyło edukację na poziomie co najwyżej szkoły zasadniczej zawodowej. Wprawdzie do badań rekrutowano wyłącznie osoby nie palące tytoniu, jednak aż 27,1% kobiet w przeszłości paliło papierosy.

Większość respondentek miała prawidłową masę ciała przed ciążą, średni wskaźnik BMI w badanej grupie wynosił $21,4 \pm 2,95 \text{ kg/m}^2$. Przedciążową niedowagę stwierdzono u 12,1% badanych, natomiast nadmierną masę ciała u 8,7% respondentek. Przeciętny przyrost masy ciała w całym czasie trwania ciąży kształtował się na poziomie $15,5 \pm 5,17 \text{ kg}$. Przyrost masy ciała w czasie ciąży klasyfikowano jako niski, prawidłowy lub wysoki, zgodnie z wytycznymi Institute of Medicine [146], uwzględniającymi stan odżywienia przed ciążą. Według tych zaleceń, dla kobiet z przedciążową niedowagą przyrost masy ciała przez okres całej ciąży poniżej 12,5 kg należy uznać za niski, prawidłowy znajduje się w zakresie 12,5-18,0 kg zaś wysoki powyżej 18,0 kg; dla kobiet z prawidłową masą ciała zakresy te wynoszą odpowiednio: poniżej 11,5 kg, 11,5-16,0 kg i powyżej 16 kg; natomiast dla tych z nadmierną masą ciała: poniżej 7,0 kg, 7,0-11,5 kg oraz powyżej 11,5 kg. W badanej populacji, jako prawidłowy oceniono przyrost masy ciała u 46,7% matek, niski u 20,7%, jednak w przypadku aż 32,6% matek był on zbyt wysoki.

Biorąc pod uwagę kolejność ciąży, dla nieco większej liczby kobiet (52,2%) była to ciąża pierwsza.

Tabela 1: Charakterystyka matek.

	N =473	%
Wiek		
< 26	106	22,4
26-30	246	52,0
>30	121	25,6
Wykształcenie		
Podstawowe	7	1,5
Zawodowe	39	8,2
Średnie	118	24,9
Licencjat	65	13,7
Wyższe magisterskie	244	51,6
Warunki bytowe		
Bardzo dobre	62	13,1
Dobre	242	51,2
Przeciętne	163	34,5
Złe	5	1,1
Palenie papierosów		
Nigdy niepalące	345	72,9
Byłe palaczki	128	27,1
BMI przed ciążą		
<18,5	57	12,1
18,5-24,99	375	79,3
>24,99	41	8,7
Przyrost masy ciała w ciąży		
Niski	98	20,7
Prawidłowy	221	46,7
Wysoki	154	32,6
Kolejność ciąży		
Pierwsza	247	52,2
Kolejna	226	47,8

Charakterystykę noworodków przedstawiono w tabeli 2. W analizowanej grupie wszystkie noworodki były urodzone o czasie, a średni czas trwania ciąży wynosił 39,5 tygodnia. Przeciętna masa urodzeniowa noworodków wynosiła 3449,7 g, długość 54,8 cm a obwód główki 33,9 cm. Większość porodów odbyła się siłami natury a jedynie w 16,9% przypadków wykonano cięcie cesarskie. Stan noworodków przy porodzie oceniono na ogół jako dobry, w pierwszej minucie po urodzeniu ponad 98% z nich otrzymało punktację 9 lub 10 w skali Apgar, najniższą ocenę w badanej grupie – 6 punktów, otrzymało tylko jedno dziecko. Część noworodków, która urodziła się w Klinice Ginekologii, Położnictwa i Onkologii UJ CM, była również oceniana według skali K – wszystkie te noworodki oceniono jako dojrzałe do życia poza łonem matki, a większość otrzymała 11 lub 12 punktów w 12 stopniowej skali.

Tabela 2: Charakterystyka noworodków.

	Średnia	Odchylenie standardowe
Czas trwania ciąży	39,5	1,13
Masa urodzeniowa	3449,7	436,13
Długość urodzeniowa	54,8	2,60
Urodzeniowy obwód główki	33,9	1,39
	N	(%)
Płeć		
Chłopiec	239	50,5
Dziewczynka	234	49,5
Rodzaj porodu		
Siłami natury	393	83,1
Cięcie cesarskie	80	16,9
Apgar – 1 minuta		
6-8	9	1,9
9-10	464	98,1
Skala K (N=167)		
8-10	23	13,8
11-12	144	86,2

4.2. Ocena sposobu żywienia się matek w okresie poprzedzającym ciążę.

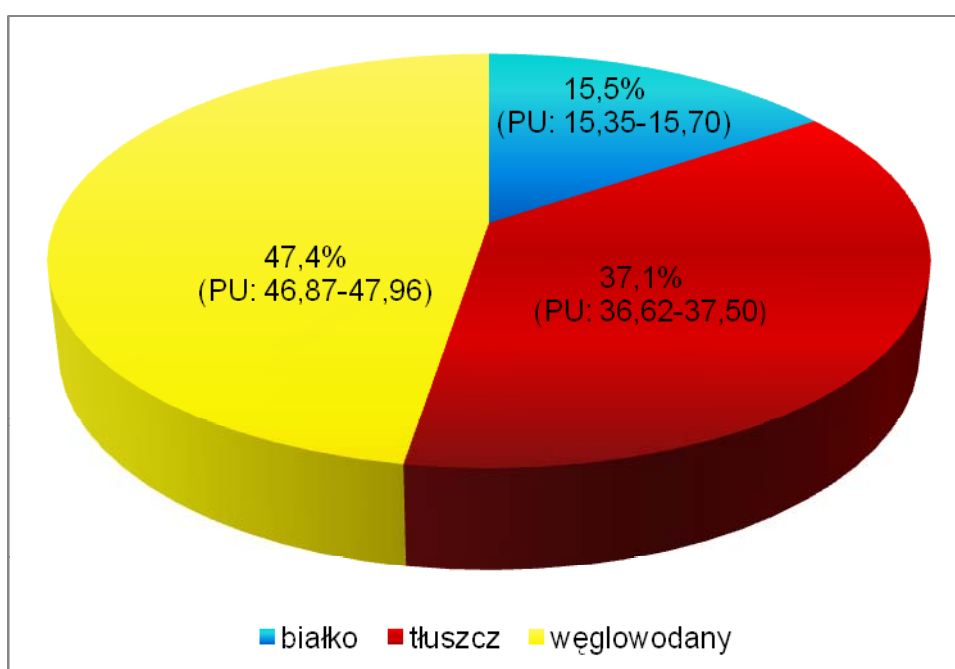
Na podstawie częstości spożywania poszczególnych produktów w ciągu roku i przy uwzględnieniu przeciętnej wielkości zjadanej porcji, oszacowano średnią dzienną zawartość składników odżywczych w diecie kobiet. Tabela 3. przedstawia odpowiednie mediany wraz z rozstępem międzykwartylowym dla dziennego poboru energii i podstawowych składników odżywczych w badanej populacji. Spośród analizowanych składników jedynie przeciętna podaż energii i tłuszczu były bliskie zaleceniom. W odniesieniu do białka i cholesterolu przeciętne dzienne spożycie przekraczało znacznie normę opracowaną w Instytucie Żywności i Żywienia w Warszawie. Biorąc pod uwagę aktywność fizyczną i masę ciała respondentek, przeciętna podaż białka wynosiła około 170% normy na poziomie bezpiecznym. Odwrotną sytuację zaobserwowano w odniesieniu do węglowodanów - według zaleceń dzienna podaż powinna wynosić 300-460 g w zależności od charakteru wykonywanej pracy, natomiast przeciętne spożycie badanych kobiet nie sięgało nawet dolnej granicy rekomendacji żywieniowych.

Tabela 3: Przeciętna dzienna podaż energii, głównych składników pokarmowych i cholesterolu w pożywieniu matek.

	Mediana	Rozstęp międzykwartylowy	Norma*
Energia [kcal]	2139,97	791,62	1600 - 2900
Białko [g]	76,50	28,15	36 - 56
Tłuszcz [g]	80,27	35,30	53 - 102
Węglowodany [g]	232,94	100,32	300 - 460
Cholesterol [g]	342,11	156,01	300

* norma opracowana w Instytucie Żywności i Żywienia zależna od płci, wieku, masy ciała i aktywności fizycznej

Obserwacje te potwierdziła analiza udziału poszczególnych makroskładników w dostarczaniu energii. Struktura spożycia podstawowych składników energetycznych w znacznym stopniu odbiegała od rekomendacji. W badanej populacji zaobserwowano zbyt duży udział tłuszczu i białka w dostarczaniu energii przy zmniejszonej ilości energii pochodzącej z węglowodanów – ryc. 6. Według wytycznych ilość energii pochodzącej z tłuszczu w całodiennej racji pokarmowej nie powinna przekraczać 30%, z białek 12-14%, zaś dla węglowodanów, w zależności od charakteru wykonywanej pracy, optymalny zakres wynosi 55 – 58%.



Rycina 6: Udział głównych składników odżywczych w dostarczaniu energii.

Zawartość witamin w pożywieniu kobiet w okresie przedkoncepcyjnym była na ogół wysoka i dla większości z nich znajdowała się powyżej normy określonej na poziomie bezpiecznym – tab. 4. Szczególnie wysoką podaż zaobserwowano dla witaminy A wyrażonej jako ekwiwalent retinolu oraz witamin C i PP. Jediną witaminą, spożywaną przez badaną populację w zbyt małych ilościach, była witamina B₁. Jej przeciętna podaż wynosiła zaledwie około 70% poziomu bezpiecznego spożycia dla kobiet w tym wieku.

Tabela 4: Przeciętna zawartość witamin w pożywieniu matek.

	Mediana	Rozstęp międzykwartyłowy	Norma*
Ekwiwalent retinolu [μg]	1107,89	667,41	600
Retinol [μg]	633,62	520,57	
B-karoten [μg]	2895,09	2241,84	
Ekwiwalent α-tokoferolu [mg]	10,76	5,88	8
Witamina B₁ [mg]	1,20	0,50	1,5 – 1,8
Witamina B₂ [mg]	1,65	0,69	1,4 – 2,0
Witamina PP [mg]	28,67	73,42	17 - 20
Witamina C [mg]	128,24	77,15	60

* norma opracowana w Instytucie Żywości i Żywienia zależna od płci, wieku, masy ciała i aktywności fizycznej

Spośród analizowanych składników mineralnych diety, jedynie podaż fosforu przekraczała w znacznym stopniu normę – przeciętne spożycie na poziomie 1700-1800 mg/dobę przewyższało ponad dwukrotnie poziom przyjęty jako bezpieczny. Średnie spożycie wapnia było bliskie zaleceniom, natomiast nieco zbyt niskie zaobserwowano dla żelaza – mediana podaży dla żelaza znajdowała się poniżej zaleceń żywieniowych – tab. 5. Należy zauważyć, że stosunek podaży wapnia do fosforu w żywieniu badanych kobiet jest bardzo niekorzystny. W prawidłowo zbalansowanej diecie powinien on wynosić 1:1, zaś w badanej populacji przeciętna podaż fosforu była ponad dwukrotnie wyższa od podaży wapnia.

Tabela 5: Przeciętna zawartość składników mineralnych w żywieniu matek.

	Mediana	Rozstęp międzykwartyłowy	Norma*
Wapń [mg]	839,29	396,34	800 - 1100
Fosfor [mg]	1741,39	584,93	650 - 800
Żelazo [mg]	13,43	4,55	14 - 17

* norma opracowana w Instytucie Żywności i Żywienia zależna od płci, wieku, masy ciała i aktywności fizycznej

4.3. Podaż witaminy A według cech matki i noworodka

Przeanalizowano zawartość związków o charakterze witaminy A w pożywieniu matki przed ciążą w zależności od charakterystyki badanej grupy. Największe ilości witaminy A, zarówno ogółem, jak i poszczególnych jej form, spożywały kobiety z niedowagą przed ciążą oraz prawidłowym przyrostem masy ciała w czasie ciąży. Dieta matek młodszych była na ogół mniej zasobna w tą witaminę, za wyjątkiem β -karotenu, którego kobiety poniżej 27 lat spożywały najwięcej, jednak przedstawione różnice nie były istotne statystycznie - tab. 6 - 8.

Jedynym czynnikiem, znamienne różnicującym przeciętną zawartość witaminy A w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym, była kolejność ciąży. Pierwiastki spożywały istotnie mniejsze ilości ekwiwalentu retinolu i β -karotenu w porównaniu do kobiet, dla których była to ciąża druga lub kolejna – tab. 6 i 8.

Analogicznie przedstawiono przeciętne spożycie witaminy A w zależności od charakterystyki noworodków – tab. 9 - 11. Mimo, iż żadna z analizowanych różnic nie była istotna statystycznie, można zaobserwować, że dieta matek dziewczynek oraz kobiet, które urodziły siłami natury, była zasobniejsza w analizowaną witaminę. Natomiast dłuższy czas trwania ciąży korespondował z niższą podażą ekwiwalentu retinolu i retinolu, zaś wyższą β -karotenu. Przeciwny kierunek zależności można zaobserwować dla oceny noworodka w skali Apgar; matki noworodków ocenionych na 9 - 10 punktów w pierwszej minucie po urodzeniu, miały wyższą zawartość ekwiwalentu retinolu i retinolu, a obniżoną β -karotenu w diecie.

Tabela 6: Podaż ekwiwalentu retinolu w zależności od charakterystyki matek.

		Ekwiwalent retinolu		
		Średnia	Odchylenie standardowe	p
Wiek				
	< 26	1205,4	561,96	0,693
	26-30	1259,4	687,40	
	>30	1271,1	533,39	
Wykształcenie				
	Podstawowe/zawodowe	1359,5	560,13	0,366
	Średnie	1258,7	669,75	
	Licencjat	1313,4	663,30	
	Wyższe	1208,8	599,58	
Warunki bytowe				
	Dobre/bardzo dobre	1214,4	565,83	0,103
	Przeciętne/złe	1314,8	712,33	
BMI przed ciążą				
	<18,5	1327,2	674,74	0,609
	18,5-24,99	1238,8	622,30	
	>24,99	1248,4	561,97	
Przyrost masy ciała w ciąży*				
	Niski	1241,8	628,18	0,900
	Prawidłowy	1269,2	534,98	
	Wysoki	1250,3	623,26	
Kolejność ciąży				
	Pierwsza	1185,6	556,08	0,004
	Kolejna	1321,0	683,51	

* kategorie przyrostu masy ciała według zaleceń Institute of Medicine:

- dla kobiet z niedowagą przed ciążą: niski <12,5 kg; prawidłowy 12,5-18,0 kg; wysoki >18,0 kg
- z prawidłową masą ciała – odpowiednio: <11,5 kg; 11,5-16,0 kg; >16 kg
- z nadwagą – odpowiednio: <7,0 kg; 7,0-11,5 kg; >11,5 kg

Tabela 7: Podaż retinolu w zależności od charakterystyki matek.

		Retinol		
		Średnia	Odchylenie standardowe	p
Wiek				
	< 26	746,9	459,21	0,577
	26-30	800,7	633,12	
	>30	822,9	480,80	
Wykształcenie				
	Podstawowe/zawodowe	909,9	499,66	0,298
	Średnie	801,8	607,46	
	Licencjat	845,0	557,87	
	Wyższe	755,4	547,91	
Warunki bytowe				
	Dobre/bardzo dobre	759,6	492,29	0,082
	Przeciętne/złe	856,7	663,59	
BMI przed ciążą				
	<18,5	804,2	613,38	0,990
	18,5-24,99	792,9	558,29	
	>24,99	793,2	519,39	
Przyrost masy ciała w ciąży*				
	Niski	795,4	557,21	0,772
	Prawidłowy	813,6	477,22	
	Wysoki	794,3	560,79	
Kolejność ciąży				
	Pierwsza	765,2	491,51	0,102
	Kolejna	826,1	627,41	

* kategorie przyrostu masy ciała według zaleceń Institute of Medicine:

- dla kobiet z niedowagą przed ciążą: niski <12,5 kg; prawidłowy 12,5-18,0 kg; wysoki >18,0 kg
- z prawidłową masą ciała – odpowiednio: <11,5 kg; 11,5-16,0 kg; >16 kg
- z nadwagą – odpowiednio: <7,0 kg; 7,0-11,5 kg; >11,5 kg

Tabela 8: Podaż β -karotenu w zależności od charakterystyki matek.

		B-karoten		
		Średnia	Odchylenie standardowe	p
Wiek				
	< 26	3900,7	2564,49	0,120
	26-30	3488,2	2189,66	
	>30	3311,4	1893,68	
Wykształcenie				
	Podstawowe/zawodowe	3389,6	2528,76	0,765
	Średnie	3689,7	2225,58	
	Licencjat	3631,1	2034,45	
	Wyższe	3462,8	2202,20	
Warunki bytowe				
	Dobre/bardzo dobre	3623,9	2386,85	0,648
	Przeciętne/złe	3376,3	1863,59	
BMI przed ciążą				
	<18,5	4130,5	2729,96	0,073
	18,5-24,99	3427,1	2176,54	
	>24,99	3699,2	1593,12	
Przyrost masy ciała w ciąży*				
	Niski	3456,0	2201,35	0,746
	Prawidłowy	3631,0	2072,33	
	Wysoki	3535,4	2215,28	
Kolejność ciąży				
	Pierwsza	3366,9	2183,31	0,019
	Kolejna	3719,7	2240,02	

* kategorie przyrostu masy ciała według zaleceń Institute of Medicine:

- dla kobiet z niedowagą przed ciążą: niski <12,5 kg; prawidłowy 12,5-18,0 kg; wysoki >18,0 kg
- z prawidłową masą ciała – odpowiednio: <11,5 kg; 11,5-16,0 kg; >16 kg
- z nadwagą – odpowiednio: <7,0 kg; 7,0-11,5 kg; >11,5 kg

Tabela 9: Podaż ekwiwalentu retinolu w zależności od charakterystyki noworodków.

	Ekwiwalent retinolu		
	Średnia	Odchylenie standardowe	p
Płeć			
Chłopiec	1224,5	616,97	0,121
Dziewczynka	1276,7	629,85	
Rodzaj porodu			
Siłami natury	1268,6	647,43	0,248
Cięcie cesarskie	1160,1	480,72	
Apgar – 1 minuta			
6-8	1205,9	324,57	0,705
9-10	1251,1	627,81	
Czas trwania ciąży			
37-38	1266,2	791,49	0,273
39-40	1274,5	610,60	
>40	1155,2	461,89	

Tabela 10: Podaż retinolu w zależności od charakterystyki noworodków.

	Retinol		
	Średnia	Odchylenie standardowe	p
Płeć			
Chłopiec	787,6	561,45	0,295
Dziewczynka	801,1	561,23	
Rodzaj porodu			
Siłami natury	807,8	583,72	0,271
Cięcie cesarskie	728,1	427,64	
Apgar – 1 minuta			
6-8	581,1	207,16	0,411
9-10	798,4	564,76	
Czas trwania ciąży [tydz.]			
37-38	810,2	738,83	0,091
39-40	824,8	542,93	
>40	678,4	389,89	

Tabela 11: Podaż β -karotenu w zależności od charakterystyki noworodków.

	B-karoten		
	Średnia	Odchylenie standardowe	p
Płeć			
Chłopiec	3411,9	2221,63	0,121
Dziewczynka	3661,6	2206,37	
Rodzaj porodu			
Siłami natury	3551,9	2239,78	0,675
Cięcie cesarskie	3454,7	2102,36	
Apgar – 1 minuta			
6-8	4300,8	2123,69	0,100
9-10	3520,6	2216,60	
Czas trwania ciąży [tyg.]			
37-38	3629,6	2261,53	0,420
39-40	3437,8	2084,32	
>40	3769,8	2570,07	

4.4. Ocena wpływu zawartości witaminy A w żywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym na parametry antropometryczne noworodka

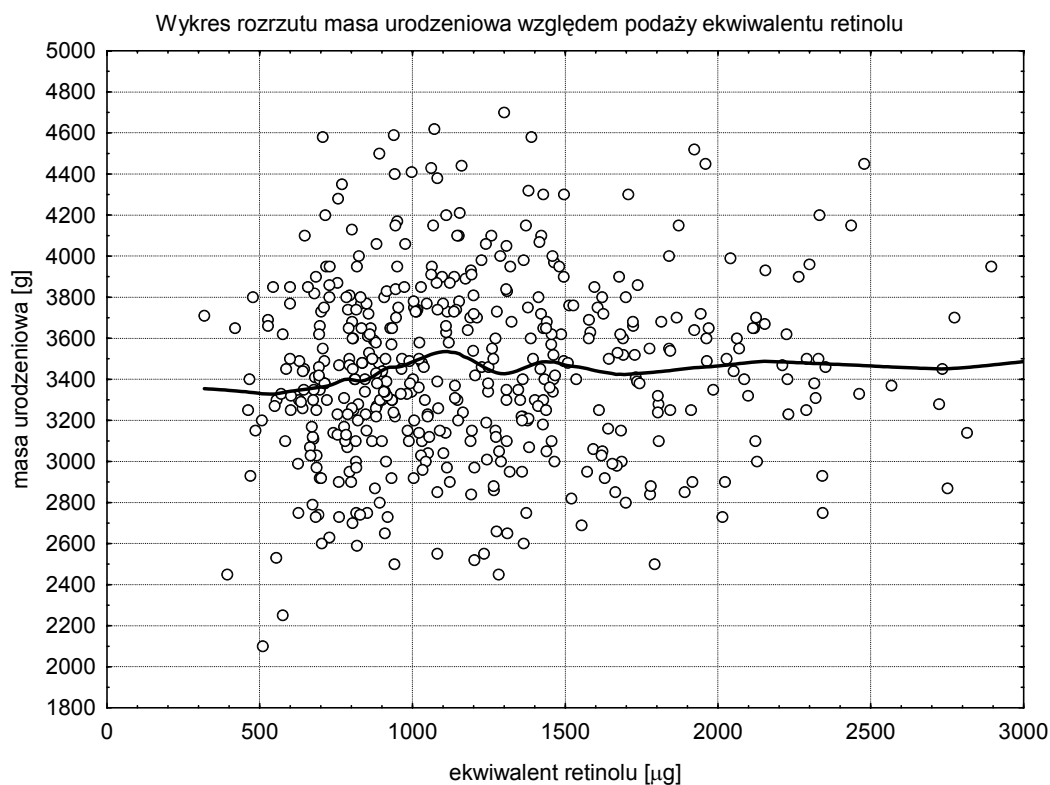
Wpływ podaży witaminy A w diecie matek w okresie okołokoncepcyjnym na parametry urodzeniowe noworodka analizowano oddzielnie w zależności od podaży ekwiwalentu retinolu, retinolu i β -karotenu. Dla każdego z rozpatrywanych parametrów przeprowadzono analizy jedno- i wielowymiarowe, uwzględniając zarówno czynniki matczyne, jak i płodowe, mogące mieć wpływ na parametry antropometryczne noworodka mierzone w momencie urodzenia. Jako zmienne modyfikujące w modelach regresji liniowej wielowymiarowej włączono te zmienne, które w istotnym stopniu ($p < 0,05$) wpływały przynajmniej na jeden z ocenianych parametrów.

4.4.1. Masa urodzeniowa

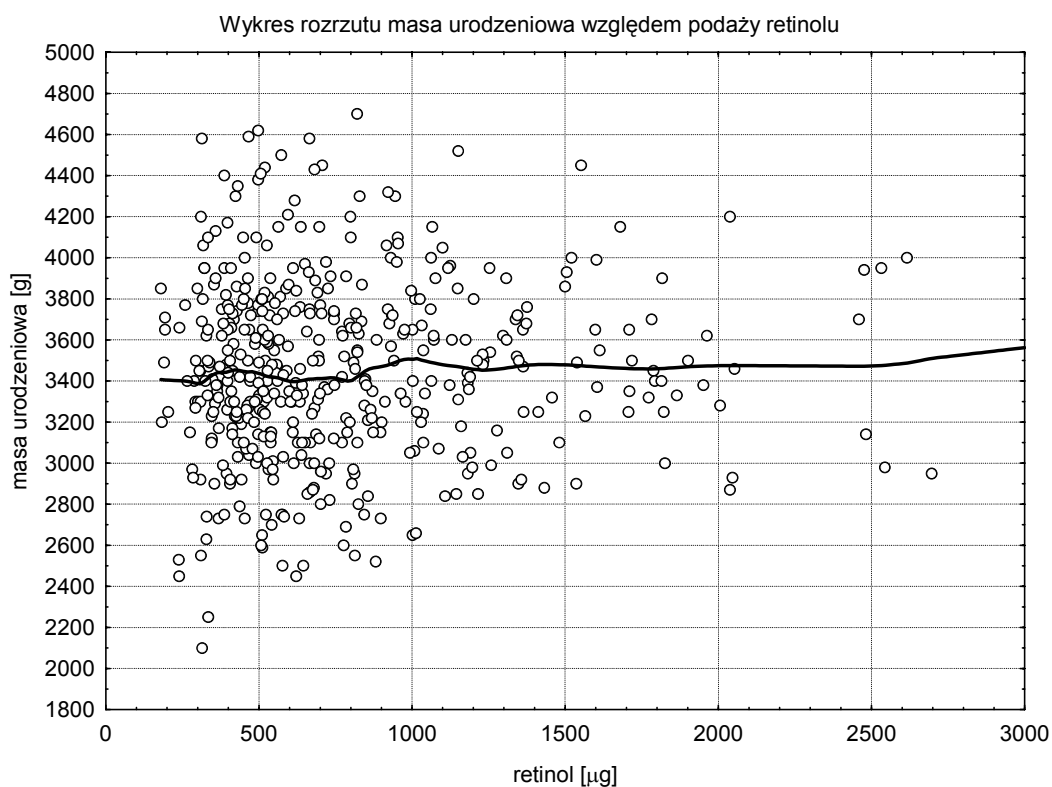
Masa noworodków w badanej populacji wahała się w granicach od 2100 g do 4700g, jednak dzieci z niską masą urodzeniową (< 2500 g) było stosunkowo niewiele, zaledwie 0,8%. Przeciętna masa wynosiła 3449,7 g z odchyleniem $\pm 436,13$ g. W pierwszym kroku analizy, na podstawie analizy wariancji w klasyfikacji pojedynczej, oceniano masę urodzeniową dzieci w zależności od tercyli spożycia poszczególnych form witaminy A. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice dla całkowitego spożycia witaminy A, wyrażonego w ekwiwalentach retinolu – tab. 12. Wraz ze wzrostem zawartości ekwiwalentu retinolu w diecie przeciętna masa urodzeniowa noworodka zwiększała się. Znajduje to również potwierdzenie w analizie trendu liniowego ($p = 0,016$). Analogicznie, wraz ze wzrostem podaży β -karotenu średnia masa urodzeniowa dziecka wzrastała, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 12: Masa urodzeniowa (g) według tercylu spożycia witaminy A.

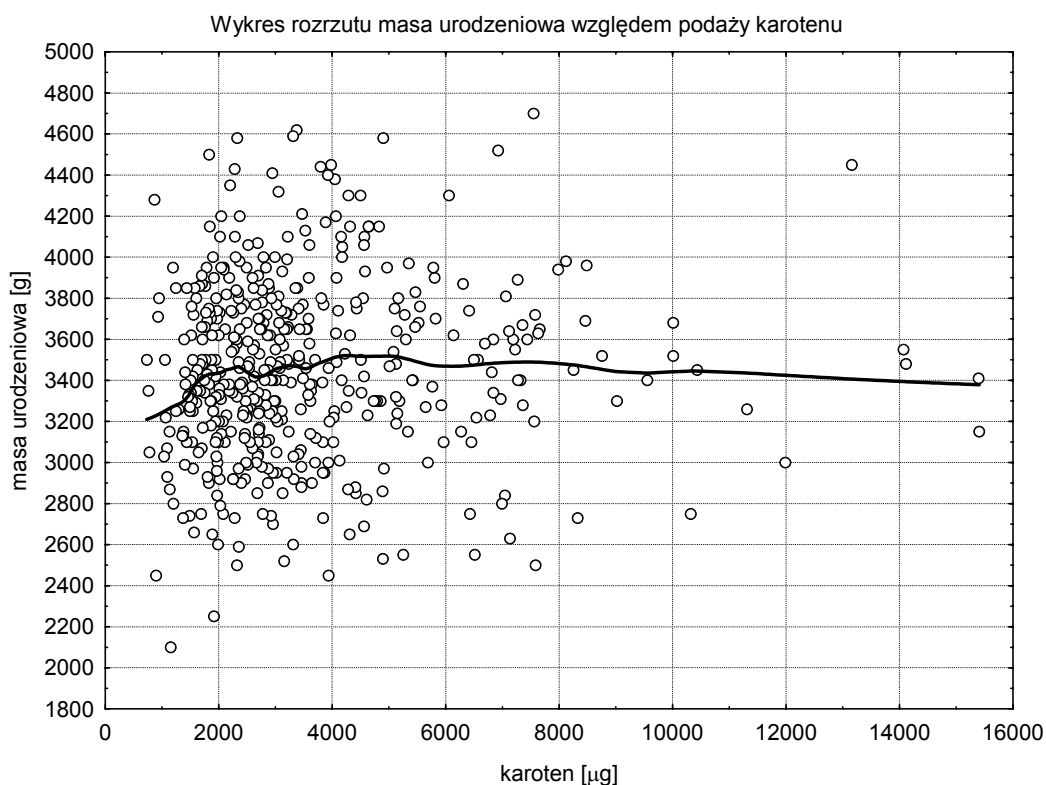
Podaż w diecie	Masa urodzeniowa
Ekwiwalent retinolu [μg]	
I tercyl (< 906,9)	3375,0
II tercyl (906,9 - 1364,2)	3481,3
III tercyl (>1364,2)	3493,1
<i>p (dla różnic)</i>	0,030
<i>p (dla trendu)</i>	0,016
Retinol [μg]	
I tercyl (<508,3)	3446,7
II tercyl (508,3 - 820,8)	3424,4
III tercyl (>820,8)	3478,2
<i>p (dla różnic)</i>	0,546
<i>p (dla trendu)</i>	0,521
B-karoten [μg]	
I tercyl (< 2357,3)	3401,5
II tercyl (2357,3 - 3615,2)	3460,3
III tercyl (>3615,2)	3487,5
<i>p (dla różnic)</i>	0,202
<i>p (dla trendu)</i>	0,081



Rycina 7: Zależność pomiędzy masą urodzeniową a zawartością ekwiwalentu retinolu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym – regresja lowess.



Rycina 8: Zależność pomiędzy masą urodzeniową a zawartością retinolu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym – regresja lowess.



Rycina 9: Zależność pomiędzy masą urodzeniową a zawartością β -karotenu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym – regresja lowess.

Dla zobrazowania ogólnego przebiegu zależności pomiędzy masą urodzeniową a zawartością witaminy A w pożywieniu matek w okresie poprzedzającym ciążę, posłużono się metodą odpornej regresji lokalnie ważonej – lowess. Mimo znacznego rozrzutu, charakter tych zależności okazał się w przybliżeniu liniowy dla każdej z analizowanych postaci witaminy A – ryc. 7-9.

Aby ocenić rzeczywisty wpływ podaży witaminy A na wynik ciąży, stworzono modele regresji liniowej wielowymiarowej, uwzględniające zarówno zmienne płodowe jak i matczyne, warunkujące parametry antropometryczne noworodka. Spośród wszystkich analizowanych zmiennych, jako zakłócające do modelu włączono: płeć dziecka, czas trwania ciąży, kolejność ciąży i rodzaj porodu, a także wykształcenie matki, jej wzrost i masę ciała przed ciążą oraz całkowity przyrost masy ciała w czasie ciąży. Zależność dla podaży witaminy A przedstawiono w kategoriach średniego i wysokiego spożycia (tab. 13–15).

Ten typ analizy pozwolił na potwierdzenie pozytywnego, statystycznie istotnego, wpływu całkowitej podaży witaminy A, wyrażonej w postaci ekwiwalentu retinolu, na masę urodzeniową noworodka, a zaproponowany model wyjaśniał około 37% zmienności tej cechy. Wraz ze wzrostem zawartości w diecie ekwiwalentu retinolu, masa urodzeniowa zwiększała się. Przy wysokiej podaży ($>1364,2 \mu\text{g}/\text{dzień}$) masa urodzeniowa noworodka była wyższa o 110 g, $p=0,006$. Jednak podobna zależność nie znalazła potwierdzenia w odniesieniu do podaży retinolu ani β -karotenu.

Tabela 13: Regresja liniowa wielowymiarowa dla masy urodzeniowej w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży ekwiwalentu retinolu.

	R²= 0,373; F= 27,461 ; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górna granica
Płeć (dziewczynki)	-200,08	0,000	-263,627	-136,529
Czas trwania ciąży (tyg.)	144,20	0,000	116,063	172,332
Kolejność ciąży (kolejna)	117,34	0,000	52,787	181,901
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	-126,29	0,004	-212,927	-39,654
Wykształcenie	41,31	0,000	18,506	64,121
Wzrost (cm)	7,81	0,017	1,393	14,220
Masa ciała przed ciążą (kg)	13,95	0,000	9,884	18,023
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	21,99	0,000	15,488	28,483
Ekwiwalent retinolu (II tercyl)	72,09	0,071	-6,166	150,341
Ekwiwalent retinolu (III tercyl)	110,07	0,006	31,552	188,594

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż ekwiwalentu retinolu w tercylach:
 - I tercyl: >906,9 µg
 - II tercyl: 906,9 – 1346,2 µg
 - III tercyl: >1364,2 µg

Tabela 14: Regresja liniowa wielowymiarowa dla masy urodzeniowej w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży retinolu.

	R² = 0,363; F= 26,349 ; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-192,35	0,000	-256,158	-128,541
Czas trwania ciąży (tyg.)	145,13	0,000	116,868	173,394
Kolejność ciąży (kolejna)	127,97	0,000	63,231	192,717
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	-128,35	0,004	-215,644	-41,054
Wykształcenie	40,94	0,001	17,931	63,959
Wzrost (cm)	7,84	0,017	1,382	14,306
Masa ciała przed ciążą (kg)	13,73	0,000	9,615	17,850
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	22,46	0,000	15,915	28,999
Retinol (II tercyl)	-3,05	0,939	-81,471	75,365
Retinol (III tercyl)	27,73	0,488	-50,781	106,244

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż retinolu w tercylach:
I tercyl: < 508,3 µg
II tercyl: 508,3 – 820,8 µg
III tercyl: >820,8 µg

Tabela 15: Regresja liniowa wielowymiarowa dla masy urodzeniowej w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży β -karotenu.

	R²= 0,366; F= 26,626 ; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-196,03	0,000	-259,907	-132,150
Czas trwania ciąży (tyg.)	145,24	0,000	117,036	173,447
Kolejność ciąży (kolejna)	122,33	0,000	57,441	187,219
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	-130,22	0,004	-217,739	-42,696
Wykształcenie	40,08	0,001	17,119	63,037
Wzrost (cm)	7,33	0,027	0,852	13,808
Masa ciała przed ciążą (kg)	13,92	0,000	9,831	18,016
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	22,34	0,000	15,805	28,873
B-karoten (II tercyl)	52,08	0,194	-26,526	130,682
B-karoten (III tercyl)	57,34	0,154	-21,580	136,251

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż β -karotenu w tercylach:
 - I tercyl: >906,9 μg
 - II tercyl: 906,9 – 1346,2 μg
 - III tercyl: >1364,2 μg

4.4.2. Długość urodzeniowa

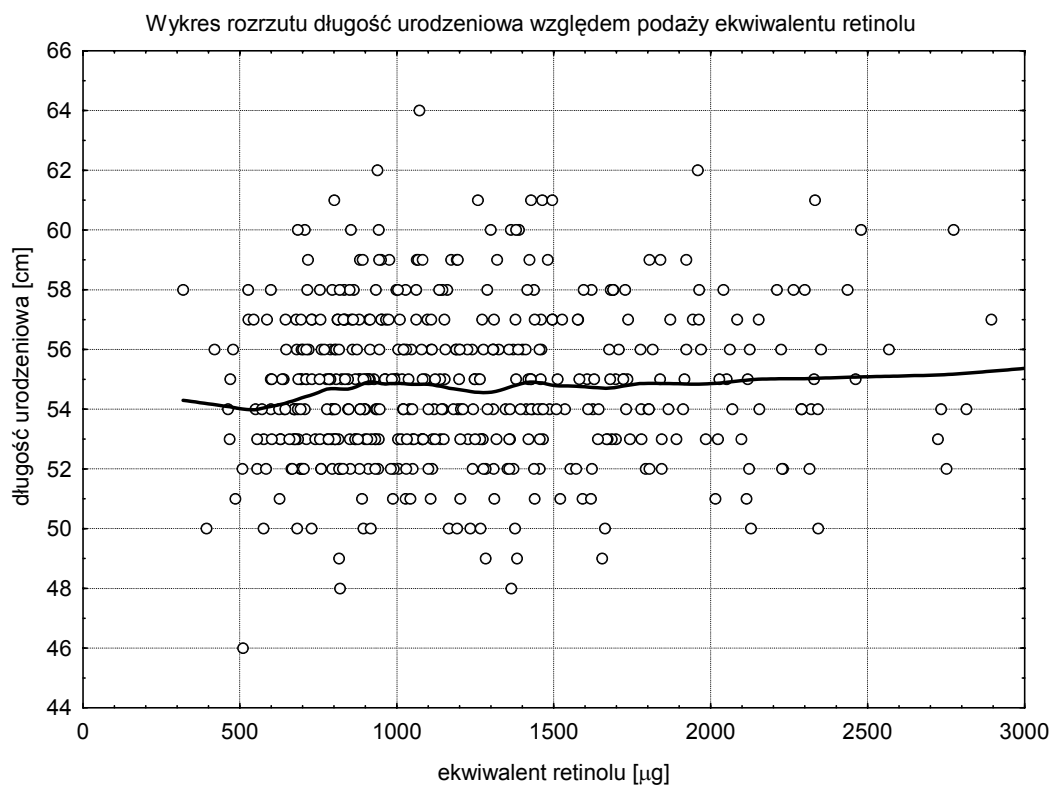
Przeciętna długość urodzeniowa w badanej populacji wynosiła $54,8 \pm 2,60$ cm, przy czym najmniejsze z urodzonych dzieci miało zaledwie 46 cm, zaś największe 64 cm. Analizując długość noworodków w zależności od tercylu podaży witaminy A, można zauważyć, że wraz ze wzrostem podaży ekwiwalentu retinolu i β -karotenu przeciętna długość zwiększała się. Mimo iż różnice pomiędzy poszczególnymi kategoriami spożycia nie były statystycznie istotne, to jednak można zaobserwować wyraźny istotny trend w zwiększaniu się długości urodzeniowej wraz ze wzrostem zawartości β -karotenu i całkowitej ilości witaminy A w diecie. W odniesieniu do spożycia retinolu nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic – tab. 16.

Analogicznie, jak w przypadku masy urodzeniowej, charakter zależności pomiędzy poszczególnymi formami witaminy A a długością noworodka był zbliżony do liniowego - ryc. 10 – 12.

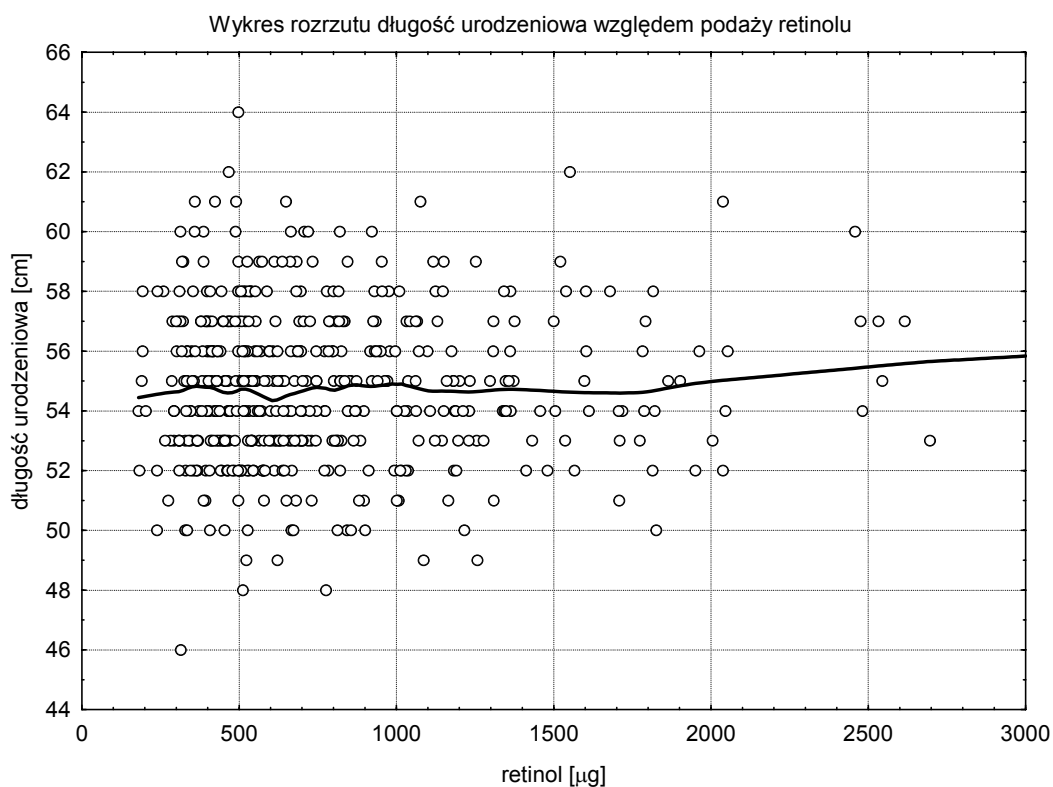
Na podstawie analizy regresji liniowej wielowymiarowej, po uwzględnieniu pozostałych czynników warunkujących parametry antropometryczne noworodka, potwierdzono pozytywny związek wysokiej podaży witaminy A z długością urodzeniową, zarówno dla spożycia całkowitej ilości witaminy A wyrażonej w ekwiwalentach retinolu jak i dla β -karotenu - tab. 17-19. Długość urodzeniowa dzieci matek z wysokim spożyciem ekwiwalentu retinolu i β -karotenu była większa, odpowiednio o 0,61 cm i 0,52 cm.

Tabela 16: Długość urodzeniowa [cm] w zależności od tercylu spożycia witaminy A.

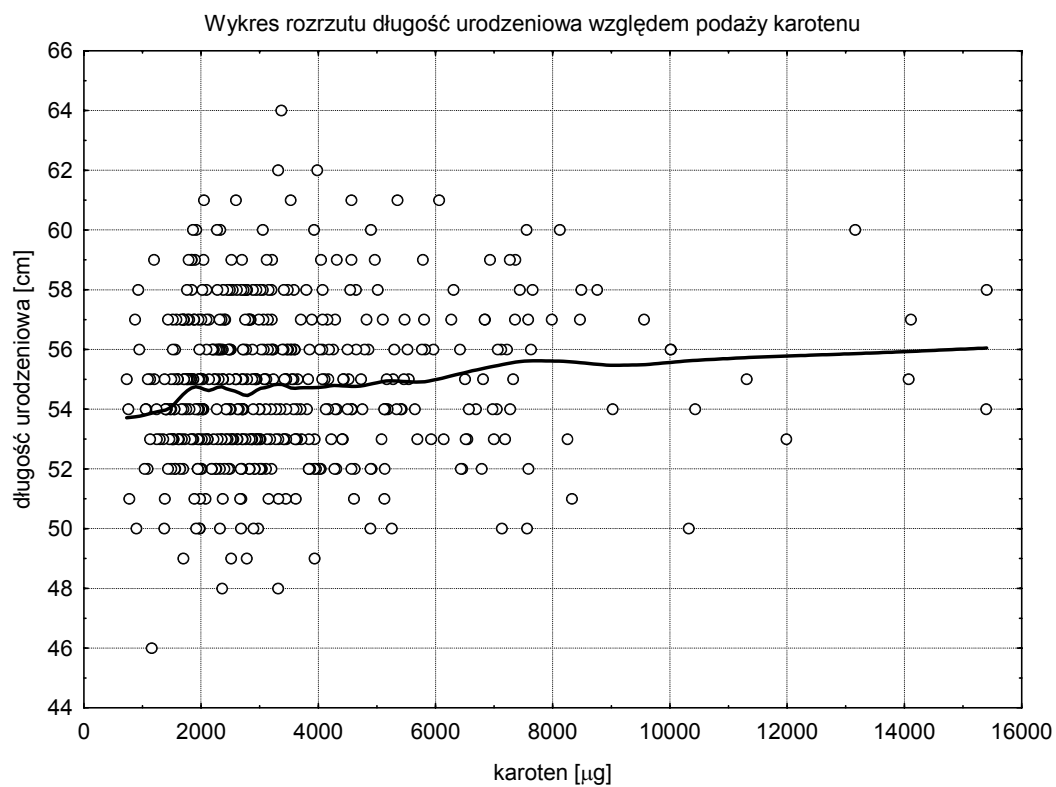
Podaż	Długość urodzeniowa
Ekwiwalent retinolu [μg]	
I tercyl (< 906,9)	54,47
II tercyl (906,9 - 1364,2)	54,84
III tercyl (>1364,2)	55,04
<i>p (dla różnic)</i>	0,137
<i>p (dla trendu)</i>	0,049
Retinol [μg]	
I tercyl (<508,3)	54,86
II tercyl (508,3 - 820,8)	54,68
III tercyl (>820,8)	54,80
<i>p (dla różnic)</i>	0,827
<i>p (dla trendu)</i>	0,842
B-karoten [μg]	
I tercyl (< 2357,3)	54,47
II tercyl (2357,3 - 3615,2)	54,80
III tercyl (>3615,2)	55,08
<i>p (dla różnic)</i>	0,121
<i>p (dla trendu)</i>	0,040



Rycina 10: Zależność pomiędzy długością urodzeniową a zawartością ekwiwalentu retinolu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym – regresja lowess.



Rycina 11: Zależność pomiędzy długością urodzeniową a zawartością retinolu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym – regresja lowess.



Rycina 12: Zależność pomiędzy długością urodzeniową a zawartością β -karotenu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym – regresja lowess.

Tabela 17: Regresja liniowa wielowymiarowa dla długości urodzeniowej w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży ekwiwalentu retinolu.

	R²= 0,251; F= 15,520; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górna granica
Płeć (dziewczynki)	-1,09	0,000	-1,504	-0,676
Czas trwania ciąży (tyg.)	0,74	0,000	0,552	0,918
Kolejność ciąży (kolejna)	0,33	0,122	-0,089	0,752
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	-0,18	0,542	-0,739	0,389
Wykształcenie	0,20	0,008	0,054	0,351
Wzrost (cm)	0,05	0,010	0,013	0,096
Masa ciała przed ciążą (kg)	0,06	0,000	0,036	0,089
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	0,10	0,000	0,053	0,138
Ekwiwalent retinolu (II tercyl)	0,24	0,346	-0,265	0,754
Ekwiwalent retinolu (III tercyl)	0,61	0,020	0,096	1,119

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż ekwiwalentu retinolu w tercylach:
I tercyl: >906,9 µg
II tercyl: 906,9 – 1346,2 µg
III tercyl: >1364,2 µg

Tabela 18: Regresja liniowa wielowymiarowa dla długości urodzeniowej w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży retinolu.

	R² = 0,243; F = 14,796; p < 0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-1,05	0,000	-1,460	-0,631
Czas trwania ciąży (tyg.)	0,73	0,000	0,551	0,918
Kolejność ciąży (kolejna)	0,39	0,068	-0,030	0,812
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	-0,19	0,510	-0,758	0,377
Wykształcenie	0,20	0,010	0,046	0,345
Wzrost (cm)	0,05	0,012	0,012	0,096
Masa ciała przed ciążą (kg)	0,06	0,000	0,035	0,089
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	0,10	0,000	0,056	0,141
Retinol (II tercyl)	-0,06	0,826	-0,567	0,453
Retinol (III tercyl)	-0,03	0,899	-0,543	0,477

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż retinolu w tercylach:
I tercyl: < 508,3 µg
II tercyl: 508,3 – 820,8 µg
III tercyl: >820,8 µg

Tabela 19: Regresja liniowa wielowymiarowa dla długości urodzeniowej w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży β -karotenu.

	R²= 0,233; F= 15,329; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-1,08	0,000	-1,498	-0,670
Czas trwania ciąży (tyg.)	0,74	0,000	0,552	0,918
Kolejność ciąży (kolejna)	0,34	0,117	-0,085	0,756
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	-0,18	0,537	-0,746	0,389
Wykształcenie	0,19	0,012	0,042	0,340
Wzrost (cm)	0,05	0,017	0,009	0,093
Masa ciała przed ciążą (kg)	0,06	0,000	0,036	0,089
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	0,10	0,000	0,054	0,138
B-karoten (II tercyl)	0,30	0,253	-0,213	0,806
B-karoten (III tercyl)	0,52	0,044	0,013	1,036

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż β -karotenu w tercylach:
 - I tercyl: >906,9 μg
 - II tercyl: 906,9 – 1346,2 μg
 - III tercyl: >1364,2 μg

4.4.3. Urodzeniowy obwód główki

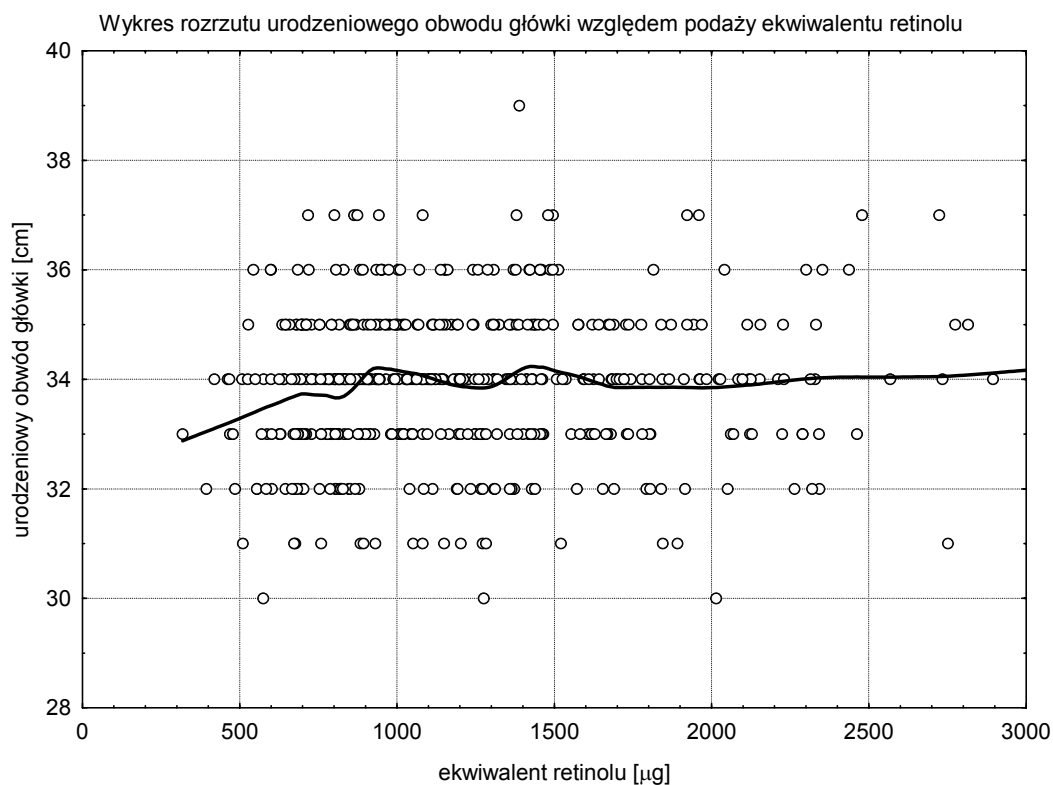
Przeciętny urodzeniowy obwód główki w badanej populacji wynosił $33,9 \pm 1,39$ cm, z rozpiętością od 30 cm do 39 cm. Także w odniesieniu do tego parametru zaobserwowano istotne różnice w zależności od całkowitej podaży witaminy A; noworodki matek spożywających duże ilości witaminy A w okresie poprzedzającym ciążę miały zamiennie statystycznie większy obwód główki w porównaniu do tych, u których podaż nie przekraczała 907 μ g ekwiwalentu retinolu. Podobnie, w grupach średniego i wysokiego spożycia β -karotenu przeciętny obwód główki noworodka był większy w odniesieniu do niskiego spożycia, jednak istotność statystyczną wykazano jedynie dla trendu liniowego pomiędzy analizowanymi grupami – tab. 20.

Także i w tym przypadku ogólna zależność pomiędzy zawartością witaminy A i obwodem główki była zbliżona do liniowej – ryc. 13-15.

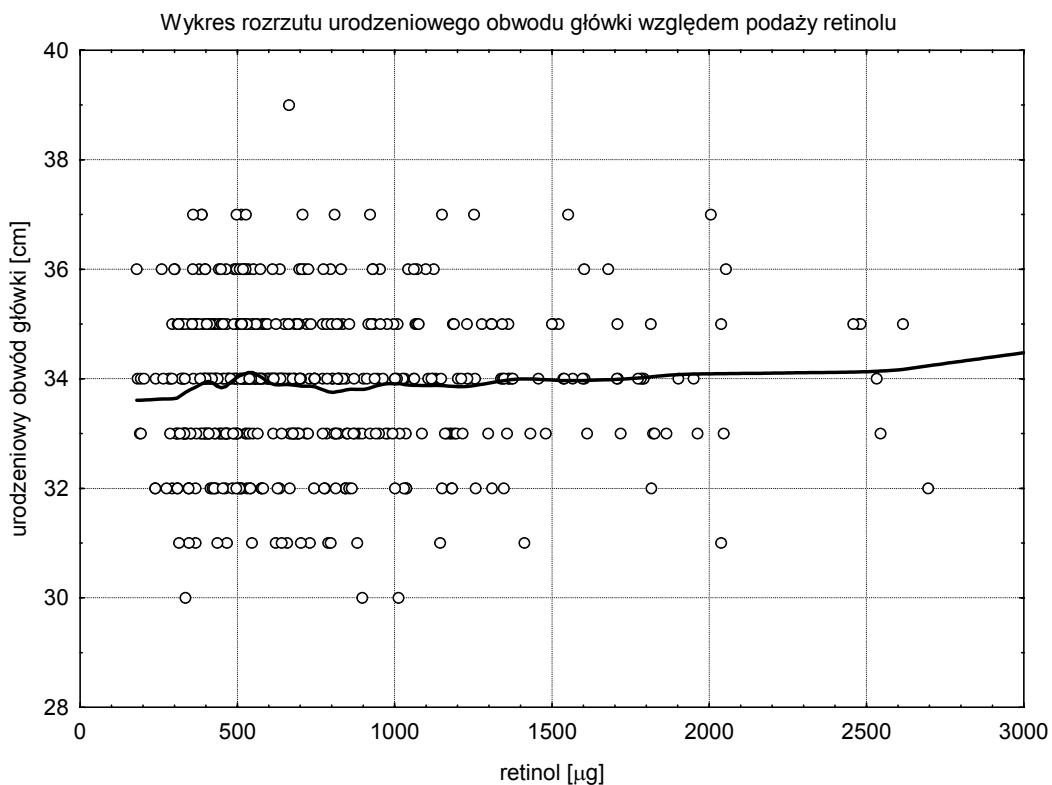
Również uwzględnienie pozostałych zmiennych zakłócających w modelach regresji liniowej wielowymiarowej pozwoliło na wykazanie istotnego pozytywnego wpływu podaży ekwiwalentu retinolu na obwód główki - dla wysokiego spożycia obwód główki noworodka był większy o 0,45 cm. Analogicznie, dla podaży β -karotenu $>3615,2$ μ g/dzień obwód główki zwiększał się o 0,3 cm – tab. 21-23.

Tabela 20: Urodzeniowy obwód główki [cm] w zależności od tercylu spożycia witaminy A.

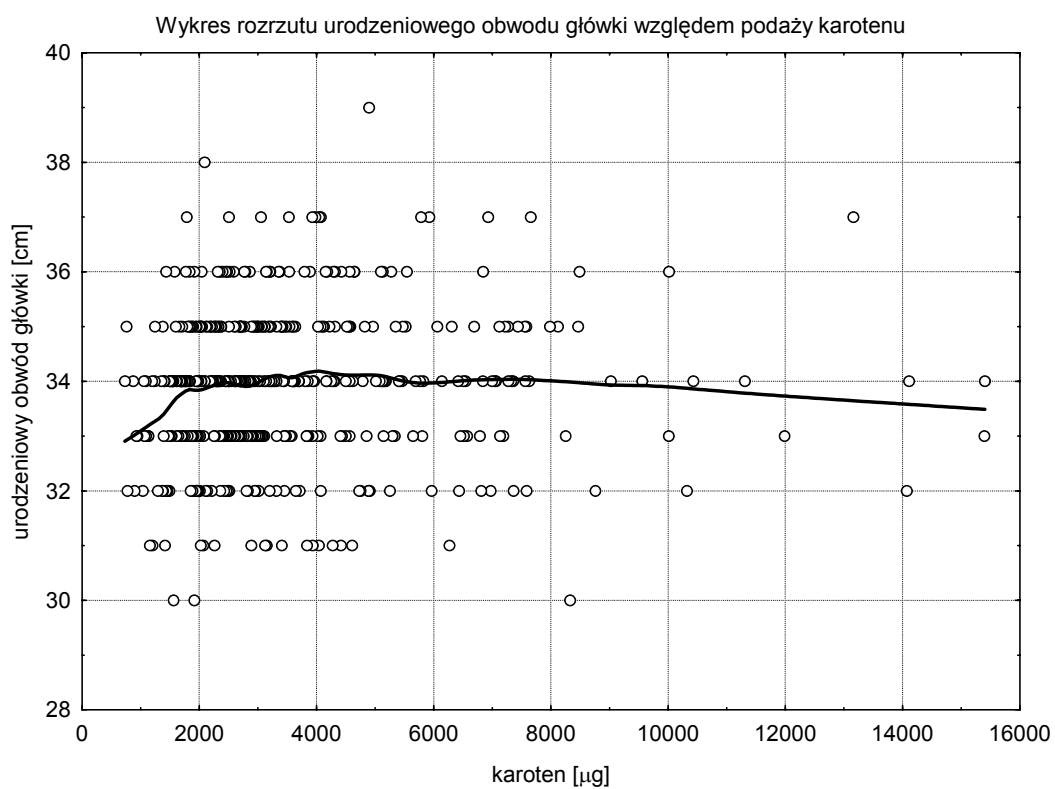
Podaż	Obwód główki urodzeniowy
Ekwiwalent retinolu [μg]	
I tercyl (< 906,9)	33,68
II tercyl (906,9 - 1364,2)	33,96
III tercyl (>1364,2)	34,10
<i>p (dla różnic)</i>	0,022
<i>p (dla trendu)</i>	0,007
Retinol [μg]	
I tercyl (<508,3)	33,83
II tercyl (508,3 - 820,8)	33,99
III tercyl (>820,8)	33,92
<i>p (dla różnic)</i>	0,576
<i>p (dla trendu)</i>	0,574
B-karoten [μg]	
I tercyl (< 2357,3)	33,71
II tercyl (2357,3 - 3615,2)	33,99
III tercyl (>3615,2)	34,04
<i>p (dla różnic)</i>	0,074
<i>p (dla trendu)</i>	0,035



Rycina 13: Zależność pomiędzy zawartością ekwiwalentu retinolu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym a urodzeniowym obwodem główki – regresja lowess.



Rycina 14: Zależność pomiędzy zawartością retinolu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym a urodzeniowym obwodem główki – regresja lowess.



Rycina 15: Zależność pomiędzy zawartością β -karotenu w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym a urodzeniowym obwodem główki – regresja lowess.

Tabela 21: Regresja liniowa wielowymiarowa dla obwodu główki w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży ekwiwalentu retinolu.

	R²= 0,229; F= 13,722 ; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-0,73	0,000	-0,959	-0,509
Czas trwania ciąży (tyg.)	0,27	0,000	0,166	0,365
Kolejność ciąży (kolejna)	0,40	0,001	0,167	0,624
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	0,36	0,021	0,055	0,668
Wykształcenie	0,08	0,050	0,000	0,161
Wzrost (cm)	0,03	0,010	0,007	0,052
Masa ciała przed ciążą (kg)	0,03	0,000	0,015	0,044
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	0,03	0,003	0,012	0,058
Ekwiwalent retinolu (II tercyl)	0,25	0,079	-0,029	0,524
Ekwiwalent retinolu (III tercyl)	0,45	0,002	0,172	0,727

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż retinolu w tercylach:
 - I tercyl: < 508,3 µg
 - II tercyl: 508,3 – 820,8 µg
 - III tercyl: >820,8 µg

Tabela 22: Regresja liniowa wielowymiarowa dla obwodu główki w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży retinolu.

	R²= 0,216; F= 12,722 ; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-0,71	0,000	-0,932	-0,480
Czas trwania ciąży (tyg.)	0,27	0,000	0,169	0,369
Kolejność ciąży (kolejna)	0,43	0,000	0,198	0,656
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	0,35	0,027	0,040	0,658
Wykształcenie	0,08	0,071	-0,006	0,156
Wzrost (cm)	0,03	0,013	0,006	0,052
Masa ciała przed ciążą (kg)	0,03	0,000	0,016	0,045
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	0,04	0,002	0,014	0,060
Retinol (II tercyl)	0,21	0,133	-0,065	0,490
Retinol (III tercyl)	0,10	0,484	-0,179	0,377

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż retinolu w tercylach:
I tercyl: < 508,3 µg
II tercyl: 508,3 – 820,8 µg
III tercyl: >820,8 µg

Tabela 23: Regresja liniowa wielowymiarowa dla obwodu główki w zależności od charakterystyki noworodka, matki i podaży β -karotenu.

	R²= 0,221; F= 13,077; p<0,001			
	95%PU			
	B	p	dolna granica	górną granica
Płeć (dziewczynki)	-0,72	0,000	-0,949	-0,497
Czas trwania ciąży (tyg.)	0,27	0,000	0,168	0,368
Kolejność ciąży (kolejna)	0,41	0,001	0,178	0,637
Rodzaj porodu (cięcie cesarskie)	0,35	0,027	0,039	0,658
Wykształcenie	0,07	0,072	-0,007	0,156
Wzrost (cm)	0,03	0,020	0,004	0,050
Masa ciała przed ciążą (kg)	0,03	0,000	0,015	0,044
Przyrost masy ciała ciąży (kg)	0,04	0,003	0,013	0,059
B-karoten (II tercyl)	0,24	0,087	-0,036	0,520
B-karoten (III tercyl)	0,30	0,034	0,023	0,581

Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- czas trwania ciąży w tygodniach;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie;
- wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólne, licencjat, wyższe;
- wzrost, masa ciała i przyrost masy ciała jako zmienne ciągłe;
- podaż β -karotenu w tercylach:
 - I tercyl: >906,9 μg
 - II tercyl: 906,9 – 1346,2 μg
 - III tercyl: >1364,2 μg

4.4.4. Hipotrofia

Wśród 473 ocenianych dzieci tylko 4% (19 noworodków) zakwalifikowano jako urodzone z objawami hipotrofii wewnątrzmacicznej. Noworodki były oceniane na podstawie siatek centylowych masy ciała odpowiednich dla wieku ciążowego i płci, przy czym jako hipotroficzne sklasyfikowano te dzieci, których masa urodzeniowa mieściła się poniżej 10 centyla.

Analiza częstości występowania porodów hipotroficznych w zależności od kategorii spożycia poszczególnych form witaminy A nie potwierdziła występowania statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami – tab. 24.

W kolejnym kroku, na podstawie analizy regresji logistycznej, oszacowano ryzyko urodzenia dziecka z objawami hipotrofii dla podaży witaminy A poniżej poziomu bezpiecznego spożycia. Grupa eksponowana była bardzo nieliczna - w całej badanej populacji jedynie u 24 kobiet (4,2%) stwierdzono przeciętną dzienną podaż tej witaminy w okresie przedkoncepcyjnym na poziomie poniżej 600µg na dzień. Jednak oszacowane na podstawie modelu jednoczynnikowego ryzyko wystąpienia hipotrofii u noworodków tych matek było ponad trzykrotnie wyższe (ISz=3,87; 95%PU: 1,04–14,31). Po uwzględnieniu pozostałych zmiennych zakłócających, w modelu wieloczynnikowym, ryzyko to zwiększało się do 4,23; 95% PU: 1,04–17,08 - tab. 25.

Tabela 24: Częstość występowania hipotrofii wewnątrzmacicznej w zależności od tercylu podaży witaminy A.

Podaż	Hipotrofia	
	n	%
Ekwiwalent retinolu [µg]		
I tercyl (< 906,9)	6	3,8
II tercyl (906,9 - 1364,2)	9	5,7
III tercyl (>1364,2)	4	2,5
<i>p (dla różnic)</i>		0,358
<i>p (dla trendu)</i>		0,574
Retinol [µg]		
I tercyl (<508,3)	5	3,2
II tercyl (508,3 - 820,8)	9	5,7
III tercyl (>820,8)	5	3,2
<i>p (dla różnic)</i>		0,420
<i>p (dla trendu)</i>		0,991
B-karoten [µg]		
I tercyl (< 2357,3)	8	5,1
II tercyl (2357,3 - 3615,2)	3	1,9
III tercyl (>3615,2)	8	5,1
<i>p (dla różnic)</i>		0,251
<i>p (dla trendu)</i>		0,991

Tabela 25: Ryzyko urodzenia dziecka z objawami hipotrofii dla podaży witaminy A równej bądź niższej od normy ustalonej na poziomie bezpiecznym (<600 µg).

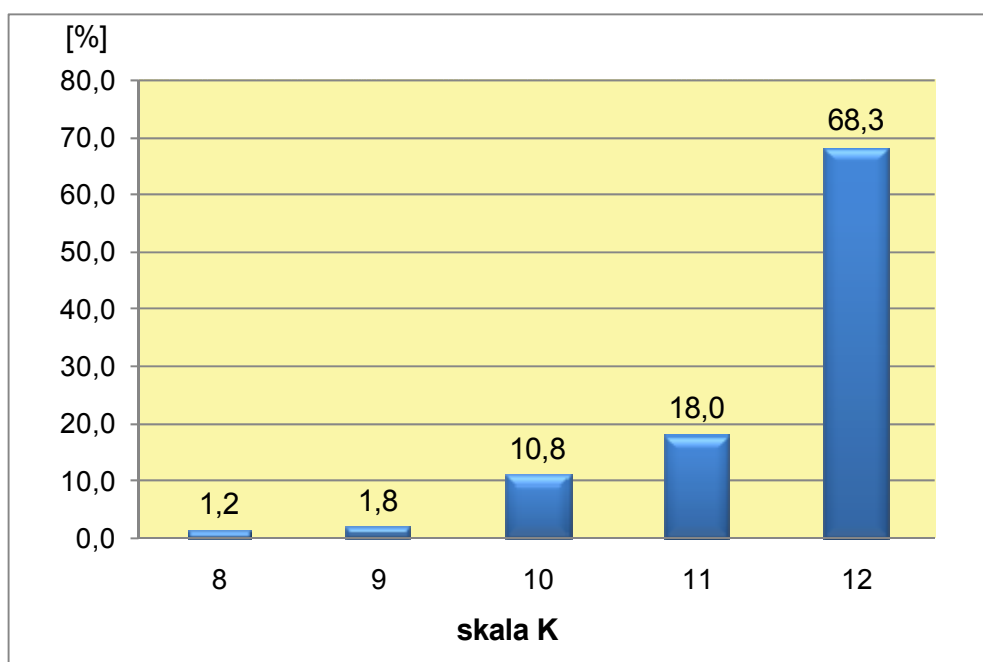
	Model standaryzowany*			
	Isz	95% PU		p
Ekwiwalent retinolu <=600 µg/dzień	4,23	1,04	17,08	0,043
Wzrost matki	1,38	0,51	3,78	0,527
Masa matki	0,62	0,22	1,73	0,619
Przyrost masy ciała w czasie ciąży	0,35	0,17	0,71	0,004
Wykształcenie	0,61	0,39	0,97	0,037
Wiek	1,61	0,75	3,45	0,222
Kolejność ciąży	0,74	0,26	2,09	0,572
Rodzaj porodu	2,30	0,75	7,08	0,145

* Zmienne użyte w modelu były klasyfikowane następująco:

- podaż ekwiwalentu retinolu: do 600 µg /dzień i >600 µg /dzień;
- wzrost i masa ciała jako zmienna dychotomiczna (poniżej i powyżej mediany);
- przyrost masy ciała jako niski, prawidłowy i wysoki- zgodnie z kryteriami Institute of Medicine;
- wykształcenie: podstawowe/zawodowe, średnie, licencjat, wyższe;
- wiek: do 25 lat, 26-30 lat, powyżej 30 lat;
- kolejność ciąży: ciąża pierwsza lub kolejna;
- rodzaj porodu: siłami natury lub cięcie cesarskie.

4.4.5. Ocena stopnia dojrzałości noworodków w skali K

Ocena dojrzałości w skali Klimka była dostępna jedynie dla 167 noworodków urodzonych w Klinice Ginekologii i Położnictwa UJ CM. Wszystkie noworodki otrzymały notę powyżej 5, czyli zostały ocenione jako dojrzałe do samodzielnego życia. Najniżej oceniana dwójka dzieci otrzymała notę 8, natomiast ponad 68% ocenianych dzieci otrzymało maksymalną ilość punktów skali K - ryc. 16. Niższą ocenę, przyjętą jako wartość poniżej 11 w skali K, otrzymało łącznie 23 dzieci, co stanowi 13,8% z badanej podgrupy.



Rycina 16: Uzyskane oceny w skali K badanej populacji noworodków.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości uzyskiwania niższej oceny w skali K w zależności od kategorii spożycia poszczególnych form witaminy A. Jedynie dla podaży β -karotenu można było zaobserwować zmniejszającą się liczbę uzyskiwanych niższych ocen wraz z wzrastającą podażą tego składnika, jednak i ta zależność nie osiągnęła istotności statystycznej – tab. 26.

Tabela 26: Częstość występowania niższej oceny w skali K (do 10) w zależności od tercylu podaży witaminy A (tercyle wyznaczone na podstawie spożycia w całej badanej populacji).

Podaż	Skala K <11	
	n	%
Ekwiwalent retinolu [µg]		
I tercyl (< 906,9)	8	14,8
II tercyl (906,9 - 1364,2)	9	16,4
III tercyl (>1364,2)	6	10,3
<i>p (dla różnic)</i>		0,627
<i>p (dla trendu)</i>		0,485
Retinol [µg]		
I tercyl (<508,3)	6	11,5
II tercyl (508,3 - 820,8)	11	20,8
III tercyl (>820,8)	6	9,7
<i>p (dla różnic)</i>		0,195
<i>p (dla trendu)</i>		0,708
B-karoten [µg]		
I tercyl (< 2357,3)	10	20,0
II tercyl (2357,3 - 3615,2)	8	13,3
III tercyl (>3615,2)	5	8,8
<i>p (dla różnic)</i>		0,241
<i>p (dla trendu)</i>		0,095

Także na podstawie analizy regresji logistycznej, zarówno jedno- jak i wieloczynnikowej, nie udało się potwierdzić istotnej zależności pomiędzy wysokim spożyciem witaminy A a stopniem dojrzałości noworodka. Wprawdzie dla każdej z form witaminy A ryzyko uzyskania niższej oceny w skali Klimka było mniejsze dla wysokiego spożycia względem średniego i niższego, ale żaden z obliczonych Ilorazów Szans nie był istotny statystycznie – tab. 27.

Tabela 27. Ryzyko uzyskania niższej oceny w skali K (<11) dla trzeciego tercyla spożycia poszczególnych form witaminy A.

	Model jednoczynnikowy				Model standaryzowany*			
	ISz	PU		p	ISz	PU		p
Ekwiwalent retinolu								
III tercyl (>1364,2 [µg])	0,62	0,23	1,68	0,352	0,64	0,23	1,77	0,395
Retinol								
III tercyl (>820,8 [µg])	0,55	0,21	1,49	0,243	0,60	0,22	1,65	0,324
Karoten								
III tercyl (>3615,2 [µg])	0,49	0,17	1,40	0,184	0,41	0,14	1,24	0,114

* standaryzowany na:

- wzrost i masę ciała (poniżej i powyżej mediany);
- przyrost masy ciała (niski, prawidłowy i wysoki- zgodnie z kryteriami Institute of Medicine);
- wykształcenie (podstawowe/zawodowe, średnie, licencjat, wyższe);
- kolejność ciąży (ciąża pierwsza lub kolejna);
- rodzaj porodu (siłami natury lub cięcie cesarskie);
- wiek (do 25 lat, 26-30 lat, powyżej 30 lat);
- czas trwania ciąży (w tygodniach);
- płeć noworodka

5.Dyskusja

Celem przedstawionego badania była ocena wpływu witaminy A zawartej w pożywieniu kobiet w okresie poprzedzającym ciążę na masę, długość i urodzeniowy obwód główki noworodka oraz stopień dojrzałości do życia poza łonem matki. Na podstawie uzyskanych rezultatów potwierdzono pozytywny związek pomiędzy wyższą podażą witaminy A oraz ocenianymi parametrami antropometrycznymi, natomiast nie potwierdzono takiego wpływu na dojrzałość noworodka, mierzoną za pomocą skali Klimka.

Pożywienie matek w okresie przedkoncepcyjnym było na ogół zasobne w składniki odżywcze. Również przeciętna dzienna podaż energii była wystarczająca. Spośród makroskładników diety zbyt niską podaż, poniżej norm ustalonych w Instytucie Żywności i Żywienia, zaobserwowano jedynie w przypadku węglowodanów. Spożycie białka znajdowało się na poziomie zalecanego spożycia, natomiast zbyt wysoka była zawartość cholesterolu. Większość kobiet spożywała również wystarczające ilości mikroelementów. Wyjątek stanowiły tutaj witamina B₁ i żelazo; u ponad połowy respondentek przeciętna podaż była niższa niż normy ustalone na poziomie bezpiecznego spożycia. Szczególnie wysokie spożycie zaobserwowano dla witaminy A, C i PP oraz dla fosforu.

Analiza zależności pomiędzy wysoką zawartością witaminy A w diecie w okresie poprzedzającym ciążę a wynikiem ciąży wykazała pozytywną zależność pomiędzy zwiększoną podażą ekwiwalentu retinolu i β -karotenu a parametrami antropometrycznymi noworodka. Istotny statystycznie związek obserwowany był dla całkowitej podaży witaminy A wyrażonej w ekwiwalentach retinolu oraz dla podaży β -karotenu, natomiast dla podaży retinolu nie stwierdzono istotnych zależności. Wielowymiarowa analiza regresji, uwzględniająca szereg zmiennych zakłócających, pozwoliła na potwierdzenie pozytywnego wpływu wysokiej podaży ekwiwalentu retinolu na masę urodzeniową. Także dla pozostałych parametrów antropometrycznych potwierdzono istnienie takiego związku w zależności od spożycia ekwiwalentu retinolu. Wysokie spożycie β -karotenu wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zwiększeniem długości urodzeniowej i obwodu główki dziecka. Również dla modeli, w których podaż różnych form witaminy A rozważano jako zmienną ciągłą, obserwacje były podobne (wyniki nie pokazane) - przyrost całkowitego spożycia witaminy A o każde 100 μ g powodował zwiększenie masy płodu o 6,5 g, długości urodzeniowej o 0,04 cm a obwodu główki o 0,03 cm.

Wykazano także, że niska zawartość witaminy A w pożywieniu matek w okresie przedkoncepcyjnym jest niezależnym czynnikiem ryzyka urodzenia noworodka z objawami hipotrofii wewnątrzmacicznej – dla podaży poniżej 600 µg dziennie ryzyko to wzrasta ponad czterokrotnie.

Badanie nie pozwoliło na potwierdzenie związku pomiędzy wysoką podażą witaminy A w diecie matek w okresie przedkoncepcyjnym a oceną dojrzałości dziecka w skali Klimka. Może wynikać to z faktu stosunkowo małej liczebności podgrupy (167 par matka - noworodek), gdzie możliwe było wykonanie takiej analizy. Nie bez znaczenia pozostaje także fakt, że różnice oceniane były tylko w grupie dzieci uznawanych za dojrzałe do życia poza łonem matki (8-12 punktów w skali K).

5.1. Prawdopodobne mechanizmy

W przedstawionym badaniu wykazano wyraźny związek pomiędzy wyższym spożyciem witaminy A a poprawą parametrów urodzeniowych noworodka. Mechanizmy, które mogą być odpowiedzialne za istnienie tej zależności nie są znane, ale mając na uwadze funkcje, jakie pełni retinol i β -karoten w organizmie, można zaproponować trzy potencjalne możliwości:

Po pierwsze, retinol może w bezpośredni sposób wpływać na rozwój płodu poprzez regulację ekspresji poszczególnych genów, zarówno bezpośrednio zaangażowanych w procesie rozwoju i różnicowania zarodka, jak i produkcji hormonów czy substancji przekąźnikowych. Wykazano również, że zależność pomiędzy niedoborami witaminy A a zahamowaniem wzrostu, wiąże się między innymi z zaburzeniami ekspresji genów kodujących insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF – insulin-like growth factor). U młodych ptaków karmionych paszą pozbawioną witaminy A obserwuje się spadek zawartości IGF-I mRNA w poszczególnych narządach, głównie wątrobie płucach i sercu. Prowadzi to w pierwszej kolejności do obniżenia stężenia IGF-I w krwi, a następnie spadku tempa przyrostu masy ciała rosnących zwierząt [147]. Analogiczna zależność może zatem dotyczyć i płodów ludzkich, gdyż wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem IGF-I w krwi pępowinowej a masą i długością urodzeniową noworodka [148]. Mając jednak na uwadze, że regulacja ekspresji genów przez retinol jest aż trójstopniowa, może on oddziaływać z bardzo wieloma genami, dając różnorodne efekty biologiczne. Ponieważ witamina A zaangażowana jest także w procesy zagnieżdżania zarodka i rozwoju łożyska, może pośrednio modyfikować przepływ łożyskowy. Zmniejszony przepływ

łożyskowy ogranicza ilość substancji odżywczych docierających do płodu, tym samym stwarzając warunki dla programowania metabolicznego płodu i zwiększając ryzyko zahamowania tempa rozwoju.

Kolejnym mechanizmem, mogącym tłumaczyć obserwowane zależności, jest działanie antyoksydacyjne witaminy A, a zwłaszcza karotenoidów. Zwiększona podaż tych składników chroni organizm przed skutkami stresu oksydacyjnego i pozwala na prawidłowy przebieg procesów związanych z przebiegiem ciąży i rozwojem płodu. Reaktywne formy tlenu powstają w organizmie głównie w wyniku naturalnych procesów oddechowych, ale także w wyniku reakcji enzymatycznych, czy w trakcie syntezy hormonów steroidowych. Ponieważ w trakcie ciąży przemiany te zachodzą z dużo większą intensywnością, generowane są również dużo większe ilości wolnych rodników. W warunkach homeostazy oksydacyjno-redukcyjnej RFT są zaangażowane w przekazywanie sygnałów wewnątrz- i międzykomórkowych. Cały proces rozmnażania, począwszy od dojrzewania komórek rozrodczych, przez implantację zarodka, rozwój ciąży po indukcję porodu, sterowany jest dynamicznymi procesami tworzenia i neutralizacji RFT. Wolne rodniki zaangażowane są między innymi w spermatogenezę, proces owulacji, zapłodnienie i implantację zarodka [149]. W neutralizację RFT zaangażowany jest szereg endogennych enzymów antyoksydacyjnych, jak np. dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa, aldo-keto reduktaza. Dodatkowo bardzo istotną rolę pełnią antyoksydanty egzogenne, pochodzące z żywności, między innymi witamina C, E, A (w szczególności karotenoidy), flawonoidy. W sytuacji, gdy równowaga redox zostanie zachwiana, dochodzi do nadmiernej produkcji RFT, które mogą reagować z ze składnikami komórek, modyfikując je i uszkadzając. Stres oksydacyjny może prowadzić do niepłodności, uszkadzać materiał genetyczny, wywoływać wady rozwojowe płodu, a nawet prowadzić do poronień [95]. Ponadto uważa się, że odgrywa on istotną rolę w etiopatogenezie wielu stanów chorobowych w przebiegu ciąży [150,151]. U ciężarnych ze stwierdzonym stanem przedrzucawkowym obserwuje się także niższe stężenia antyoksydantów, a ryzyko wystąpienia takich zaburzeń jest wyraźnie wyższe u kobiet z niskim stężeniem karotenoidów w krwi [152,153,154]. Również noworodki z niską masą urodzeniową wykazują objawy stresu oksydacyjnego, a stężenie antyoksydantów jest u nich wyraźnie obniżone [155, 156,157].

Ochronna rola antyoksydantów żywieniowych została potwierdzona w obserwacjach dotyczących chorób o charakterze degeneracyjnym, jak choroby układu krążenia, centralnego systemu nerwowego, cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, czy

choroby nowotworowe [158,159,160]. Również wyniki wielu badań wskazują na ochronne działanie karotenoidów, przede wszystkim jako czynników chroniących przed peroksydacją lipidów [161,162].

Dodatkowym źródłem wolnych rodników, zwiększającym ryzyko pojawienia się stresu oksydacyjnego, mogą być zanieczyszczenia powietrza i żywności, składniki dymu papierosowego, alkohol, niektóre leki, a nawet stres fizyczny i psychiczny [163]. Aktualnie pojawia się coraz więcej doniesień potwierdzających negatywny wpływ na rozwój płodu zanieczyszczeń powietrza, na jakie jest narażona kobieta ciężarna, zwłaszcza w początkowym okresie ciąży [164,165]. Również obserwacje przeprowadzone w badanej populacji, gdzie oceniano wpływ zanieczyszczeń powietrza pyłem zawieszonym PM_{2,5} na parametry urodzeniowe noworodków wykazały, że wysoki poziom zanieczyszczeń wiąże się ze zmniejszeniem parametrów antropometrycznych noworodka, a przewidywane zmniejszenie masy urodzeniowej przy wzroście poziomu zanieczyszczeń z 10µg/m³ do 50µg/m³ wynosi 140,3g [166]. W takim przypadku dodatkowa podaż karotenoidów może chronić przed negatywnymi skutkami ekspozycji środowiskowej, co mogą potwierdzać wyniki kolejnych analiz w tej grupie - stwierdzony negatywny wpływ wysokich stężeń zanieczyszczeń powietrza w czasie ciąży na masę i długość urodzeniową noworodków był modulowany przez wysoką podaż (> 1378 µg/dzień) witaminy A w diecie matki [167].

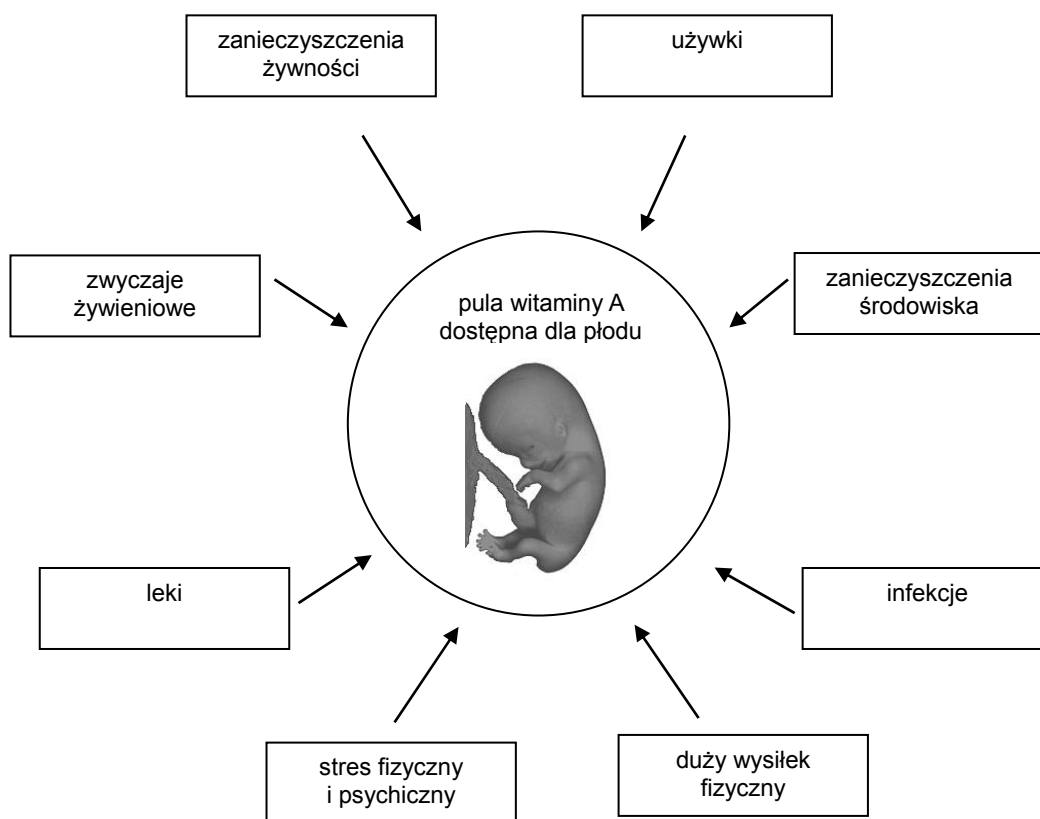
Ponadto należy wziąć pod uwagę, iż rozwijający się płód jest szczególnie wrażliwy na substancje toksyczne, które mogą powodować uszkodzenia w materiale genetycznym. Jest to związane przede wszystkim z obniżoną zdolnością detoksyfikacji i szybkim tempem proliferacji komórek. Stąd wysoka podaż witamin o charakterze antyoksydacyjnym może chronić przed zmianami, jakie zanieczyszczenia mogą wywoływać bezpośrednio w DNA.

Trzecim mechanizmem, który może być odpowiedzialny za pozytywny wpływ zwiększonej podaży witaminy A w diecie kobiet w okresie okołokoncepcyjnym na wynik ciąży, jest fakt istnienia wyraźnej zależności pomiędzy stanem odżywienia witaminą A a przyswajalnością i metabolizmem żelaza. W wielu obserwacjach, prowadzonych zarówno w populacjach ludzkich, jak i zwierzęcych, wykazano istnienie pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniem retinolu a stężeniami hemoglobiny i żelaza w krwi [168,169,170]. Istnienie tej zależności potwierdzono również na podstawie badań eksperymentalnych, mających na celu wyeliminowanie niedoborów żelaza. Wprowadzenie suplementacji witaminą A u dzieci z anemią, oprócz zwiększenia stężenia retinolu

w osoczu, wpływało pozytywnie na parametry morfotyczne krwi, w tym poziom hemoglobiny, hematokrytu i liczbę czerwonych krwinek a także poziom żelaza i wysycenia transferrytyny. Jednoczesne podawanie witaminy A i żelaza dodatkowo zwiększało ten efekt [171]. Podobne efekty zaobserwowano u kobiet ciężarnych, gdzie również potwierdzono, że suplementacja żelazem wraz z dodatkiem witaminy A przynosi korzystniejsze efekty niż suplementacja tylko żelazem lub tylko witaminą A [172]. W innych badaniach suplementacja wyłącznie witaminą A zmniejszała częstość występowania anemii u dzieci z niedoborami żelaza i tej witaminy przed wprowadzeniem interwencji [173]. Odpowiedni stan odżywienia witaminą A może zatem wpływać na utrzymanie prawidłowego stężenia żelaza w krwi poprzez zwiększenie mobilizacji zapasów żelaza z wątroby, które z kolei jest niezbędne do prawidłowego przebiegu procesów krwiotworzenia. Nie bez znaczenia pozostaje także fakt, że witamina A zwiększa przyswajalność niehemowego żelaza. W badaniach prowadzonych w Wenezueli stwierdzono, że dodatek witaminy A lub β -karotenu do posiłków zwiększa przyswajalność żelaza nawet trzykrotnie (dla potraw z ryżu przy dodatku 558 IU β -karotenu) [174]. Ponieważ w wielu badaniach wykazano związek pomiędzy niedoborami żelaza i anemią a przebiegiem i wynikiem ciąży, a spożycie tego składnika w badanej populacji było zbyt niskie w stosunku do rekomendacji, zwiększenie ilości żelaza mogło mieć istotny wpływ na poprawę parametrów noworodka [175,176,177,178].

Biorąc pod uwagę wieloczynnikowe uwarunkowania rozwoju płodu, wiele z przedstawionych ścieżek zależności pomiędzy czynnikami środowiskowymi i elementami stylu życia a rozwojem płodu, może pośrednio lub nawet bezpośrednio przebiegać przy udziale witaminy A – ryc. 17.

W pierwszej kolejności należy wymienić zwyczaje żywieniowe matki. Nieprawidłowości tutaj mogą wynikać ze zbyt niskiej zawartości witaminy A w diecie, ale również nieodpowiedniego składu spożywanych posiłków, przez co znacznie spada jej przyswajalność. Niedobory tej witaminy mogą się jednak pojawić pomimo odpowiednio wysokiego spożycia; może być to wynikiem upośledzonego wchłaniania w jelicie oraz niedostatecznej przemiany prowitaminy A, co zdarza się przy chorobach wątroby. Ponadto w przypadku niedoboru cynku dochodzi do zahamowania syntezy RBP i mimo odpowiedniej podaży i wystarczających rezerw zgromadzonych w wątrobie, stężenie retinolu w krwi obniża się, natomiast wprowadzenie suplementacji cynkiem zwiększa stężenie witaminy A i RBP w krwi [179,180].



Rycina 17: Czynniki ryzyka zaburzeń rozwoju płodu, których mechanizm działania może przebiegać przy udziale witaminy A.

Działanie obniżające przyswajalność tej witaminy wykazują także niektóre zanieczyszczenia chemiczne obecne w żywności, inne z kolei mogą oddziaływać na poziomie metabolizmu witaminy A. Na przykład ekspozycja na polichlorowane bifenyle w czasie ciąży obniża stężenie retinolu w krwi matki i płodu, powoduje też zmniejszenie zapasów retinolu w wątrobie noworodka, natomiast kadm działa między innymi poprzez inhibicję ekspresję genów odpowiedzialnych za procesy degradacji RA, przez co może zaburzać gradient stężenia RA w trakcie organogenezy, co prowadzi do powstawania wad rozwojowych [181,182]. Podobne działanie teratogenne wykazują niektóre leki czy używki, jak ma to miejsce np. w przypadku alkoholu, odpowiedzialnego za powstawanie płodowego zespołu alkoholowego (FAS - Fetal Alcohol Syndrome). Jednym z potencjalnych mechanizmów wywoływania FAS przez alkohol jest oddziaływanie na

metabolizm retinolu. Ponieważ bariera łożyskowa nie jest skuteczna w przypadku alkoholu, przedostaje się on do płodu, osiągając takie samo stężenie, jak w krwi matki. Ponieważ szlaki detoksyfikacji etanolu i syntezy kwasu retinowego przebiegają przy udziale tych samych enzymów, hamuje on biokonwersję retinolu w komórkach docelowych, kompetycyjnie łącząc się z dehydrogenazą retinaldehydu, prowadząc tym samym do obniżenia stężenia RA w komórkach rozwijającego się płodu. W efekcie u płodów obciążonych FAS dochodzi do zahamowania wzrostu i powstawania wad rozwojowych, zwłaszcza w obrębie czaszki lub mózgu oraz zaburzeń neurologicznych, zaś w okresie postnatalnym - opóźnienia rozwoju, upośledzenia umysłowego i częstszych zachowań dysfunkcyjnych [183,184].

Pośrednie oddziaływanie poprzez witaminę A wiąże się z wyczerpywaniem zapasów zgromadzonych w wątrobie oraz obniżeniem jej stężenia w krwi, co zmniejsza ilość docierającej witaminy do rozwijającego się płodu. W ten sposób działają między innymi wszystkie czynniki powodujące generowanie RFT, czyli zarówno zanieczyszczenia, jak i niektóre leki, czy nawet duży wysiłek fizyczny. Jako że łożysko stanowi barierę pomiędzy płodem a matką, niektóre zanieczyszczenia kumulują się w łożysku, co może prowadzić do jego niewydolności i zmniejszenia powierzchni dostępnej dla wymiany składników odżywczych, w tym i retinolu. Do obniżenia poziomu witaminy A prowadzą też długotrwałe infekcje i stres. W sytuacjach stresowych następuje mobilizacja rezerw retinolu w wątrobie i gromadzenie się jego dużych ilości w korze nadnerczy, gdzie jest niezbędny przy syntezie hormonów, natomiast spada jego stężenie w krwi i innych tkankach [87,185]. Natomiast infekcje mogą prowadzić do zmniejszenia wchłaniania witaminy A w świetle jelita, zmniejszenia syntezy RBP oraz zwiększenia utraty witaminy A przez wydalanie wraz z moczem [186,187]. Z drugiej strony przy niedoborach witaminy A obserwuje się wysychanie i rogowacenie skóry oraz keratynizację nabłonków układu oddechowego, moczowego, płciowego i pokarmowego, przez co zwiększa się ryzyko infekcji. Niedobory mogą również obniżać sprawność funkcjonowania systemu immunologicznego [89,188].

5.2 Uzyskane wyniki w świetle dotychczasowych badań

W dostępnej literaturze doniesienia dotyczące wpływu witaminy A na parametry antropometryczne noworodka są nieliczne, a na dodatek czasami przynoszą sprzeczne

wyniki. Najczęściej znaleźć można badania, które oceniają korelację pomiędzy stężeniem retinolu w krwi matki lub krwi pępowinowej a wynikiem ciąży. W badaniach tego typu wykazano pozytywną korelację pomiędzy wyższym stężeniem retinolu w krwi pępowinowej a masą urodzeniową [189,190,191,192]. Również obserwacje przeprowadzone w objętej niniejszym badaniem populacji potwierdzają pozytywny związek pomiędzy stężeniem retinolu w krwi pępowinowej u noworodków urodzonych o czasie, a masą urodzeniową i urodzeniowym obwodem główki [193]. Noworodki, u których stężenie retinolu wynosiło poniżej $<37,21 \mu\text{g/dL}$ były lżejsze o 125,9g i miały mniejszy obwód główki o 0,31cm.

Jednak w badaniach prospektywnych, obejmujących 641 kobiet w Wielkiej Brytanii, wykazano negatywny związek pomiędzy wysokim stężeniem retinolu w krwi matki w drugiej połowie ciąży a masą łożyska i masą urodzeniową noworodka [139]. Jako możliwe wyjaśnienie tej zależności autorzy podają zbyt mały przyrost objętości krwi matki w czasie ciąży, ewentualnie upatrują bezpośredniej roli retinolu w obniżeniu przepływu łożyskowego. Możliwe jednak jest też alternatywne wytłumaczenie tego faktu: badacze wykazali istnienie takiego związku jedynie dla stężenia retinolu w 28 tygodniu ciąży, natomiast wyniki oznaczeń wykonanych w 16 tygodniu nie niosły ze sobą takiego ryzyka. Zaobserwowane obniżenie masy łożyska może zatem być skutkiem zadziałania innych czynników w rozwoju płodowym, a wyższe stężenie retinolu pod koniec ciąży może być wynikiem obniżonej ilości retinolu docierającej do rozwijającego się płodu. Należy wziąć też pod uwagę, że stężenie retinolu w krwi podlega ścisłej kontroli, a obniżone wartości pojawiają się najczęściej dopiero wówczas, gdy zasoby w wątrobie zaczynają się wyczerpywać [170], stąd nie jest ono dobrym markerem podaży tego składnika w diecie.

Z kolei w innym badaniu kohortowym, oceniającym wpływ stężenia karotenu i cholesterolu w krwi matek palących papierosy w czasie ciąży na masę urodzeniową noworodka, wykazano wyraźne, ochronne działanie karotenu. Palenie papierosów w czasie ciąży wiązało się z redukcją masy ciała noworodka, jednak u dzieci palaczek mających wyższe stężenia karotenoidów efekt ten był dużo słabszy. Także zmiana stężenia karotenoidów w krwi pomiędzy 19 a 36 tygodniem ciąży istotnie wpływała na rozwój płodu. Najlżejsze dzieci rodziły kobiety palące, u których dodatkowo zaobserwowano spadek stężenia retinolu w krwi. Odwrotnie, kobiety, u których stężenie karotenoidów wzrosło, rodziły dzieci z większą masą urodzeniową, niezależnie od faktu palenia papierosów [194]. I choć mechanizm ochronnego działania karotenu nie jest dokładnie poznany, można przypuszczać, że główną rolę odgrywać w tym przypadku będzie ochrona

przed skutkami działania reaktywnych form tlenu, zwłaszcza, że nie wykazano takiej zależności w odniesieniu do retinolu.

Kolejna grupa badań opiera się na poszukiwaniu zależności pomiędzy zawartością składników odżywczych w diecie kobiety ciężarnej na wyniku ciąży. Jednak w części tych badań nie uwzględniono w ogóle witaminy A, a w pozostałych nie stwierdzono związku pomiędzy zawartością witaminy A a parametrami urodzeniowymi noworodka [61,62,195,196].

Prowadzone są również badania interwencyjne nad wpływem suplementacji witaminą A w czasie ciąży, ale stosunkowo rzadko jako punkty końcowe oceniane są parametry antropometryczne noworodka. Poza tym stosowane są w nich najczęściej preparaty zawierające cały kompleks witamin i minerałów, a odróżnienie działania samej witaminy A jest niemożliwe [65,197]. Tylko w jednym (dość nietypowym) z przeprowadzonych badań eksperymentalnych, oceniających częstość występowania niskiej masy urodzeniowej w zależności suplementacji różnymi kombinacjami mikroelementów, w grupie odniesienia zastosowano tylko witaminę A w dawce 1000 µg [198]. W pozostałych grupach, oprócz witaminy A stosowano kwas foliowy, żelazo, cynk lub preparat wielowitaminowy. Obliczone ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej w grupie przyjmującej kombinację: witamina A+żelazo+kwas foliowy wynosiło 0,84 (PU: 0,72-0,99) a dla grupy: witamina A+żelazo+kwas foliowy+cynk+preparat wielowitaminowy RW=0,86 (PU: 0,74-0,99). Ale i to badanie nie oceniało bezpośrednio wpływu samej witaminy A, a jedynie udowodniło większą skuteczność stosowania kompleksowej suplementacji wieloma mikroelementami, co, w populacji gdzie niedobory składników pokarmowych są częste, nie jest zaskakującym wynikiem. Pozostałe badania eksperymentalne, gdzie stosowana była suplementacja witaminą A, oceniały zupełnie inne punkty końcowe, np. umieralność okołoporodową matek i niemowląt, czy zapadalność na różne choroby [91,92].

Ostatnie badania, opublikowane w 2008r, wykazały wyraźny związek niedoboru witaminy A w czasie ciąży a niską masą urodzeniową [199]. Próba pochodziła z badań eksperymentalnych oceniających wpływ suplementacji witaminą A po porodzie a umieralnością niemowląt i noworodków. W tej części badania oceniano ryzyko urodzenia noworodka z niską masą urodzeniową, w zależności od występowania objawów ślepoty zmierzchowej u matek w czasie ciąży. W sumie analizą objęto 541 kobiet z objawami ślepoty zmierzchowej i 8987 kobiet bez takich objawów w czasie ciąży. Zaobserwowano wyraźną zależność pomiędzy niedoborem witaminy A u matki w czasie ciąży a ryzykiem

urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową: dla masy noworodka $<2500\text{g}$ $RW=1,13$ (PU:1,01-1,26), dla masy $<2000\text{g}$ $RW=1,70$ (PU:1,27-2,26) a dla bardzo niskiej masy urodzeniowej ($<1500\text{g}$) $RW=3,38$ (PU:1,81-6,33). Także w późniejszym okresie życia dzieci tych matek częściej zapadały na choroby układu oddechowego, biegunki oraz wykazywały niedobory w długości i masie ciała w wieku 6 miesięcy.

5.3. Zalety i ograniczenia badania

Przedstawione wyniki pochodzą z jednego z pierwszych tego typu badań, gdzie oceniano zawartość składników odżywczych w zwyczajowym żywieniu matek już w okresie poprzedzającym ciążę na późniejszy jej przebieg i zdrowie noworodka. Prospektywna obserwacja na stosunkowo licznej próbie pozwoliła na wykazanie pozytywnej roli większej podaży witaminy A w okresie przedkoncepcyjnym na rozwój płodu. Należy zaznaczyć, że w analizie uwzględniono jedynie dzieci urodzone o czasie i bez wad rozwojowych, a kobiety były dobrze odżywione. Jednak populacja objęta badaniem niekoniecznie była reprezentatywna dla kobiet ciężarnych tak w Krakowie, jak i w Polsce. Wynika to w dużej mierze z kryteriów zastosowanych przy wyborze populacji do badań – rekrutowano wyłącznie mieszkanki Krakowa, będące w ciąży pojedynczej, bez chorób przewlekłych i nie palące papierosów. Z jednej strony pozwoliło to na wyeliminowanie wpływu palenia papierosów, nadciśnienia, cukrzycy i ciąży mnogiej na parametry antropometryczne noworodka, gdzie od dawna jest udowodniony związek pomiędzy tymi czynnikami a wynikiem ciąży [200,201,202]. Z drugiej strony populacja biorąca udział w badaniu składała się w dużym odsetku z kobiet z wyższym wykształceniem, deklarujących dobre i bardzo dobre warunki bytowe, co może być wynikiem rekrutowania wyłącznie kobiet niepalących papierosów już w okresie bezpośrednio poprzedzającym ciążę [203, 204]. Ze względu na specyfikę wybranej grupy, nie było możliwości oceny wpływu statusu społeczno-ekonomicznego na parametry urodzeniowe noworodka, gdyż jedynie 5 kobiet oceniło swoje warunki bytowe jako złe. Ale i ten fakt ma swoje zalety, gdyż dodatkowo w ten sposób została wyeliminowana część czynników ryzyka, które na ogół wiążą się z niskim statusem. Ponadto w modelach wielowymiarowych uwzględniono wykształcenie matek, które, obok posiadanych zasobów finansowych, jest jednym z głównych wyznaczników statusu społeczno-ekonomicznego.

Należy również wziąć pod uwagę, że sposób uzyskiwania danych dotyczących spożycia jest obarczony błędem pomiaru. Mimo, że kobiety proszono o udzielanie jak

najbardziej dokładnych odpowiedzi, motywując je również faktem uzyskania indywidualnej oceny sposobu żywienia i ewentualnej porady żywieniowej, sam fakt zastosowania kwestionariusza FFQ powoduje, że dane nie do końca odzwierciedlają całkowite rzeczywiste spożycie poszczególnych składników odżywczych. Nawet najbardziej rozbudowany kwestionariusz nie jest w stanie uwzględnić różnorodności produktów spożywczych dostępnych na rynku, nie mówiąc już o różnych sposobach przechowywania i przygotowywania posiłków, co w dużej mierze ma wpływ na zawartość mikroskładników w spożywanych pokarmach. Jednak w badaniach mających na celu walidację zastosowanego kwestionariusza potwierdzono stosunkowo wysoką korelację pomiędzy wynikami kwestionariusza FFQ a powtarzanimi wywiadami 24-godzinnymi [142,143,144].

W modelach wielowymiarowych nie uwzględniono suplementacji preparatami witaminowymi, jednak dla stosowania preparatów witaminowych przed ciążą nie wykazano istnienia zależności dla żadnego z ocenianych parametrów antropometrycznych dziecka.

5.4. Podsumowanie

Na sumaryczną ilość witaminy A, wyrażoną w ekwiwalentach retinolu, składają się związki z grupy retinoidów i karotenoidów. O ile w przypadku nadmiaru retinolu nie budzą wątpliwości jego teratogenne właściwości, to nie obserwuje się tego typu skutków ubocznych nawet przy bardzo wysokim spożyciu karotenoidów, pochodzących z żywności [86,205]. Analizując zatem potencjalny teratogeny wpływ wysokiej podaży witaminy A, należałoby osobno rozpatrywać te dwa typy związków. W przypadku badanej populacji przeciętna podaż witaminy A była wysoka, wynosiła 1108,5µg, co w przeliczeniu na jednostki międzynarodowe wynosi nieco poniżej 4000 IU. Natomiast biorąc pod uwagę sam retinol, jego przeciętna podaż wynosiła około 2100 IU, a zatem zarówno dla podaży całkowitej, jak i tylko z produktów pochodzenia zwierzęcego, nie przekraczała norm uznawanych za bezpieczne dla kobiet ciężarnych [86,126].

Natomiast biorąc pod uwagę fakt, że podaż witaminy A w diecie na poziomie poniżej 600 µg zwiększała ryzyko urodzenia dziecka z objawami hipotrofii około 4-krotnie, kwestią budzącą wątpliwości wydaje się być obniżenie normy spożycia dla witaminy A do 500µg na dzień dla kobiet w wieku rozrodczym. Ta ilość może okazać się

niewystarczająca w przypadku zajścia w ciążę. Dodatkowo, ponieważ większość ciąż ciągle w Polsce nie jest planowana, zmiana nawyków żywieniowych, w tym zwiększenie podaży witaminy A w późniejszym jej etapie, niekoniecznie przyniesie spodziewane korzystne efekty.

W świetle przedstawionych wyników, wydaje się wielce prawdopodobne, że za poprawę parametrów noworodka, obserwowanych przy zwiększonym spożyciu witaminy A, odpowiada przede wszystkim wyższa podaż β -karotenu, a dominującym mechanizmem jest ochrona przed skutkami działań reaktywnych form tlenu, generowanych w dużej ilości zarówno w trakcie intensywnych procesów rozwoju płodu i dużym tempie przemian metabolicznych, ale również docierających z zewnątrz jako zanieczyszczenia. Należy rozważyć także fakt, że źródłem karotenoidów w diecie są głównie produkty pochodzenia roślinnego, a w związku z tym wraz z ich poborem dostarczane są do organizmu również inne witaminy i fitozwiązki, jak flawonole czy flawonoidy, które także wykazują silne właściwości antyoksydacyjne [206,207,208]. Kompleksowe współdziałanie karotenoidów z pozostałymi antyoksydantami pozwala na właściwe uzupełnianie procesów biochemicznych, prowadząc do zahamowania procesów peroksydacji i powstawania wolnych rodników kwasów tłuszczowych i nadtlenków lipidowych.

Zważywszy, że spożycie witaminy A w badanej populacji było wysokie i mając na uwadze teratogeny wpływ wysokich dawek retinolu, nie należy zalecać suplementacji farmakologicznej tą witaminą. Dużo lepszych efektów należałoby się spodziewać wprowadzając modyfikację diety poprzez zwiększenie spożycia warzyw i owoców, które nie tylko wzbogacą dietę kobiet w wieku rozrodczym w prowitaminę A, ale również dostarczą pozostałych antyoksydantów i folianów, mających udowodniony pozytywny wpływ na przebieg ciąży i ogólne zdrowie człowieka [209,210,211,212,213,214].

Działania profilaktyczne w okresie poprzedzającym ciążę, oprócz suplementacji kwasem foliowym, powinny obejmować szeroko rozumianą edukację żywieniową, szczególnie w stosunku do kobiet, u których istnieje ryzyko niedoborów pokarmowych, gdyż poprawa jakości żywienia w późniejszym okresie ciąży najczęściej nie przynosi dodatkowych korzyści.

6. Wnioski

Przedstawione badanie wskazuje na pozytywny wpływ wysokiej podaży witaminy A w diecie kobiet w okresie bezpośrednio poprzedzającym ciążę zdrowie noworodka, mierzone parametrami antropometrycznymi noworodka:

1. Wyższe całkowite spożycie witaminy A przed ciążą istotnie zwiększa masę urodzeniową noworodka
2. Wyższe całkowite spożycie witaminy A i β -karotenu ma pozytywny wpływ na długość urodzeniową noworodka
3. Wyższe całkowite spożycie witaminy A zwiększa urodzeniowy obwód główki noworodka.
4. Niskie całkowite spożycie witaminy A poniżej 600 μg dziennie przed ciążą zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z objawami hipotrofii wewnątrzmacicznej.
5. Nie potwierdzono pozytywnego wpływu wyższej podaży witaminy A na ocenę stopnia dojrzałości dziecka do samodzielnego życia poza łonem matki.

7. Streszczenie

Celem przedstawionego badania było oszacowanie wpływu zawartości witaminy A w pożywieniu kobiet w okresie poprzedzającym ciążę na zdrowie noworodka, oceniane na podstawie parametrów antropometrycznych mierzonych zaraz po urodzeniu oraz na stopień dojrzałości do życia poza organizmem matki.

Do badań rekrutowano ciężarne mieszkanki Krakowa, będące w wieku 18 - 35 lat, niepalące papierosów w całym okresie ciąży, bez stwierdzonych chorób przewlekłych, będące w ciąży pojedynczej. W drugim trymestrze ciąży, na podstawie wystadnaryzowanego kwestionariusza częstości spożycia, przeszkoleni ankieterzy zbierali informacje dotyczące zwyczajowego sposobu żywienia w okresie roku poprzedzającego ciążę. Po uwzględnieniu średniej wielkości porcji oraz zawartości makro- i mikroelementów w spożywanych pokarmach, obliczono przeciętną dzienną zawartość składników odżywczych w diecie badanych kobiet, w tym ekwiwalentu retinolu, retinolu i β -karotenu. W tym samym czasie uzyskiwano informacje dotyczące między innymi statusu społeczno-demograficznego, danych antropometrycznych matki oraz przeszłości położniczej. Dane dotyczące oceny parametrów urodzeniowych noworodka i stopnia dojrzałości uzyskiwano z rejestrów szpitalnych.

Na podstawie prospektywnej obserwacji 473 matek i ich dzieci potwierdzono pozytywny związek pomiędzy wyższą całkowitą zawartością witaminy A w pożywieniu matek w okresie poprzedzającym ciążę a parametrami antropometrycznymi noworodka. Wraz ze wzrostem podaży ekwiwalentu retinolu zwiększała się średnia masa i długość urodzeniowa oraz obwód główki. Analogiczne zależności zaobserwowano również dla podaży β -karotenu w diecie matki. Przeprowadzona analiza regresji liniowej wielowymiarowej, uwzględniająca jako zmienne zakłócające: wykształcenie, wzrost i masę matki przed ciążą, przyrost masy ciała w czasie ciąży, kolejność ciąży, rodzaj porodu, czas trwania ciąży oraz płeć noworodka, wykazała, że dla wysokiej zawartości ekwiwalentu retinolu w pożywieniu matek w okresie bezpośrednio poprzedzającym ciążę parametry antropometryczne noworodka były wyższe, odpowiednio: dla masy urodzeniowej o 110,07 g, długości urodzeniowej o 0,61 cm, zaś obwodu główki o 0,45 cm. Istnienie statystycznie istotnego związku potwierdzono również dla podaży β -karotenu i długości urodzeniowej oraz obwodu główki. Wykazano także, że niska zawartość witaminy A (<600 μ g na dzień) w diecie matek przed ciążą zwiększa około 4-krotnie ryzyko urodzenia dziecka z objawami hipotrofii. Zebrane dane nie pozwoliły na

potwierdzenie związku pomiędzy wysoką zawartością witaminy A w pożywieniu matek przed ciążą a stopniem dojrzałości noworodka do życia poza łonem matki.

Przedstawione badanie jest jednym z pierwszych tego typu badań, oceniających wpływ zawartości witamin w pożywieniu już w okresie poprzedzającym ciążę na parametry urodzeniowe noworodka. Mechanizmy, które mogą być odpowiedzialne za poprawę parametrów urodzeniowych w zależności od wyższego spożycia witaminy A nie są znane, ale mając na uwadze role pełnioną przez retinol i β -karoten, można zaproponować następujące możliwości: witamina A może bezpośrednio oddziaływać na ekspresję genów i produkcję różnego typu białek, wspomagając w ten sposób rozwój łożyska i płodu; biorąc pod uwagę antyoksydacyjne właściwości tej witaminy, chroni ona organizm przed skutkami stresu oksydacyjnego i pozwala na prawidłowy przebieg procesów związanych z przebiegiem ciąży i rozwojem płodu; wreszcie witamina A zwiększa przyswajalność niehemowego żelaza i wpływa na poprawę parametrów morfotycznych krwi.

Poprawa sposobu żywienia kobiet w okresie reprodukcyjnym, w szczególności większe spożycie warzyw i owoców, może przynieść korzystne efekty dla rozwoju płodu i wpłynąć na zmniejszenie częstości urodzeń noworodków hipotroficzych.

8. Summary

The aim of the presented study was to examine the relationship between vitamin A content in women's diets before pregnancy and newborn's health, evaluated as anthropometric parameters and fetal maturity of newborns.

Pregnant nonsmoking women, aged 18-35 years, resident in Kraków, with singleton pregnancies, and free of chronic diseases were recruited into the study. During the second trimester of pregnancy, a standardized FFQ questionnaire was administered to obtain information on regular dietary habits for the time period one year before pregnancy. Average daily nutrient intake, with emphasis on retinol equivalent and β -carotene, was calculated taking into account portion size and macro- and micro-nutrient content of consumed food and beverages. A detailed questionnaire was simultaneously administered to collect information on the woman's socio-demographic status, anthropometric characteristics, and reproductive history. The newborn's anthropometric parameters and fetal maturity were obtained from hospital records.

On the basis of follow-up, in this group of 473 mothers and their newborns, this study was able to confirm a positive association between high vitamin A content in a woman's pre-pregnancy diet and anthropometric parameters of the newborn. Average birth weight, length, and head circumference of the newborn increased with greater retinol equivalent intake. Similar associations were observed for β -carotene. Multiple linear regression analysis, adjusted for maternal education, height and weight before pregnancy, weight gain during pregnancy, parity, type of delivery, gestational age and newborn's gender showed that maternal high intake of retinol equivalent before pregnancy was associated with higher anthropometric parameters of newborns, correspondingly: birth weight - 110.07 g; birth length - 0.61 cm, and head circumference - 0.45 cm. A statistically significant relationship was also found for high carotene intake. Low vitamin A intake (<600 $\mu\text{g/day}$) was associated with a 4-fold elevated risk of IUGR. Results did not confirm any relationship between high vitamin A intake and fetal maturity of newborns.

This study is one of the first to examine the influence of vitamin A content in consumed food before pregnancy on birth parameters of newborns. The mechanisms that can explain these findings are unclear. However, bearing in mind the biological functions of retinol and carotene, it may be proposed that vitamin A directly influences gene expression and production of various types of proteins, supporting placenta and fetal development. Taking into account the antioxidant properties of this vitamin, it protects the

organism against oxidative stress and allows for valid pregnancy progress. Finally, vitamin A increases absorption of non-heme iron and improves morphotic blood parameters.

Improving the nutritional habits of reproductive aged women, especially in regards to a higher intake of vegetables and fruits, may have beneficial effect for intrauterine fetal development.

9. Piśmiennictwo

1. Kramer MS: Determinants of Low Birth Weight: Methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65(5): 663–737.
2. Hilder L, Alberman E: Monitoring fetal and infant survival using regional birth notification data in north east London. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 253–258.
3. Kramer M: The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003; 133: 1592S–1596S.
4. United Nations Children's Fund and World Health Organization: Low Birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF, New York, 2004.
5. Chazan B: Zwiększająca się częstość urodzeń dzieci z małą urodzeniową masą ciała – nowy problem polskiej perinatologii. *Klin Perinat Ginekol* 2003; 39(2): 7–12.
6. Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J: Nieprawidłowości układu krążenia u płodów z zahamowaniem rozwoju wewnątrzmacicznego. *Pol Prz Kardiol* 2003; 5(4): 463–467.
7. Barg E: Dziecko urodzone z niską masą ciała (poniżej 2500g) - wspólny problem dla położników i pediatrów. *Ginekol Pol* 2003; 74(12): 1585-1597.
8. Jurczak A, Kordek A, Grochans E, Giedrys-Kalemba S: Wpływ czynników ryzyka na częstość występowania zakażeń u noworodków. *Fam Med Prim Care Rev* 2006; 8(2): 247–252.
9. Gruszczyńska D, Dobrzyńska A, Ganowicz J: Aktualne poglądy na problem hipotrofii wewnątrzmacicznej. *Przegl Pediatr* 1998; 28(2): 108–113.
10. Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpaa M. Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 179–187.
11. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 112: 301–307.
12. Luo Z-H, Albertsson-Wikland K, Karlberg J: Length and Body Mass Index at Birth and Target Height Influences on Patterns of Postnatal Growth in Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* 1998; 102(6): e72. doi: 10.1542/peds.102.6.e72.
13. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–1022.
14. Smyczyńska J, Stawerska R: Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania: wczesne i odległe konsekwencje. *Endokrynol Wieku Rozw* 2001; 9(2): 257–261.

-
15. Godfrey K, Barker D: Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1344S–1352S.
 16. Barker D, Clark P: Fetal undernutrition and disease in later life. *Reviews of Reproduction* 1997; 2: 105–112.
 17. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP: Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 319: 1403–1407.
 18. Leon D, Lithell H, Vågerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue P: Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ* 1998; 317: 241–245.
 19. Neel JV: Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Amer. J. Hum. Genet* 1962; 14: 353–362.
 20. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA: The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422–426.
 21. Fleming T, Kwong W, Porter R, Ursell E, Fesenko I, Wilkins A, Miller D, Watkins A, Eckert J: The Embryo and Its Future. *Biol Reprod* 2004; 71(4): 1046–1054.
 22. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP: Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005; 20(3): 345–352.
 23. Cianfarani S, Germani D, Branca F: Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth hypothesis". *Arch Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F71–F73.
 24. Caballero B: Obesity as a consequence of undernutrition. *J Pediatr* 2006; 149: S97–S99.
 25. Ken K L Ong K, Marion L Ahmed ML, Pauline M Emmett PM, Michael A Preece MA, and David B Dunger DB: Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 967–971.
 26. Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ: Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998; 44(4): 538–545.
 27. Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M: Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect* 2005; 113(4): 375–382.
 28. Fairley L, Leyland AH: Social class inequalities in perinatal outcomes: Scotland 1980–2000. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60(1): 31–36.

-
29. Moser K, Li L, Power C: Social inequalities in low birth weight in England and Wales: trends and implications for future population health. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 687–691.
30. Koupilová I, Vågerö D, Leon DA, Pikhart H, Příkazský V, Holcík J, Bobák M: Social variation in size at birth and preterm delivery in the Czech Republic and Sweden, 1989-91. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12(1): 7–24.
31. Rodríguez C, Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL: Low birth weight in Spain associated with sociodemographic factors. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(1): 38–42.
32. Feldman PJ, Dunkel-Schetter C, Sandman CA, Wadhwa PD: Maternal social support predicts birth weight and fetal growth in human pregnancy. *Psychosom Med* 2000; 62(5): 715–725.
33. Finer LB, Henshaw SK: Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006; 38(2):90–96.
34. Weller RH, Eberstein IW, Bailey M: Pregnancy wantedness and maternal behavior during pregnancy. *Demography* 1987; 24(3): 407–412.
35. Ahmed P, Jaakkola JJ: Maternal occupation and adverse pregnancy outcomes: a Finnish population-based study. *Occup Med* 2007;57(6): 417–423.
36. Ahmed P, Jaakkola JJ: Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod* 2007; 22(10): 2751–2757.
37. Raum E, Arabin B, Schlaud M, Walter U, Schwartz FW: The impact of maternal education on intrauterine growth: a comparison of former West and East Germany. *Int J Epidemiol* 2001; 30(1): 81–87.
38. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL: Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol* 1994; 4(4): 271–278.
39. Picciano MF: Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *J Nutr* 2003; 133: 1997S–2002S.
40. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH: Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332:1113–1117.
41. Tuntiserance, P., Geater, A., Chongsuvivatwong, V. & Kor-Anantakul, O: The effect of heavy maternal workload on fetal growth retardation and preterm delivery. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 1013–1020.
42. Shults RA, Arndt V, Olshan AF, Martin CF, Royce RA: Effects of short interpregnancy intervals on small-for-gestational age and preterm births. *Epidemiology* 1999; 10(3): 250–254.
43. King JC: The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr* 2003;133: 1732S–1736S.

-
44. Thame M, Wilks RJ, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Forrester TE: Relationship between maternal nutritional status and infant's weight and body proportions at birth. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 134–138.
45. Ronnenberg AG, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, Guang W, Guang A, Wang L, Ryan L, Xu X: Low preconception body mass index is associated with birth outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr* 2003; 133(11): 3449–3455.
46. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP: Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(3): 242–247.
47. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS: Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147–152.
48. Strauss RS, Dietz WH: Low maternal weight gain in the second or third trimester increases the risk for intrauterine growth retardation. *J Nutr* 1999; 129: 988–993.
49. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes: a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1995; 73 (suppl): 1–98.
50. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M: Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 652–659.
51. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM: Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1726–1730.
52. Szostak-Węgierek D, Szamotulska K, Szponar L: Wpływ stanu odżywienia matki na masę ciała noworodka. *Gin Pol* 2004; 75(9): 962–968.
53. Kaim I, Sochacka-Tatara E, Pac A, Basta A, Jędrychowski W: Stan odżywienia kobiet ciężarnych a cechy rozwoju somatycznego noworodków. *Przegl Lek* 2009; 66(4):176–180.
54. Rosenberg TJ, Garbers S, Chavkin W, Chiasson MA: Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1022–1027.
55. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS: Prepregnancy Weight and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147–152.
56. Clausen T, Burski TK, Øyen N, Godang K, Bollerslev J, Henriksen T: Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 887–894.
57. Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.): *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa; 1998.

-
58. Johnson A, Knight E, Edwards C, Oyemade U, Cole OJ, Westney O, Westney L, Laryea H, Jones S: Dietary Intakes, Anthropometric Measurements and Pregnancy Outcomes. *J Nutr* 1994; 124: 936S–942S.
59. Houshiar-Rad A, Omidvar N, Mahmoodi M, Kolahdooz F, Amini M: Dietary intake, anthropometry and birth outcome of rural pregnant women in two Iranian districts. *Nutr Res* 1998; 18(9): 1469–1482.
60. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V: Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 1996; 312(7028): 410–414.
61. Matheys F, Yudkin P, Neil A: Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 1999; 319: 339–343.
62. Mitchell E, Robinson E, Clark P, Becroft D, Glavish N, Pattison N, Pryor J, Thompson J, Wild C: 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): F431–F435.
63. Olsen SF, Secher NJ: Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 447–450.
64. Ceesay S, Prentice A, Cole T, Foord F, Poskitt E, Weaver L, Whitehead R: Effects on birth weight and perinatal mortality of maternal dietary supplements in rural gambia: 5 year randomised controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 786–790.
65. Zeng L, Cheng Y, SDang S, Yan H, Dibley MJ, Chang S, Kong L: Impact of micronutrient supplementation during pregnancy on birth weight, duration of gestation, and perinatal mortality in rural western China: double blind cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a2001. doi: 10.1136/bmj.a2001.
66. Fawzi WW, Msamanga GI, Urassa W, Hertzmark E, Petraro P, Willett WC, Spiegelman D: Vitamins and perinatal outcomes among HIV-negative women in Tanzania. *N Engl J Med* 2007; 356(14): 1423–1431.
67. Ramakrishnan U, Gonzalez-Cossio T, Neufeld L, Rivera J, Martorell R: Multiple micronutrient supplementation during pregnancy does not lead to greater infant birth size than does iron-only supplementation: a randomized controlled trial in a semirural community in Mexico. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:720–725.
68. Viegas O, Scott P, Cole T, Mansfield H, Wharton P, Wharton B: Dietary protein energy supplementation of pregnant Asian mothers at Sorrento, Birmingham. I: Unselective during second and third trimesters. *Br Med J* 1982; 285(6342): 589–592.
69. Merialdi M, Carroli G, Villar J, Abalos E, Gülmezoglu A.M, Kulier R, de Onis M: Nutritional Interventions during Pregnancy for the Prevention or Treatment of Impaired Fetal Growth: An Overview of Randomized Controlled Trials. *J Nutr* 2003; 133: 1626–1631.

-
70. Gupta P, Ray M, Dua T, Radhakrishnan G, Kumar R, Sachdev HP: Multimicronutrient Supplementation for Undernourished Pregnant Women and the Birth Size of Their Offspring: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 58–64.
71. Metcalf J, Costelloe P, Crosby WM, Dutta S, Sandstead HH, Milne D, Bodwell CE, Majors SH: Effect of food supplementation (WIC) during pregnancy on birth weight. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 933–947.
72. Smith G, Smith M, McNay M, and Fleming J: First trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998; 339: 1817–1822.
73. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME: Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ* 2007; doi:10.1136/bmj.39129.637917.AE
74. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2000; 127: 4195–4202.
75. Ferguson EM, Slevin J, Edwards SA, Hunter MG, Ashworth CJ: Effect of alterations in the quantity and composition of the pre-mating diet on embryo survival and foetal growth in the pig. *Anim Reprod Sci* 2006; 96: 89–103.
76. Vonnahme KA, Hess BW, Hansen TR, McCormick RJ, Rule DC, Moss GE, Murdoch WJ, Nijland MJ, Skinner DC, Nathanielsz PW, Ford SP: Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol Reprod* 2003; 69(1): 133–140.
77. Green NS: Folic Acid Supplementation and Prevention of Birth Defects. *J Nutr* 2002; 132: 2356–2360.
78. American Academy of Pediatrics: Committee on Genetics. Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects. *Pediatrics* 1999; 104: 325–327.
79. Siega-Riz AM, Promislow JH, Savitz DA, Thorp JM Jr, McDonald T: Vitamin C intake and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2): 519–525.
80. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Thorp Jr JM.: Multivitamin Use and the Risk of Preterm Birth. *Am. J. Epidemiol* 2004; 160: 886–892.
81. Chapin RE, Robbins WA, Schieve LA, Sweeney AM, Tabacova SA, Tomashek KM: Off to a good start: the influence of pre- and periconceptional exposures, parental fertility, and nutrition on children's health. *Environ Health Perspect* 2004; 112(1): 69–78.
82. Ashworth CJ, Antipatis C: Micronutrient programming of development throughout gestation. *Reproduction* 2001; 122: 527–535.
83. Hopkins FG: Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *J Physiol* 1912; 44(5-6): 425–460.

-
84. Hopkins FG: The practical importance of vitamins. *BMJ* 1919; 507–510.
85. Furr HC, Clark RM: Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 364–377.
86. Ziemiański S (red.): *Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne Podstawy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2001.
87. Morita A, Nakano K: Effect of Chronic Immobilization Stress on Tissue Distribution of Vitamin A in Rats Fed a Diet with Adequate Vitamin A. *J Nutr* 1982; 112: 789–795.
88. Jarosz M, Bułhak-Jachymczyk B (red.): *Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2008.
89. Friedman A, Meidovsky A, Leitner G, Sklan D: Decreased resistance and immune response to *Escherichia coli* infection in chicks with low or high intakes of vitamin A. *J Nutr* 1991; 121(3): 395–400.
90. Spears K, Cheney C, Zerzan J: Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1589–1594.
91. West KP Jr, Katz J, Khatri SK, LeClerq SC, Pradhan EK, Shrestha SR, Connor PB, Dali SM, Christian P, Pokhrel RP, Sommer A: Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. The NNIPS-2 Study Group. *BMJ* 1999; 318: 570–575.
92. Christian P, West K, Khatri S, Katz J, LeClerq S, Kimbrough-Pradhan E, Dali S, Shrestha S: Vitamin A or β -Carotene Supplementation Reduces Symptoms of Illness in Pregnant and Lactating Nepali Women. *J Nutr* 2000; 130: 2675–2682.
93. Maden M, Zile M: The role of vitamin A in the Development of the Central Nervous System. *J Nutr* 1998; 128: 471S–475S.
94. Hendrickx AG, Peterson P, Hartmann D, Hummler H: Vitamin A teratogenicity and risk assessment in the macaque retinoid model. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 311–323.
95. Agarwal A, Gupta S, Sharma R: Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 28. doi:10.1186/1477-7827-3-28
96. Sanocka D, Kurpisz M: Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004; 2: 12.
97. Dollé P: Developmental expression of retinoic acid receptors (RARs). *Nucl Recept Signal* 2009; 7: e006. doi: 10.1621/nrs.07006.
98. Zile MH: Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *J Nutr* 2001; 131: 705–708.

-
99. Wilson L, Gale E, Maden M: The role of retinoic acid in the morphogenesis of the neural tube. *J Anat* 2003; 203: 357–368.
100. Gilbert T: Vitamin A and kidney development. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 78–80.
101. Sapin V, Begue, Dastugue B, Chambon P, Dolle P: Retinoids and mouse placentation: A review. *Placenta* 1998; 12: 57–76.
102. Johansson S, Dencker L, Dantzer V: Immunohistochemical localization of retinoid binding proteins at the materno-fetal interface of the porcine epitheliochorial placenta. *Biol Reprod* 2001; 64(1): 60–68.
103. Tarrade A, Rochette-Egly C, Guibourdenche J, Evain-Brion D: The Expression of Nuclear Retinoid Receptors in Human Implantation. *Placenta* 2000; 21: 703–710.
104. Guibourdenche J, Tarrade A, Laurendeau I, Rochette-Egly C, Chambon P, Vidaud M, Evain-Brion D: Retinoids stimulate leptin synthesis and secretion in human syncytiotrophoblast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2550–2555.
105. Twal W, Roze L, Zile MH: Anti-retinoic acid monoclonal antibody localizes all-trans-retinoic acid in target cells and blocks normal development in early quail embryo. *Dev Biol* 1995; 168(2): 225–234.
106. Smith SM, Dickman ED, Power SC, Lancman J: Retinoids and their receptors in vertebrate embryogenesis. *J Nutr* 1998; 128(2 Suppl): 467S–470S.
107. Zille MH: Vitamin A and embryonic development: an overview. *J Nutr* 1998; 128: 455S–458S.
108. Heine UI, Roberts AB, Munoz EF, Roche NS, Sporn MB: Effects of retinoid deficiency on the development of the heart and vascular system of the quail embryo. *Virchows Arch [Cell Pathol]* 1985; 50: 135–152.
109. Vermot J, Gallego Llamas J, Fraulob V, Niederreither K, Chambon P, Dollé P: Retinoic acid controls the bilateral symmetry of somite formation in the mouse embryo. *Science* 2005; 308(5721): 563–566.
110. Sinning AR: Role of vitamin A in the formation of congenital heart defects. *Anat Rec* 1998; 253(5): 147–153.
111. Matthews K, Rhoten W, Driscoll H, Chertow B: Vitamin A Deficiency Impairs Fetal Islet Development and Causes Subsequent Glucose Intolerance in Adult Rats. *J Nutr* 2004; 134: 1958–1963.
112. Downie D, Antipatis C, Delday M, Maltin C, Sneddon A: Moderate maternal vitamin A deficiency alters myogenic regulatory protein expression and perinatal organ growth in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R73–R79.

-
113. Coffey MT, Britt JH: Enhancement of sow reproductive performance by beta-carotene or vitamin A. *J Anim Sci* 1993; 71(5): 1198–1202.
114. Brief S, Chew BP: Effects of Vitamin A and β -Carotene on Reproductive Performance in Gilts. *J Anim Sci* 1985; 60: 998–1004.
115. Lampert J, Holzschuh J, Hessel S, Driever W, Vogt K, von Lintig J: Provitamin A conversion to retinal via the β,β -carotene-15,15'-oxygenase (bcox) is essential for pattern formation and differentiation during zebrafish embryogenesis. *Development* 2003; 130: 2173–2186.
116. Cohlman SQ: Excessive Intake of Vitamin A as a Cause of Congenital Anomalies in the Rat. *Science* 1953; 117: 535–536.
117. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO: Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology* 1986; 33(3): 355–364. [javascript:PopUpMenu2_Set\(Menu3461576\);](#)
118. Seegmiller RE, Ford WH, Carter MW, Mitala JJ, Powers WJ: A developmental toxicity study of tretinoin administered topically and orally to pregnant Wistar rats. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(3 Pt 2): S60–S66.
119. Robertson R, MacLeod PM: Accutane-induced teratogenesis. *Can Med Assoc J* 1985; 133(1): 1147–1148.
120. de la Cruz E, Sun S, Vangvanichyakorn K, Desposito F: Multiple Congenital Malformations Associated with Maternal Isotretinoin Therapy. *Pediatrics* 1984; 74: 428–430.
121. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT, Richard JM, Sun SC: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837–841.
122. Johansen AM, Lie R, Wilcox A, Andersen L, Drevon C: Maternal Dietary Intake of Vitamin A and Risk of Orofacial Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167:1164 - 1170.
123. Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaffer C, Caramelli L, Rodríguez-Pinilla E, Clementi M: High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59(1): 7–11.
124. Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG: Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):31–36.
125. Rothman K, Moore L, Singer M, Nguyen U, Mannino S, Milunsky A: Teratogenicity of High Vitamin A Intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369–1373.
126. Dolk HM, Nau H, Hummler H, Barlow SM: Dietary vitamin A and teratogenic risk: European Teratology Society discussion paper. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83(1): 31–36.

-
127. Górska M, Kowalski M: Knock-out genowy – zastosowanie w badaniach medycznych. *Alerg Astma Immunol* 1997; 2(3):162–169.
128. Lohnes D, Mark M, Mendelsohn C, Dollé P, Dierich A, Gorry P, Gansmuller A, Chambon P: Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (I). Craniofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development* 1994; 120(10): 2723–2748.
129. Ghyselinck NB, Dupé V, Dierich A, Messaddeq N, Garnier JM, Rochette-Egly C, Chambon P, Mark M: Role of the retinoic acid receptor beta (RARbeta) during mouse development. *Int J Dev Biol* 1997; 41(3): 425–447.
130. Hernandez RE, Putzke AP, Myers JP, Margaretha L, Moens CB: Cyp26 enzymes generate the retinoic acid response pattern necessary for hindbrain development. *Development* 2007; 134(1): 177–187.
131. Zhao Q, Dobbs-McAuliffe B, Linney E: Expression of cyp26b1 during zebrafish early development. *Gene Expr Patterns* 2005; 5(3): 363–369.
132. McCaffery P, Lee MO, Wagner MA, Sladek NE, Dräger UC: Asymmetrical retinoic acid synthesis in the dorsoventral axis of the retina. *Development* 1992;115(2): 371–382.
133. De Luca LM: Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *FASEB J* 1991; 5(14): 2924–2933.
134. Blumberg B, Mangelsdorf DJ, Dyck JA, Bittner DA, Evans RM, De Robertis EM: Multiple retinoid-responsive receptors in a single cell: families of retinoid "X" receptors and retinoic acid receptors in the *Xenopus* egg. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(6): 2321–2325.
135. Marks MS, Hallenbeck PL, Nagata T, Segars JH, Appella E, Nikodem VM, Ozato K.: H-2RIIBP (RXR beta) heterodimerization provides a mechanism for combinatorial diversity in the regulation of retinoic acid and thyroid hormone responsive genes. *EMBO J* 1992; 11(4): 1419–1435.
136. Langston AW, Gudas LJ: Identification of a retinoic acid responsive enhancer 3' of the murine homeobox gene *Hox-1.6*. *Mech Dev* 1992; 38(3): 217–227.
137. Studer M, Pöpperl H, Marshall H, Kuroiwa A, Krumlauf R: Role of a conserved retinoic acid response element in rhombomere restriction of *Hoxb-1*. *Science* 1994; 265(5179): 1728–1732.
138. Shiotsugu J, Katsuyama Y, Arima K, Baxter A, Koide T, Song J, Chandraratna RA, Blumberg B: Multiple points of interaction between retinoic acid and FGF signaling during embryonic axis formation. *Development* 2004; 131(11): 2653–2667.
139. Mathews F, Youngman L, Neil A: Maternal circulating nutrient concentrations in pregnancy: implications for birth and placental weights of term infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 103–110.

-
140. Gazala E, Sarov B, HersHKovitz E, Edvardson S, Sklan D, Katz M, Friger M, Gorodischer R: Retinol concentration in maternal and cord serum: its relation to birth weight in healthy mother-infant pairs. *Early Hum Dev* 2003; 71(1): 19–28.
141. Klimek R: Nowy wskaźnik dojrzałości noworodka. *Ginekol Prakt* 1999; 7 (1): 7–8.
142. Kaaks R, Slimani N, Riboli E: Pilot phase studies on the accuracy of dietary intake measurements in the EPIC project: overall evaluation of results. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997;26 (Suppl 1): S26–S36.
143. Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Möseneder J, Thielecke F, Noack R and Boeing H: Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 439–447.
144. Boeing H, Bohlscheid-Thomas S, Voss S, Schneeweiss, and J Wahrendorf: The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire compared to 24-hour recalls and biological measurements: results from the EPIC pilot study in Germany. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997; 26: 82–90.
145. Malinowski A, Chlebna-Sokół D (red.): *Dziecko łódzkie. Metody badań rozwoju biologicznego*. Wydaw. Anka, Łódź, 1998.
146. *Nutrition During Pregnancy*. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. National Academy Press. Washington, D.C. 1990.
147. Fu Z, Noguchi T, Kato H. Vitamin A deficiency reduces insulin-like growth factor (IGF)-I gene expression and increases IGF-I receptor and insulin receptor gene expression in tissues of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *J Nutr* 2001; 131(4): 1189–1194.
148. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegård RA, Romundstad PR, Austgulen R: Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002; 109(6): 1131–1135.
149. Fuji J, Iuchi Y, Okada F: Fundamental role s of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 5: 43–52.
150. Burton G, Yung H, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones D: Placental Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Unexplained Intrauterine Growth Restriction and Early Onset Preeclampsia. *Placenta* 2009; 30(S): 43–48.
151. Jauniaux E, Poston L, Burton G: Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6): 747–755.
152. Serdar Z, Gür E, Colakođullary M, Develiođlu O, Sarandöl E: Lipid and protein oxidation and antioxidant function in women with mild and severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 19–25.

-
153. Palan PR, Mikhail MS, Romney SL: Placental and Serum Levels of Carotenoids in Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 459–462.
154. Williams MA, Woelk GB, King IB, Jenkins L, Mahomed K: Plasma carotenoids, retinol, tocopherols, and lipoproteins in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *Am J Hypertens* 2003; 16(8): 665–672.
155. Gupta P, Narang M, Banerjee BD, Basu S: Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr* 2004; 20(4):14. doi:10.1186/1471-2431-4-14
156. Kumar A, Ranjan R, Basu S, Khanna HD, Bhargava V.: Antioxidant levels in cord blood of low birth weight newborns. *Indian Pediatr* 2008 Jul;45(7):583–585.
157. Saker M, Soulimane Mokhtari N, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, Narce M: Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2): 95–99.
158. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(24): 3223–3229.
159. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M: Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes* 1999;48(12): 2398–2406.
160. Murtaugh MA, Ma KN, Benson J, Curtin K, Caan B, Slattery ML: Antioxidants, carotenoids, and risk of rectal cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159(1): 32–41.
161. Mayne ST: Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *FASEB J* 1996; 10(7): 690–701.
162. Allard JP, Royall D, Kurian, R Muggli R, Jeejeebhoy KN: Effects of beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 884–890.
163. Ziemiański Ś, Wartanowicz M: Rola antyoksydantów żywieniowych w stanie zdrowia i choroby. *Pediatrics Wsp Gastroenterologia. Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 1999; 1(2/3): 97-105.
164. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 173–176.
165. Dejmek J, Solansky I, Benes I, Lenicek J, Sram RJ. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and the particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1159–1164.
166. Jędrychowski W, Bendkowska I, Flak E, Penar A, Jacek R, Kaim I, Spengler JD, Camann D, Perera FP: Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect* 2004; 112(14): 1398–402.

-
167. Jędrychowski W, Masters E, Choi H, Sochacka E, Flak E, Mroz E, Pac A, Jacek R, Kaim I, Skolicki Z, Spengler JD, Perera FP: Pre-pregnancy dietary vitamin A intake may alleviate the adverse birth outcomes associated with prenatal pollutant exposure: epidemiologic cohort study in Poland. *Int J Occup Environ Health* 2007; 13(2): 175–180.
168. Willows D, Gray-Donald K: Serum retinol is associated with hemoglobin concentration in infants who are not vitamin A deficient. *Nutrition Research* 2003; 23: 891–900.
169. Suharno D, West CE, Muhilal, Logman MH, de Waart FG, Karyadi D, Hautvast JG: Cross-sectional study on the iron and vitamin A status of pregnant women in West Java, Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(6): 988–993.
170. Roodenburg AJC, West CE, Beynen AC: Iron status in female rats with different, stable plasma retinol concentrations. *Nutr Res* 1996; 16(7): 1199–1209.
171. Mejía LA, Chew F: Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr* 1988; 48(3): 595–600.
172. Tanumihardjo SA: Vitamin A and iron status are improved by vitamin A and iron supplementation in pregnant Indonesian women. *J Nutr* 2002; 132(7): 1909–1912.
173. Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F, Dib A, Zeder C, Hurrell RF, Chaouki N: Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(3): 580–586.
174. García-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E: Vitamin A and β -Carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128: 646–650.
175. Scholl TO, Hediger ML: Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 492S–500S.
176. Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodriguez M: Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case-control study. *J Epidemiol Community Health*, 2008; 62: 120–124.
177. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM: Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am. J. Clinical Nutrition* 2003; 78: 773–781.
178. Allen LH: Biological Mechanisms That Might Underlie Iron's Effects on Fetal Growth and Preterm Birth *J Nutr* 2001; 131: 581S–589S.
179. Smith JC Jr: The vitamin A-zinc connection: a review. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 355: 62–75.

-
180. Hustead VA, Greger JL, Gutscher GR: Zinc supplementation and plasma concentration of vitamin A in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(6): 1017–1021.
181. Morse DC, Brouwer A: Fetal, neonatal, and long-term alterations in hepatic retinoid levels following maternal polychlorinated biphenyl exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 131(1): 175–182.
182. Cui Y, Freedman JH: Cadmium Induces Retinoic Acid Signaling by Regulating Retinoic Acid Metabolic Gene Expression. *J Biol Chem* 2009; 284: 24925–24932.
183. Kot-Leibovich H, Fainsod A: Ethanol induces embryonic malformations by competing for retinaldehyde dehydrogenase activity during vertebrate gastrulation. *Dis Model Mech* 2009; 2(5-6): 295–305.
184. Yelin R, Schyr RB, Kot H, Zins S, Frumkin A, Pillemer G, Fainsod A: Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol* 2005; 279(1): 193–204.
185. Nakano K, Morita A: Redistribution of vitamin A in tissues of rats with imposed chronic confinement stress. *Br J Nutr* 1982; 47(3): 645–652.
186. Alvarez JO, Salazar-Lindo E, Kohatsu J, Miranda P, Stephensen CB: Urinary excretion of retinol in children with acute diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(6): 1273–1276.
187. Rosales FJ, Ritter SJ, Zolfaghari R, Smith JE, Ross AC: Effects of acute inflammation on plasma retinol, retinol-binding protein, and its mRNA in the liver and kidneys of vitamin A-sufficient rats. *J Lipid Res* 1996; 37(5): 962–971.
188. Smith SM, Levy NS, Hayes CE: Impaired immunity in vitamin A-deficient mice. *J Nutr* 1987; 117(5): 857–865.
189. Gazala E, Sarov B, HersHKovitz E, Edvardson S, Sklan D, Katz M, Friger M, Gorodischer R: Retinol concentration in maternal and cord serum: its relation to birth weight in healthy mother-infant pairs. *Early Hum Dev* 2003; 71(1): 19–28.
190. Shah RS, Rajalakshmi R: Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 794–800.
191. Hussein L, Ali M: Cord plasma retinol level and its impact on birth weight and growth velocity in infancy. *Nutr Res* 2000; 20(9): 1361–1366.
192. Ghebremeskel K, Burns L, Burden TJ, Harbige L, Costeloe K, Powell JJ, Crawford M: Vitamin A and related essential nutrients in cord blood: relationships with anthropometric measurements at birth. *Early Hum Dev* 1994; 39(3): 177–188.
193. Masters ET, Jedrychowski W, Schleicher RL, Tsai WY, Tu YH, Camann D, Tang D, Perera FP: Relation between prenatal lipid-soluble micronutrient status, environmental pollutant exposure, and birth outcomes. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4): 1139–1145.

-
194. Metcalf J, Costiloe P, Crosby WM, Sandstead HH, Milne D: Smoking in pregnancy: relation of birth weight to maternal plasma carotene and cholesterol levels. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 302–309.
195. Houshiar-Rad A, Omidvar N, Mahmoodi M, Kolahdooz F, Amini M: Dietary intake, anthropometry and birth outcome of rural pregnant women in two Iranian districts. *Nutr Res* 1998; 18(9): 1469–1482.
196. Metcalf J, Costiloe JP, Crosby W, Bentle L, Seshachalam D, Sandstead HH, Bodwell CE, Weaver F, McClain P: Maternal nutrition and fetal outcome. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(Suppl 4): 708–721.
197. Friis H, Gomo E, Nyazema N, Ndhlovu P, Krarup H, Kaestel P, Michaelsen KF: Effect of multimicronutrient supplementation on gestational length and birth size: a randomized, placebo-controlled, double-blind effectiveness trial in Zimbabwe. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(1): 178–184.
198. Christian P, Khatry SK, Katz J, Pradhan EK, LeClerq SC, Shrestha SR, Adhikari RK, Sommer A, West KP Jr: Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ* 2003; 326 (7389): 571–574.
199. Tielsch JM, Rahmathullah L, Katz J, Thulasiraj RD, Coles C, Sheeladevi S, Prakash K: Maternal Night Blindness during Pregnancy Is Associated with Low Birthweight, Morbidity, and Poor Growth in South India. *J Nutr* 2008; 138: 787–792.
200. Jedrychowski W, Flak E: Confronting the prenatal effects of active and passive tobacco smoking on the birth weight of children. *Cent Eur J Public Health* 1996; 4(3): 201–205.
201. Ventura SJ, Hamilton BE, Mathews TJ, Chandra A: Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: evidence from the birth certificate, 1990-2000. *Pediatrics* 2003; 111(5 Part 2):1176–1180.
202. Kieffer EC, Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, Herman WH, Mor JM, Hayashi R: Influence of diabetes during pregnancy on gestational age-specific newborn weight among US black and US white infants. *Am J Epidemiol.* 1998;147(11):1053-1061.
203. Maniecka-Bryła I, Maciak A, Kowalska A, Bryła M: Częstość palenia tytoniu wśród uczestników programu profilaktyki wczesnego wykrywania chorób układu krążenia. *Med Pr* 2009; 60(2): 109–115.
204. Dmochowska H (red.): *Kobiety w Polsce*. GUS, Warszawa 2007.
205. Kizer KW, Fan AM, Bankowska J, Jackson RJ, Lyman DO: Vitamin A-a pregnancy hazard alert. *West J Med* 1990; 152(1): 78–81.
206. Lwashina T: The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. *J Plant Res* 2000; 113: 287–299.

-
207. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ: Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2002; 13(10): 572–584.
208. Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tomás-Barberán FA, Datta N, Singanusong R, Chen SS: Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods Hum Nutr* 2004; 59(3): 113-122.
209. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 93–99.
210. Ford ES, Mokdad AH: Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 2001; 32(1): 33–39.
211. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF: Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 1126–1134.
212. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9576): 1876–1882.
213. Hernández-Díaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA: Risk of Gestational Hypertension in Relation to Folic Acid Supplementation during Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 806–812.
214. Scholl TO, Johnson WG: Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1295S–1303S.

Aneks 1. Wykaz stosowanych skrótów

Stosowane skróty według kolejności zamieszczenia w pracy:

LBW (low birth weight) - niska masa urodzeniowa

SGA (small for gestational age) – noworodek zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego

IUGR (intrauterine growth retardation) – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania

RA (retinoid acid) – kwas retinowy

RBP (retinol binding protein) – białko wiążące retinol

RAR (retinoic acid receptor) – receptory retinoidowe

RXR (retinoic X receptor) – receptory retinoidowe

RARE (retinoid acid response element) – element odpowiedzi kwasu retinowego

RFT – reaktywne formy tlenu

IGF (insulin-like growth factor) - insulinopodobny czynnik wzrostu

FAS (fetal alcohol syndrome) - płodowy zespół alkoholowy