

Andraž Dovnik¹, Faris Mujezinović², Iztok Takač³

Vpliv vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka

Influence of Vitamin D on Maternal, Fetal and Neonatal Health

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin D, nosečnost, novorojenček, fiziologija, pomanjkanje

Različne opazovalne študije so prikazale možen vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje nosečnice, ploda, novorojenčka in otroka. Pomanjkanje vitamina D bi se lahko odražalo v višji pojavnosti nosečnostne sladkorne bolezni, preeklampsije, zastoja plodove rasti in različnih bolezni v otroštvu, kot so okužbe spodnjih dihalnih poti in ekcem. Natančnejši podatki o pojavnosti pomanjkanja in vsebnosti vitamina D v serumu v različnih življenjskih obdobjih za slovensko prebivalstvo še niso znani. Smernice za nadomeščanje vitamina D pri dojenčkih v Sloveniji že obstajajo, za nosečnice pa jih še nimamo. V prispevku predstavljamo fiziologijo vitamina D v nosečnosti in vpliv zadostne koncentracije vitamina D na zdravje nosečnice, ploda in novorojenčka.

ABSTRACT

KEYWORDS: vitamin D, pregnancy, neonate, physiology, deficiency

Various observational studies implicated the potential role of vitamin D in maternal, fetal, neonatal and infant health. Vitamin D deficiency could influence the development of gestational diabetes, pre-eclampsia, fetal growth restriction and different childhood diseases such as lower respiratory tract infection and eczema. We do not yet have any exact data on the prevalence of vitamin D insufficiency in different age and risk subgroups of the Slovenian population. While Slovenian guidelines for vitamin D supplementation in infants already exist, there are no guidelines for vitamin D supplementation in pregnant women. This article explains vitamin D physiology in pregnancy and the role of sufficient vitamin D concentration in the health of pregnant women, fetuses and neonates.

¹ Andraž Dovnik, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; andrazdovnik@gmail.com

² Doc. dr. Faris Mujezinović, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

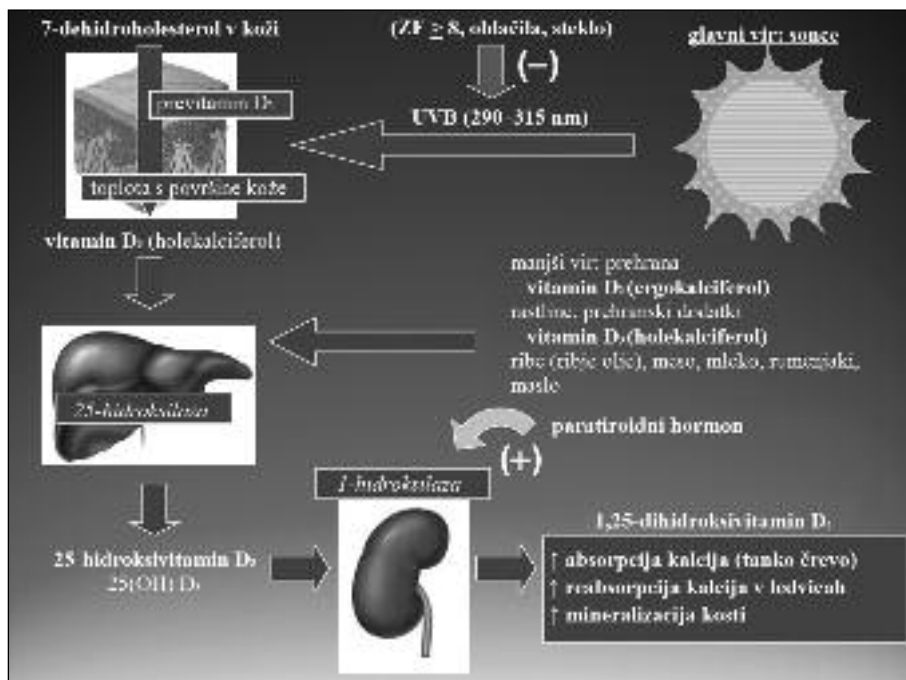
Številne raziskave so pokazale možen vpliv pomanjkanja vitamina D na zdravje matere, ploda in novorojenčka. Vitamin D ima mnoge skeletne in izvenskeletne funkcije. Tuje raziskave opozarjajo na visoko pojavnost pomanjkanja vitamina D pri nosečnicah in novorojenčkih, za Slovenijo pa podatkov o tem še nimamo. Prav tako še nimamo izdelanih smernic za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti.

FIZIOLOGIJA VITAMINA D

Vitamin D je ključnega pomena za razvoj in ohranjanje zdravega skeleta in ima vlogo pri številnih drugih fizioloških procesih (1, 2). Glavni viri vitamina D so sončna svetloba, hrana in nadomestki vitamina D (3). V epidermisu se pod vplivom sončne svetlobe valovne dolžine 280–320 nm 7-dehidroholesterol pretvori v holekalciferol (vitamin D v ožjem pomenu besede) (4) (slika 1, slika 2). V tej obliki se prenese v jetra, kjer

pride do hidroksilacije v 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), ali pa se prenese v maščobno tkivo, kjer se skladišči (3). 25(OH)D predstavlja krožečo obliko vitamina D in ga uporabljamo kot pokazatelja zaloga vitamina D v telesu (3, 5).

Aktivno obliko vitamina D predstavlja 1,25-dihidroksivitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), ki nastaja s hidroksilacijo 25(OH)D z encimom 1 α -hidroksilazo (6). Večino krožečega $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tvorijo ledvice (7). Encim 1 α -hidroksilaza pa je aktiven tudi v številnih drugih tkivih, npr. v epidermisu, postelji ci, kosteh, dendritičnih celicah in obščitni ci (8, 9). Keratinociti v epidermisu so edine celice, v katerih lahko poteka celotna presnovna pot vitamina D (7). 1 α -hidroksilaza je v keratinocitih bolj izražena kot v ledvičnih proksimalnih tubulih, vitamin D, ki nastane v koži, pa je lokalno aktiven (7). Aktivnost ledvične 1 α -hidroksilaze uravnava serumske koncentracije $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kalcija, fosfata in parathormona (3).



Slika 1. Presnova vitamina D. ZF – zaščitni faktor.

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

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

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

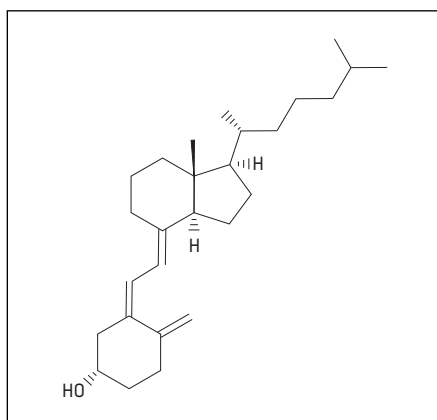
jo kalcija in posledično zniža tvorbo PTH (13, 14). Vezava aktivne oblike vitamina D na receptor zavre prepisovanje gena za PTH (15). Pomanjkanje vitamina D privede do od PTH odvisnega nastajanja aktivne oblike vitamina D, pride do sekundarnega hiperparatiroidizma z normalnimi ali povišanimi nivoji 1,25(OH)₂D (3). Aktivno obliko vitamina D tako uporabljamo pri zdravljenju sekundarnega hiperparatiroidizma v sklopu kronične ledvične odpovedi, saj lahko na ta način preprečimo hiperplazijo paratiroidnih celic (16, 17).

VPLIV VITAMINA D NA POJAV BOLEZNI PRI ODRASLIH

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

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

Proučevali so tudi vpliv vitamina D na pojavnost bolezni srca in ožilja. Nekatere raziskave so pokazale obratno povezavo med nivojem vitamina D in temi boleznimi (23, 24). Vzrok temu še ni znan. Manj telesno aktivni ljudje, ki se manj zadržujejo na soncu, imajo verjetno nižjo koncentracijo vitamina D in prav tako večje tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja. Možna razlaga povezave med nižjo koncentracijo vitamina D in srčno-žilnimi boleznimi pri debelih ljudeh je volumsko razredčenje vitamina D v maščobah (25). Raziskave kažejo tudi na obratno povezavo med nivojem vitamina D in hipertenzijo. Zviševanje



Slika 2. Kemijska formula vitamina D (holekalciferol).

25(OH)D ob izpostavljenosti ultravijoličnim (UV) žarkom ali z nadomeščanjem je privedlo do antihipertenzivnega učinka (26, 27). Vitamin D bi lahko preko svojega receptorja, ki je prisoten na endotelih celicah, kardiomiocitih in žilnih gladkih mišičnih celicah, varoval pred aterosklerozo. Možni mehanizmi te zaščitne funkcije bi bili preprečevanje nastajanja penastih makrofagov, zmanjšana adhezija molekul na endotelij in preprečevanje proliferacije gladkih mišičnih celic (25, 28).

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

Vitamin D naj bi tudi okrepil prirojeno imunost proti nalezljivim boleznim, kot so npr. tuberkuloza, okužbe zgornjih dihalnih poti in gripa, saj deluje kot regulator imunskega sistema (32). Zmanjšana izpostavljenost UV-žarkom in posledično manjše nastajanje vitamina D bi lahko imelo vlogo tudi pri nastanku nekaterih avtoimunih obolenj. Nekateri raziskave so prikazale povezavo med prevalenco multiple skleroze, Crohnove bolezni ter sladkorne bolezni tipa 1 in večjo zemljepisno širino, ki naj bi pomenila manjšo izpostavljenost UV-žarkom (33).

FIZIOLOGIJA VITAMINA D V NOSEČNOSTI

Koncentracija 25(OH)D je najzanesljivejši pokazatelj stanja vitamina D v telesu (3, 5, 34). Koncentracija 25(OH)D v serumu nosečnice se le malo spreminja, razen pri spremeni endogeni sintezi ali spremenjenem vnosu (35). V nosečnosti je smiselno stremiti k doseganju zadostnih količin vitamina D, da preprečimo pomanjkanje vitamina D pri otroku ob porodu in v zgodnjem otroštvu ter tudi hipovitaminozo D pri plodu (34).

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

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

Nastajanje aktivnega metabolita 1,25(OH)₂D v nosečnosti torej ni pod nadzorom običajnih regulatorjev, kot so PTH, kalcij in fosfat (41). Izven nosečnosti pride ob pomanjkanju vitamina D z namenom vzdrževanja primerne koncentracije kalcija do sekundar -

nega hiperparatiroidizma. PTH tudi poveča aktivnost 1α -hidroksilaze. V nosečnosti bi bil lahko signal za povečano nastajanje aktivnega metabolita vitamina D ob odsotnosti povišane koncentracije PTH. PTH-ju sorodni peptid (angl. *PTH-related peptide*, PTHrP), ki nastaja v posteljici in obščitničnih žlezah (35). Do zvišanih koncentracij $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bi lahko prišlo zaradi povečane aktivnosti ledvične 1α -hidroksilaze ali zaradi večjega nastajanja v posteljici. Koncentracije pa se ne povečajo ob ustreznih posteljični aktivnosti in okvarjenem ledvičnem nastajanju $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, zato je za povišanje nivoja $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ v nosečnosti bolj verjetno odgovorna ledvična 1α -hidroksilaza (41). Koncentracija tega aktivnega metabolita je določena z encimsko aktivnostjo 1α -hidroksilaze in 24-hidroksilaze. 1α -hidroksilaza je proizvod gena CYP27B1 in je v nosečnosti najbolj izražena v ledvicah, decidui in posteljici. 24-hidroksilaza pa je katabolni encim, ki ga kodira gen CYP24A1 (42). Odgovoren je za nastanek manj aktivnih derivatov vitamina D. Vzrok povišane koncentracije aktivne oblike vitamina D v nosečnosti bi lahko bila metilacija katabolnega gena CYP24A1. Novakovic in sodelavci so ugotovili, da metilacija promotorja gena CYP24A1 povzroči zmanjšano aktivnost tega gena in posledično zmanjšano aktivnost katabolnega encima 24-hidroksilaze (42). Povečano koncentracijo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pa bi lahko povzročil tudi kalcitonin, katerega koncentracija je v nosečnosti povišana. Kalcitonin poveča aktivnost 1α -hidroksilaze in s tem nastajanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ob normalnih koncentracijah kalcija oz. neodvisno od koncentracije kalcija (43).

Obstajajo tudi drugi regulatorji izgradnje vitamina D in homeostaze kalcija, kot so že omenjeni kalcitonin, placentarni laktožen, prolaktin in osteoprotegerin (35). Dvig koncentracije kalcitonina v drugem trimesečju naj bi imel vlogo pri varovanju materinega skeleta pred preveliko resorpcijo kalcija. Placentarni laktogen in prolak-

tin naj bi spodbujala tvorbo PTHrP in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, povečala črevesno absorpcijo kalcija in zmanjšala izločanje kalcija v urinu. Osteoprotegerin naj bi prav tako deloval preko zmanjševanja aktivnosti osteoklastov in s tem zmanjševal resorpcijo kalcija iz kosti (35).

VPLIV POMANJKANJA VITAMINA D NA ZDRAVJE NOSEČNICE, PLODA IN NOOROJENČKA

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

Vpliv na okostje nosečnice

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

Vpliv na okostje ploda

Prav tako so si nasprotujoči dokazi glede vpliva statusa vitamina D matere na razvoj plodovega skeleta (34). Finska študija je obravnavala vpliv koncentracije vitamina D v nosečnosti na vsebnost mineralov v novorojenčkovih golenici, presek golenice in mineralno kostno gostoto te kosti (45). V dve skupini so razdelili 125 novorojenčkov, meja pa je bila mediana vrednost $25(\text{OH})\text{D}$ pri nosečnicah, ki je znašala $42,6 \text{ nmol/l}$.

Med skupinama niso ugotovili razlik v mineralni kostni gostoti, so pa imeli novorojenčki mater z višjo koncentracijo vitamina D večji presek golenice in tudi večjo vsebnost mineralov v golenici (45).

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

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

Zunajskeletni zapleti ob pomanjkanju vitamina D

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

Preeklampsija

Ameriška raziskava na 241 nosečnicah (43 primerov in 198 kontrol) je proučevala vpliv pomanjkanja vitamina D v srednji tretjini nosečnosti na razvoj hude preeklampsije (48). Hudo preeklampsijo so definirali kot krvni tlak, višji od 160/110 mmHg, izmerjen dvakrat v razmiku šestih ur, in proteinurijo (1+ ali več od 300 mg v 24-urnem urinu) ali pa 5 g proteinov v urinu v 24 urah ob dvakrat izmerjenem tlaku nad 140/90 mmHg v razmiku šestih ur. Kot kontrolno skupino so uporabili ženske, ki so rodile v terminu. Vzorce krvi za določitev vitamina D so odvzeli med 15. in 20. tednom nosečnosti. Ugotovili so obratno povezavo med koncentracijo 25(OH)D v drugem trimesečju in tveganjem za hudo preeklampsijo. Pri nosečnicah, ki so razvile hudo preeklampsijo, je bila v primerjavi z ženskami, ki so rodile v terminu, mediana vrednost serumске koncentracije 25(OH)D 23 % nižja. Med bolnicami s hudo preeklampsijo je bil večji tudi delež pomanjkanja vitamina D, ki so ga definirali s serumsko koncentracijo, manjšo od 50 nmol/l (48).

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

Nosečnostna sladkorna bolezen

Vitamin D v nosečnosti naj bi bil povezan tudi s pojavnostjo nosečnostne sladkorne bolezni. Poel in sodelavci so opravili metaanalizo sedmih opazovalnih študij, ki so proučevale pomen statusa vitamina D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo. Ugotovili so pomembno nižjo serumsko koncentracijo 25(OH)D pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo (NSB) v primerjavi z ženskami z normalno glukozno tole-

ranco (50). Prospektivna raziskava na 57 bolnicah z NSB in 114 zdravih nosečnicah, ki so jo opravili Zhang in sodelavci, je razkrila povprečno 20 % nižje koncentracije vitamina D pri nosečnicah, ki so razvile NSB. Vzorec krvi za vitamin D so odvzeli okoli 16. tedna. Nosečnice s koncentracijo 25(OH)D manj kot 50 nmol/l so imele 3,7-krat večje tveganje za razvoj NSB v primerjavi z nosečnicami s koncentracijami 25(OH)D, višjimi od 75 nmol/l (51).

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

Vpliv na rast ploda

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

Metaanaliza treh raziskav iz leta 2012 je prikazala, da imajo ženske, ki prejemajo nadomestke vitamina D, nižje tveganje, da bodo rodile otroka, lažjega od 2.500 g (52). Ameriška raziskava je predlagala koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/l, kot mejo, pod katero se zviša tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost (53).

Nizozemska raziskava pa je prikazala večje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, pri ženskah, ki so imele koncentracijo vitamina D nižjo od 30 nmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracijo višjo od 50 nmol/l. Vrednosti, višje od 50 nmol/l, so opredelili kot zadostno koncentracijo, vrednosti pod 30 nmol/l pa kot pomanjkanje vitamina D (54). Podobne rezultate so prikazali tudi Bowyer in sodelavci, ki so ugotovili višje tveganje za nizko porodno težo pri nosečnicah s koncentracijo vitamina D, nižjo od 25 nmol/l (55). Pittsburška raziskava pa je pokazala najnižje tveganje za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, v območju koncentracij med 60 in 80 nmol/l. Povezava med koncentracijo 25(OH)D in tveganjem za rojstvo otroka, majhnega za nosečnostno starost, je bila v obliki črke U (56). Mehta s sodelavci pa je poročal, da koncentracija vitamina D, nižja od 80 nmol/l, ni povezana s povečanim tveganjem za porod otroka, majhnega za nosečnostno starost, nizko porodno težo in prezgodnji porod (57).

Vpliv na imunski sistem matere

Vitamin D naj bi vplival tako na prirojeni kot na pridobljeni imunski sistem (38). Liu in sodelavci so pokazali, da pride v sistemu prirojene imunosti preko aktivacije receptorja, podobnega genu Toll (angl. *Toll-like receptor*, TLR), na površini monocitov in makrofagov ob vdoru mikrobov do od vitamina D odvisnega nastajanja protimikrobnega peptida katelicidina (58). V makrofagih in monocitih je prišlo do pretvorbe iz 25(OH)D v 1,25(OH)₂D preko 1 α -hidroksilaze. Protimikrobna pot preko TLR je bila odvisna od 25(OH)D. V primerih nizke koncentracije 25(OH)D prepis mRNA katelicidina ni bil mogoč, ob nadomeščanju vitamina D pa je bil prepis mRNA, ki ga je sprožil ligand TLR2/1, ponovno mogoč (58). Specifični odseki DNA – VDRE, ki se ob vezavi vitamina D prepisujejo na receptor, so prisotni v promotorju gena za katelicidin. Sposobnost

za vzbuditev izražanja katelicidina imata tako aktivna oblika $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kot tudi $25(\text{OH})\text{D}$ (38).

Podobno raziskavo je opravil Fabri s sodelavci (59). Poročali so o od vitamina D odvisni aktivnosti limfocitov T, ki preko sproščanja interferona γ ($\text{IFN}\gamma$) vzbudijo tvorbo protimikrobnega peptida katelicidina in aktivirajo dozorevanje fagosomov, ter o od vitamina D odvisni protimikrobni aktivnosti proti bakteriji *Mycobacterium tuberculosis* v človeških makrofagih. $\text{IFN}\gamma$ preko interlevkina-15 aktivira pretvorbo $25(\text{OH})\text{D}$ v $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ preko 1α -hidroksilaze v monocitno-makrofagnem sistemu. Aktivacija receptorja za vitamin D vodi v nastajanje fagosomov in nastajanje protimikrobnih peptidov, kar omogoči obrambo pred mikrobi. Ugotovili so, da pride do takšne od $\text{IFN}\gamma$ odvisne imunosti v primerih zadostne koncentracije vitamina D, medtem ko ob pomanjkanju vitamina D ne pride do takšne zaščite. Ob nadomeščanju vitamina D je prišlo do povrnitve protimikrobne aktivnosti, nastajanja protimikrobnih peptidov ter zlivanja fagosomov in lizosomov (59).

Bodnar s sodelavci je obravnaval pomen statusa vitamina D v povezavi s tveganjem za bakterijsko vaginozo v nosečno - sti (60). Bakterijsko vaginozo je imelo 23 % žensk s serumskimi koncentracijami vitamina D, višjimi od 80 nmol/l, v primerjavi s 57 % žensk s koncentracijami, nižjimi od 29 nmol/l. Ob izboljšanju statusa vitamina D se je zmanjšala tudi pojavnost bakterijske vaginoze (60).

Vitamin D ima torej vpliv na procese prirojene imunosti, kjer pride do aktivacije TLR na makrofagih, monocitih in epitel - nih celicah različnih organov. Ob aktivaciji tega receptorja pride do nastajanja različ - nih reaktivnih kisikovih spojin in protimi - krobnih peptidov, med katere spada tudi katelicidin. V epitelnih celicah in mieloid - nih celicah $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aktivira nastajanje protimikrobnih peptidov. Receptor za vita -

min D in 1α -hidroksilaza se nahajata v makrofagih in epitelnih celicah, kar pomeni, da lahko vitamin D vpliva na funkcijo teh celic in da lahko te celice tvorijo aktivno obliko vitamina D. Ob poškodbi epitelnih celic ali pri vdoru mikrobov v makrofage pride do aktivacije TLR, ki aktivira prepis genov za 1α -hidroksilazo in genov za receptor vitamina D. Za nastajanje potrebnih količin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ je treba vzdrževati ustrezno koncentracijo $25(\text{OH})\text{D}$.

Vitamin D pa vpliva tudi na procese pridobljene imunosti. Ti vključujejo dejavnost antigen predstavitev celic, ki predstavijo antigen limfocitom T in B, ki posledično tvorijo protitelesa in citokine. Z delovanjem vitamina D so ti procesi na različne načine zavrti (61). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ blokira proliferacijo celic T pomagalk, ki lahko aktivirajo makrofage z nastajanjem $\text{IFN}\gamma$ in IL-2. S tem je zavrti proliferacija celic T in privabljanje novih celic T. Prav tako aktivna oblika vitamina D zavira pretvorbo limfocitov B v plazmatke in nastajanje protiteles. Te aktivnosti vitamina D naj bi bile koristne pri preprečevanju avtoimunskih procesov. Nadomeščanje $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ je v različnih eksperimentalnih študijah preprečilo ali zdravilo različna avtoimuna obolenja, kot so na primer multipla skleroza, avtoimuna sladkorna bolezen in vnetni artritis (61).

Vpliv na imunski sistem otroka

Camargo in sodelavci so poročali o obratni povezavi med koncentracijo vitamina D v nosečnosti in tveganjem za okužbo dihalnih poti pri novorojenčkih (62). Belderbos s sodelavci je proučeval vpliv pomanjkanja vitamina D na razvoj bronhiolitisa, povzročenega z respiratornim sincicijskim virusom (63). Ugotovili so, da so imeli novorojenčki s koncentracijami $25(\text{OH})\text{D}$, nižjimi od 50 nmol/l, šestkrat večje tveganje za razvoj okužbe spodnjih dihalnih poti z respiratornim sincicijskim virusom v prvem letu starosti v primerjavi z novorojenčki, rojenimi s koncentracijami nad 75 nmol/l (63).

O takšni povezavi so poročali tudi Roth in sodelavci (64). Primerjali so koncentracije vitamina D pri otrocih z akutno okužbo spodnjih dihalnih poti in kontrolno skupino ter ugotovili, da so imeli otroci z okužbo nižjo povprečno vrednost vitamina D kot kontrolna skupina (64). Proučevali so tudi vpliv vitamina D na prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka (57). Otroci mater, ki so imele nizke koncentracije vitamina D med 12. in 27. tednom nosečnosti, so imeli v starosti šestih tednov 50 % višje tveganje za prenos HIV z matere na otroka. Otroci mater s pomanjkanjem vitamina D, ki so bili v starosti šestih tednov neokuženi, pa so imeli dvakrat višje tveganje za prenos okužbe v obdobju dojenja (57).

Obravnavali so tudi vpliv vitamina D na razvoj alergijskih bolezni, kot so atopija, astma in seneni nahod. V angleški raziskavi niso prikazali vpliva nizkih koncentracij vitamina D v 34. tednu nosečnosti na kasnejši razvoj astme ali senenega nahoda pri otrocih, starih eno, tri in šest let (65). Jones in sodelavci so ugotovili, da je tveganje za razvoj ekcema večje pri otrocih s popkovnično koncentracijo vitamina D, nižjo od 50 nmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imeli koncentracije višje od 75 nmol/l (66). O drugačnih rezultatih so poročali Gale in sodelavci (67). V njihovi raziskavi je bilo tveganje za astmo v starosti devetih let in ekcem v starosti devetih mesecev večje pri otrocih mater, ki so imele v pozni nosečnosti koncentracije vitamina D višje od 75 nmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imele koncentracije nižje od 30 nmol/l (67). Do podobnih rezultatov so prišli tudi finski raziskovalci. Ugotovili so, da nadomeščanje vitamina D v otroštvu poveča tveganje za alergijski rinitis in atopijo kasneje v življenju (68).

ZADOSTNE KONCENTRACIJE VITAMINA D V NOSEČNOSTI

Mnenja glede najugodnejših koncentracij vitamina D v nosečnosti se razlikujejo. Sku-

pina 25 strokovnjakov na področju vitamina D je na podlagi obstoječih dokazov predlagala najugodnejšo koncentracijo 25(OH)D v nosečnosti nad 75 nmol/l. Nad to koncentracijo naj bi bili doseženi ugodni vplivi vitamina D na okostje in drugi izvenskeletni učinki. Predlagani dnevni odmerek vitamina D za doseganje teh koncentracij je 1.500–2.000 mednarodnih enot (IE) (69). Mednarodno endokrinološko združenje je prav tako predlagalo koncentracijo 75 nmol/l kot mejo, nad katero lahko pričakujemo ugodne izvenskeletne učinke vitamina D in ustrezno absorpcijo kalcija (70). Sicer je pomanjkanje vitamina D v nosečnosti v večini raziskav določeno kot koncentracija krožnega 25(OH)D pod 50 nmol/l, koncentracije med 50 in 80 nmol/l pomenijo nezadostno koncentracijo, koncentracije nad 80 nmol/l pa zadostno koncentracijo vitamina D (41). Medicinski inštitut ZDA pa je za ustrezno zdravje kosti in homeostazo kalcija pri odraslih kot primerno navedel koncentracijo 25(OH)D 50 nmol/l ali več (71).

Različne raziskave so razkrile, da imajo v razvitih državah ženske s temnejšo poltjo in iz tistih kultur, ki nosijo več oblačil, največkrat pomanjkanje vitamina D (34). Ameriška raziskava iz leta 2002 je prikazala, da ima koncentracije vitamina D, nižje od 37,5 nmol/l, v ZDA kar 42 % temnopoltih žensk v reproduktivni dobi (72). V drugi ameriški raziskavi so ugotovili hudo pomanjkanje vitamina D s koncentracijo pod 20 nmol/l pri kar 68,3 % temnopoltih nosečnic. Tako nizke koncentracije vitamina D so bile pri belopoltnih nosečnicah prisotne samo v 18,8 % (73). Melanin se je namreč evolucijsko razvil kot zaščita pred UV-žarki pri ljudeh, živečih v ekvatorialnem področju (74). Še vedno pa tudi temno pigmentirana koža prepušča minimalno količino UVB-žarkov, ki pri temnopoltih Afričanih, stalno izpostavljenih močnemu soncu, zadošča za tvorbo primerne količine vitamina D v koži. Temnopolti ljudje, ki so kasneje migrirali na območja večje zemlje -

pisne širine in prevzeli tudi tamkajšnji način oblačenja, pa imajo zato pogostejše pomanjkanje vitamina D (74). Različne raziskave po svetu so poročale o zelo različni pojavnosti hudega pomanjkanja vitamina D v nosečnosti. Koncentracije, nižje od 25 nmol/l, so ugotovili pri 61 % nosečnic na Novi Zelandiji, 80 % v Iranu, 18 % v Veliki Britaniji, 25 % v Združenih arabskih emiratih, 60–84 % med priseljenkami na Nizozemskem in 89,5 % na Japonskem (34, 38), medtem ko so na Danskem poročali o koncentracijah vitamina D 13–24 nmol/l le pri 1,4–4,3 % nosečnic (75).

SMERNICE ZA NADOMEŠČANJE VITAMINA D

Hollis in sodelavci so v svoji randomizirani raziskavi primerjali vpliv nadomeščanja vitamina D v različnih količinah na status vitamina D (41). V raziskavo so vključili nosečnice pod 16. tedni nosečnosti. Vse nosečnice so prejemale dnevno dve tabletki. Osnovni dozi 400 IE vitamina D je bil dodan placebo, doza 1.600 IE ali doza 3.600 IE. Pred dodajanjem so izmerili koncentracijo krožečega vitamina D in vse nosečnice s koncentracijami od 100 nmol/l do 150 nmol/l vključili v skupini, ki sta prejemale 4.000 IE ali 2.000 IE, ženske z začetnimi koncentracijami nad 150 nmol/l pa so bile vključene v skupino, ki je prejemale 400 IE. Koncentracijo 25(OH)D so ponovno izmerili en mesec pred porodom in ob porodu. Najvišji nivo 25(OH)D je bil dosežen v skupini, ki je prejemale 4.000 IE. Povprečna koncentracija vitamina D en mesec pred porodom je bila pri tej skupini 118,5 nmol/l v primerjavi s 105,4 nmol/l pri skupini, ki je prejemale 2.000 IE, in 79,4 nmol/l v skupini, ki je prejemale 400 IE. Zadostno koncentracijo vitamina D ob porodu, ki so jo definirali kot 80 nmol/l ali več, so ugotovili pri 50 % žensk, ki so prejemale 400 IE, 70,8 % tistih, ki so prejemale 2.000 IE, in 82 % nosečnic, ki so prejemale 4.000 IE vitamina D dnevno. Zaključili so, da je nadomeščanje 4.000 IE

najučinkovitejše in z njim varno dosežemo ustrezen status vitamina D pri novorojenčku in materi. Nadomeščanje v takšnih količinah je povezano tudi z največjo produkcijo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (41). Ista raziskovalna skupina je ugotovila, da nadomeščanje vitamina D v odmerku 4.000 IE zniža tveganje za pre-zgodnji porod, preeklampsijo in NSB (76).

Nekatere raziskave nakazujejo, da želeno koncentracijo vsaj 50 nmol/l 25(OH)D kljub nadomeščanju visokih odmerkov vitamina D težko dosežemo v skupinah z visoko pojavnostjo pomanjkanja vitamina D (34). V angleški raziskavi iz leta 2002 je sodelovalo 80 nosečnic iz neevropskih etničnih manjšin, ki so imele pri prvem pregledu v nosečnosti koncentracijo vitamina D nižjo od 20 nmol/l. Pri teh nosečnicah so vitamin D nadomeščali v dozi 800 IE, ki so jo nato v 36. tednu povečali na 1.600 IE, če je bila koncentracija vitamina D še vedno nizka. Kljub nadomeščanju visokih koncentracij vitamina D se je povprečna koncentracija 25(OH)D povečala s 14,4 nmol/l samo na 28,5 nmol/l (77).

Yu in sodelavci so v svoji prospektivni randomizirani raziskavi primerjali različne režime nadomeščanja vitamina D (78). 180 nosečnic različnih rasnih pripadnosti so v 27. tednu nosečnosti naključno razporedili v tri skupine. V prvi nosečnice niso prejemale dodatkov vitamina D, v drugi so prejemale dnevno dozo 800 IE od 27. tedna do poroda, v tretji skupini pa so prejele enkratno dozo 200.000 IE vitamina D. Koncentracijo vitamina D so merili nosečnicam v 27. tednu in ob terminu ter v popkovnični krvi. Srednja koncentracija vitamina D ob terminu je bila 27 nmol/l pri ženskah, ki niso prejemale nadomestkov vitamina D, 34 nmol/l pri ženskah z enkratno dozo in 42 nmol/l pri ženskah z dnevno dozo nadomestkov vitamina D. Podobne statistično značilne razlike med skupinami so ugotovili pri vrednostih vitamina D v popkovnični krvi. Kljub temu pa je zadostno koncentracijo nad 50 nmol/l doseglo le 30 % noseč-

nic, ki so prejemale dnevne nadomestke 800 IE vitamina D (78).

Randomizirana raziskava iz Združenih arabskih emiratov je primerjala nadomeščanje 400 IE, 2.000 IE in 4.000 IE vitamina D (79). Vitamin D so nadomeščali od naključne razvrstitve, med 12. in 16. tednom nosečnosti, do poroda. Koncentracije v materini in popkovnični krvi so bile pomembno višje v skupinah, ki so prejemale 2.000 IE oz. 4.000 IE (34, 79).

Kanadske smernice svetujejo nadomeščanje nosečnicam 2.000 IE vitamina D dnevno ter nadomeščanje dojenčkom 400 IE dnevno v času dojenja, slednje pa zadošča le v primeru, da se novorojenček rodi z normalno koncentracijo vitamina D (80). Ameriške smernice prav tako priporočajo nadomeščanje 400 IE vsem dojenčkom, rojenim z normalno koncentracijo vitamina D (71). Najugodnejše koncentracije vitamina D v serumu matere in otroka (nad 80 nmol/l) pa naj bi bilo mogoče doseči tudi z dnev-

nim nadomeščanjem 4.000 IE vitamina D doječim materam (71). Sicer ameriška priporočila priporočajo dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za nosečnice 600 IE in maksimalni odmerek 4.000 IE. Povprečen potreben odmerek je ocenjen na 400 IE vitamina D dnevno (71).

Tudi po slovenskih smernicah je priporočen dnevni odmerek nadomestkov vitamina D za dojenčke 400 IE (81). Smernic za nadomeščanje vitamina D nosečnicam v Sloveniji še nimamo.

ZAKLJUČEK

Glede na tuje podatke je pomanjkanje vitamina D med nosečnicami po svetu zelo pogosto in bi lahko bilo povezano z različnimi boleznimi v nosečnosti in pri novorojenčku. Pogostnost pomanjkanja vitamina D pri slovenskih nosečnicah je treba še raziskati, na podlagi tega pa bi bilo smiselno pripraviti smernice za nadomeščanje vitamina D v nosečnosti tudi v Sloveniji.

LITERATURA

1. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011; 12 (1): 4–18.
2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 111–48.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81.
4. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13 (1): 3–19.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911–30.
6. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2009; 7 (1): 2–19.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347 (1–2): 80–9.
8. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (2): 888–94.
9. Ritter CS, Haughey BH, Armbrrecht HJ, et al. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃ 1α-hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012; 130 (1–2): 73–80.
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012; 33 (3): 456–92.
11. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523 (1): 73–6.
12. Christakos S, Dhawan P, Porta A, et al. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347 (1–2): 25–9.
13. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116 (8): 2062–72.
14. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporosis Int*. 2005; 16 (1): 109–13.
15. Ritter CS, Armbrrecht HJ, Slatopolsky E, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006; 70 (4): 654–9.
16. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 10: 10–9.
17. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol*. 2005; 18 (1): 5–8.
18. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int*. 2005; 16 (7): 713–6.
19. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (3): 362–71.
20. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84 (1): 18–28.
21. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int*. 2009; 20 (2): 315–22.
22. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75 (4): 611–5.
23. Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012; 109 (3): 359–63.
24. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010; 51 (3–4): 228–33.
25. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart*. 2012; 98 (8): 609–14.
26. Witham MD, Nahir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009; 27 (10): 1948–54.
27. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2011; 29 (4): 636–45.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117 (4): 503–11.

29. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (9): 1502–8.
30. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (17): 1301–10.
31. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011; 364 (15): 1385–7.
32. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009; 15 (5): 438–49.
33. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12 (2): 127–36.
34. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health.* 2013; 5: 333–43.
35. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 202 (5): e421–e429.
36. Bennett SE, McPeake J, McCance DR, et al. Maternal vitamin D status in type 1 diabetic pregnancy: impact on neonatal vitamin D status and association with maternal glycaemic control. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74068.
37. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 520S–528S.
38. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 2012; 4 (3): 208–30.
39. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, et al. The relationship between PTH and 25-hydroxy vitamin D early in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75 (3): 309–14.
40. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004; 11 (5): 263–71.
41. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (10): 2341–57.
42. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem.* 2009; 284 (22): 14838–48.
43. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene. *J Biol Chem.* 2009; 284 (17): 11059–69.
44. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (5): 1060–4.
45. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (4): 1749–57.
46. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (1): 14–9.
47. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 520S–528S.
48. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (11): 5105–9.
49. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9): 3517–22.
50. Poel YH, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012; 23 (5): 465–9.
51. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3 (11): e3753.
52. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD008873.
53. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol.* 2012; 22 (8): 581–6.
54. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr.* 2010; 104 (1): 108–17.
55. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical Endocrinology.* 2009; 70 (3): 372–7.

56. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010; 140 (5): 999–1006.
57. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis.* 2009; 200 (7): 1022–30.
58. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311 (5768): 1770–3.
59. Fabri M, Stenger S, Shin DM, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (104): 104ra102.
60. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009; 139 (6): 1157–61.
61. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 26–34.
62. Camargo CA, Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011; 127 (1): e180–e187.
63. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011; 127 (6): e1513–e1520.
64. Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (3): 389–93.
65. Pike KC, Inskip HM, Robinson S, et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax.* 2012; 67 (11): 950–6.
66. Jones AP, Palmer D, Zhang G, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics.* 2012; 130 (5): e1128–e1135.
67. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62 (1): 68–77.
68. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1037: 84–95.
69. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010; 9 (11): 709–15.
70. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
71. Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26 (7): 633–8.
72. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988–94. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (1): 187–92.
73. Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, et al. Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun-Rich Environment at Latitude 32 °N. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010: 917428.
74. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (1): 51–108.
75. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med.* 2011; 40 (1): 57–61.
76. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92 (2): 128–139.
77. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – an interventional study. *BJOG.* 2002; 109 (8): 905–8.
78. Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70 (5): 685–90.
79. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, et al. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (6): 2337–46.
80. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health.* 2007; 12 (7): 583–98.
81. Bratanič B, Fidler Mis N, Hlastan Ribič C, et al. Smernice zdravega prehranjevanja za dojenčke. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2010.