

Pregledni članek / Review article

## VLOGA VITAMINA D: OD PLODA DO DOJENČKA

### THE ROLE OF VITAMIN D: FROM THE FOETUS TO INFANCY

J. Peček<sup>1</sup>, A. Soltirovska Šalamon<sup>2</sup>*(1) Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Klinični oddelek za Neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

#### IZVLEČEK

Vlogo vitamina D pri vzdrževanju homeostaze kalcija in vpliv kalcija na zdravje kosti poznamo že dolgo. Glede na nove ugotovitve v zadnjem desetletju lahko pomanjkanje vitamina D prispeva k tveganju za razvoj širokega spektra kroničnih bolezni. Vitamin D namreč ugodno biološko učinkuje preko številnih genomskih, negenomskih in endokrinih mehanizmov ter tako prispeva k izboljšanju zdravja. Nekateri izmed njih so posebej pomembni v času nosečnosti. Podatki raziskav na živalih in ljudeh kažejo, da je pomanjkanje vitamina D med nosečnostjo pomemben dejavnik tveganja za zdravje matere, ploda in otroka ter se v obdobju novorojenčka odraža predvsem na zdravju kosti, telesni rasti in imunskem odzivu.

**Ključne besede: vitamin D, pomanjkanje, izid, nosečnost, novorojenček.**

#### ABSTRACT

Over the past decade, new evidence has shown that vitamin D deficiency may contribute to the risk of developing a wide range of common chronic diseases that are different from the classic action of vitamin D on calcium and bone homeostasis. Vitamin D can produce a wide array of favourable biological effects via genomic, non-genomic and endocrine mechanisms, thus contributing to the improvement in overall health. Some of these effects may be especially important during pregnancy. Data from animal and human studies implicate maternal vitamin D deficiency as a significant risk factor for several adverse outcomes affecting maternal, foetal and child health. In the newborn period, these comprise bone health, growth and the immune response.

**Key words: vitamin D, deficiency, outcome, pregnancy, newborn.**

## UVOD

Od spočetja naprej se otrok razvija pod vplivom niza bioloških dogodkov, ki omogočajo zorenje tkiv, rast in prilagajanje. Ta večfaktorski proces je prepletanje genetskih, okoljskih in prehranskih dejavnikov, med katere uvrščamo tudi vitamin D (VD). Biološko ozadje različnih vplivov na proces razvoja je bilo v zadnjih nekaj letih predmet številnih raziskav na živalih. Dokazali so, da je v določenem časovnem okviru znotrajmaterničnega razvoja, t. i. oknu ranljivosti, razvoj ploda dovzeten za spreminjajoče se okolje, ki omogoča fenotipsko raznolikost (1, 2). V tem času lahko določeni parametri, povezani z materjo (npr. pomanjkanje VD), vplivajo na zgradbo telesa, kostno maso in fiziologijo otroka (2, 3). Že dolgo vemo, da je pomanjkanje VD pri otroku povezano z različnimi boleznimi. V zadnjem desetletju raziskovalci status VD pri nosečnicah povezujejo tudi z izidom nosečnosti, zdravjem ploda in novorojenčka ter z zdravjem potomstva v otroškem in odraslem obdobju (3). Klasično delovanje VD pri vzdrževanju homeostaze kalcija in njegov vpliv na zdravje kosti sta že dolgo znana. Novejša spoznanja kažejo, da ima VD vlogo tudi v procesu imunomodulacije, celične proliferacije in diferenciacije ter v številnih drugih fizioloških funkcijah v različnih tkivih in organih, vključno z možgani, trebušno slinavko, ledvicami, posteljico in srcem (4).

Pomanjkanje VD med nosečnostjo je v mnogih predelih sveta zelo razširjeno, obstaja pa tudi povezanost med nizkim statusom VD in verjetnostjo neželenih izidov. Skrb za zadostno raven VD med nosečnostjo bi morala biti v splošnem zdravstvenem interesu. Kljub poročanju o veliki razširjenosti pomanjkanja VD in morebitnih posledicah njegovega pomanjkanja so si merila za določitev optimalne ravni VD v telesu in s tem tudi količina vnosa VD, potrebna za vzdrževanje ustrezne ravni, še vedno nasprotujoča (5).

V prispevku predstavljamo podatke iz strokovne literature ter razpravljamo o vlogi VD med noseč-

nostjo ter vplivu pomanjkanja VD pri materi na zdravje kosti in celotnega organizma (t. i. neskeletno zdravje) pri njihovih potomcih.

## FIZIOLOGIJA VITAMINA D

VD (kalciferol) je skupina v maščobah topnih sekosteroidov z najpomembnejšima predstavnikoma VD2 (ergokalciferol) in VD3 (holekalciferol). VD2 in VD3 lahko zaužijemo s hrano, VD3 pa nastaja tudi v koži iz 7-dehidroholesterolu pod vplivom svetlobe (ultravijolično valovanje v območju UVB). Glavni prehranski vir VD so živila živalskega izvora, predvsem mastne ribe (npr. losos, skuše in tuna), ter nekatera živila, umetno obogatena z VD. Zadostne količine VD v koži nastanejo pri zmerni izpostavljenosti soncu (dvakrat tedenska 5- do 30-minutna izpostavljenost obraza, rok in nog sončni svetlobi), vendar strokovnjaki namernega izpostavljanja soncu zaradi vzdrževanja normalne ravni VD ne svetujejo. Krema z zaščitnim faktorjem, pokrivala in temna polt močno zmanjšajo sposobnost kože za sintezo VD, na manjšo izpostavljenost žarkom UVB pa vpliva tudi večja onesnaženost zraka (6, 7).

VD, ki ga zaužijemo s hrano oz. ki nastane v koži, je biološko neaktiven. Za njegovo aktiviranje je najprej potrebna hidroksilacija v jetrih, kjer iz VD preko delovanja mikrosomskega encima VD 25-hidroksilaza nastane prohormon 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) ali kalcidiol. V ledvicah nato iz 25(OH)D preko delovanja encima 25-hidroksivitamin D 1-alfa-hidroksilaza nastane 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ali kalcitriol, biološko aktivna oblika VD. Delovanje encima 25-hidroksivitamin D 1-alfa-hidroksilaza povečujejo paratiroidni hormon ter nizke vrednosti kalcija in fosfata, zavira pa jih fibroblastni rastni dejavnik. Biološko aktiven kalcitriol se nato po telesu prenaša vezan na VD-vezavno beljakovino ter deluje preko vezave na jedrne receptorje v celicah večine tkiv in organov v telesu (5, 8).

Klasična vloga VD je uravnavanje homeostaze kalcija in fosfata. VD zvišuje raven serumskega kalcija in fosfata tako, da poveča njuno absorpcijo v črevesu in mobilizira zaloge kalcija v kosteh preko zviševanja števila osteoklastov. VD preko ohranjanja ravni kalcija in fosfata spodbuja osteoidno mineralizacijo kosti, je ključen za remodeliranje kosti in tudi omogoča primerno delovanje paratiroidnega hormona (4, 5).

Receptorje za aktivno obliko VD vsebujejo številna telesna tkiva, med drugim posteljica, prostata, dojka, debelo črevo, pljuča, kosti, obščitnice, trebušna slinavka, imunski sistem in žilna stena. Številna izmed njih vsebujejo tudi encim za pretvorbo 25(OH)D v 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Lokalno nastala aktivna oblika VD kot avtokrini in parakrini dejavnik vpliva na proliferacijo, diferenciacijo in apoptozo celic, inhibira angiogenezo in ima vlogo v imunomodulaciji. Neklasična oz. zunajskeletna vloga VD je zmanjševanje proliferacije rakavih celic, vpliv na delovanje imunskega sistema, srčno-žilni sistem in krvni tlak ter vpliv na izločanje hormonov, vključno s spodbujanjem izločanja inzulina (4, 5, 8).

## DOLOČANJE RAVNI VITAMINA D V TELESU

Najpomembnejši kazalnik ravni VD v telesu je vrednost 25(OH)D v serumu. 25(OH)D je namreč stabilen metabolit serumskega VD z dolgo razpolovno dobo (3 tedne), medtem ko ima 1,25(OH)<sub>2</sub>D razpolovno dobo zgolj nekaj ur in zato za diagnosticiranje pomanjkanja VD ni uporaben kazalnik (7).

Pri razvoju klasifikacije stopenj statusa VD pri odraslih so bili sprva v pomoč predvsem izsledki raziskav, v katerih so ocenjevali povezanost med ravni VD ter izgradnjo in razgradnjo kosti. Danes velja, da je optimalna raven VD koncentracija 25(OH)D, ki je potrebna za doseganje ne le dobrega zdravja kosti, ampak tudi zdravja celotnega orga-

nizma. Tako je endokrinološka zveza (angl. *Endocrine Society*) kot optimalno koncentracijo VD pri odraslih in otrocih opredelila vrednosti 25(OH)D 75–125 nmol/l (30–50 ng/ml), kot suboptimalne koncentracije 50–75 nmol/l (20–30 ng/ml), kot pomanjkanje VD pa vrednosti 25(OH)D < 50 nmol/l (< 20 ng/ml), kar velja tudi v obdobju nosečnosti in med dojenjem (7).

Obstaja tudi povezava med nizkimi koncentracijami VD in debelostjo oz. višjim indeksom telesne mase (ITM), ki jo lahko pojasnimo z več vzročnimi mehanizmi. VD je topen v maščobah in se shranjuje v telesnem maščevju, kjer je manj biološko razpoložljiv, zato je koncentracija VD v serumu pri čezmerno prehranjenih lahko znižana. Obstajajo tudi dokazi o spremenjeni presnovi VD pri prekomerni prehranjenosti, po drugi strani pa lahko nižjo raven VD pri čezmerno prehranjenih pojasnimo tudi z enostavno volumsko razredčitvijo VD v maščevju. Pomen nizkih ravni VD za zdravje prekomerno prehranjenih posameznikov zato še ni jasno opredeljen (9).

## RAZŠIRJENOST POMANJKANJA VITAMINA D

Razširjenost (prevalenca) pomanjkanja VD se povečuje, predvsem na račun čedalje večje ozaveščenosti o nevarnosti izpostavljanja neposredni sončni svetlobi, večje onesnaženosti zraka, modernega življenjskega sloga (neuravnotežena in enostranska prehrana, sedeč način življenja, zadrževanje pretežno v zaprtih prostorih) in bolezni malabsorpcije (npr. cistična fibroza in kronične vnetne črevesne bolezni) (4, 7). Dokazov o smiselnosti presejanja celotne populacije na stanje VD zaenkrat še ni. Glede na trenutna priporočila naj bi raven 25(OH)D določali pri osebah z dejavniki tveganja, kot so rahitis, osteomalacija, osteopenija ali osteoporozna, kronične ledvične in jetrne bolezni, malabsorpcija in debelost, zdravljenje z protiepileptičnimi zdra-

vili, antiretrovirusnimi zdravili ali glukokortikoidi, pri nosečnicah in doječih materah, pri osebah, ki se malo izpostavljajo soncu, in pri temnopoltih (7).

Razširjenost pomanjkanja VD med nosečnostjo je 18–84 % in je odvisna od zemljepisne širine, letnega časa, izpostavljenosti soncu, pigmentiranosti kože in vnosa VD (7, 10). V slovenski raziskavi smo pomanjkanje in nezadostno raven VD odkrili pri 14 in 41% nosečnic, optimalno raven VD pa pri manj kot polovici (11).

Nacionalni podatki o pomanjkanju VD pri otrocih tudi v nekaterih najbolj razvitih državah še niso znani (12). Ocenjujejo, da vnos VD pri kar 80 % mladih ni zadosten. V nedavni nacionalni reprezentativni raziskavi o prehranskih navadah slovenskih mladostnikov ugotavljajo dnevni vnos VD samo 4 µg (160 IE), medtem ko je priporočen vnos 20 µg (800 IE) VD dnevno (13).

## **POSLEDICE POMANJKANJA VITAMINA D MED NOSEČNOSTJO – ZAPLETI MED NOSEČNOSTJO IN NEUGODNI IZIDI NOSEČNOSTI**

V zadnjih letih so opravili veliko raziskav, v katerih so ugotavljali morebitne posledice pomanjkanja VD pri materi v času nosečnosti. Predlagali so številne mehanizme, preko katerih VD v nosečnosti morda vpliva na zdravje matere in potek nosečnosti, na zdravje ploda in novorojenčka ter tudi na dolgoročno zdravje otroka v otroštvu in mladostništvu ter kasneje v življenju. Raziskovali so predvsem vpliv VD na delovanje posteljice. Celice posteljice namreč vsebujejo receptorje in encim za pretvorbo VD iz neaktivne v aktivno obliko, hkrati pa imata nepravilna zgradba in delovanje posteljice pomembno vlogo v patogenezi nekaterih zapletov nosečnosti, kot so znotrajmaternični zastoj rasti, preeklampsija ali smrt ploda v maternici (14). VD lahko izboljša delovanje imunskega sistema v znotrajmaterničnem

okolju, uravnava pa tudi sintezo in izločanje hormonov, kot sta humani horionski gonadotropin (hCG) in prolaktin (15). Pokazali so tudi, da VD olajša transport hranilnih snovi preko posteljice (16).

## **Preeklampsija**

Eden zapletov, ki jih najbolj tesno povezujejo s pomanjkanjem VD med nosečnostjo, je preeklampsija. Novorojenčki mater s preeklampsijo imajo večje tveganje nedonošenosti in so pogosteje majhni za nosečnostno starost. V številnih opazovalnih raziskavah so ugotovili, da je tveganje preeklampsije pri nosečnicah z nizko ravnijo VD bistveno večje (17, 18) in bi ga z nadomeščanjem VD lahko pomembno zmanjšali (19). Baker in sodelavci so v raziskavi ugotovili, da so imele nosečnice, pri katerih se je kasneje razvila huda preeklampsija, v zgodnji nosečnosti pomembno nižjo raven VD kot zdrave nosečnice, pri katerih je nosečnost potekala brez zapletov in so rodile ob roku (17). Bodnar in sodelavci ob tem ugotavljajo tudi nižje koncentracije VD pri nosečnicah s preeklampsijo v času poroda in zato tudi nižje koncentracije VD v popkovni krvi novorojenčkov. Pri novorojenčkih mater s preeklampsijo naj bi bilo tveganje pomanjkanja VD tako bistveno večje (18).

Mehanizmov, preko katerih pomanjkanje VD lahko vpliva na nepravilen razvoj posteljice, ki je ena izmed osnovnih sprememb pri preeklampsiji, je več. Zlasti pomemben je vpliv VD na imunski in vnetni odziv. VD uravnava tudi prepis in delovanje genov, ki so povezani z normalno invazijo, ugnezdenjem in angiogenezo posteljice, ter vpliva na aktivnost celic imunskega sistema, ki so preko vzpostavitve imunske tolerance ključne za uspešno ugnezdenje posteljice (20). S pomanjkanjem VD je povezana tudi višja raven vnetnih citokinov v trofoblastu, ki imajo osrednjo vlogo pri razvoju preeklampsije (21). Preko neposrednega učinka na prepis gena za ledvični žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF) morda VD vpliva tudi na pojav proteinurije (22).

### **Nosečnostna sladkorna bolezen (gestacijski diabetes)**

Znana je tudi povezava med ravnijo VD in tveganjem za hiperglikemijo in nosečnostno sladkorno bolezen. Pri nosečnicah z nosečnostno sladkorno boleznijo so ugotovili pomembno obratno sorazmerje med ravnijo glikoziliranega hemoglobina (HbA1c) in ravnijo VD ter med vrednostmi glukoze na tešče in ravnijo VD (23). VD namreč preko uravnavanja vrednosti serumskega kalcija vpliva na nastajanje in izločanje inzulina iz trebušne slinavke ter posledično na homeostazo glukoze. Hkrati izboljšuje delovanje celic beta trebušne slinavke in jih varuje pred delovanjem različnih celic imunskega sistema ter znižuje raven vnetnih citokinov. Povečuje tudi občutljivost tarčnih celic na inzulin, npr. v maščevju, jetrih in skeletnih mišicah (23, 24). V metaanalizi so Aghajafari in sodelavci potrdili, da je nosečnostna sladkorna bolezen povezana z nezadostno ravnijo VD. Verjetnost nosečnostne sladkorne bolezni je bila ob nezadostnih vrednostih VD kar 1,5-krat večja kot pri kontrolni skupini z normalno ravnijo VD. Potrdili so tudi obratno povezavo: nosečnice z nosečnostno sladkorno boleznijo so imele pomembno nižje vrednosti VD kot nosečnice v kontrolni skupini (v povprečju 7,4 nmol/l manj) (25).

### **Prezgodnji porod**

S protivnetnim delovanjem bi VD lahko vplival tudi na preprečevanje okužb in na zmanjšanje števila prezgodnjih porodov, ki jih pogosto povzročijo prav okužbe in so med najpomembnejšimi vzroki zbolewnosti in umrljivosti novorojenčkov. Natančne vloge VD v patogenezi prezgodnjega poroda sicer še niso opredelili, izsledki številnih opazovalnih in intervencijskih raziskav pa kažejo nasprotujoče si rezultate, kar je posledica številnih dodatnih motočih dejavnikov. Izsledki prospektivne kohortne raziskave na primer nakazujejo, da raven VD v prvem ali tretjem trimesečju nosečnosti ni povezana z verjetnostjo prezgodnjega poroda (14). Tudi v retrospektivni raziskavi s kontrolnimi spremenljiv-

kami niso ugotovili pomembnih razlik v ravni VD v času poroda pri ženskah, ki so rodile ob roku in pred rokom (26). V nasprotju s tem pa so v nedavni metaanalizi randomiziranih kliničnih in opazovalnih raziskav ugotovili, da je bilo pomanjkanje VD pri materi ( $VD < 50$  nmol/l) povezano z večjim tveganjem prezgodnjega poroda, medtem ko se je ob nadomeščanju VD med nosečnostjo tveganje prezgodnjega poroda pomembno zmanjšalo (27). V nekaterih raziskavah so odkrili tudi povezanost ravni VD in spontanega splava, saj je bila nižja raven VD v zgodnji nosečnosti povezana z večjo verjetnostjo spontanega splava (14).

### **Porod s carskim rezom**

Poročajo tudi o večjem deležu porodov s carskim rezom pri nosečnicah s pomanjkanjem VD, kar lahko pojasnimo z vplivom VD na moč proksimalnih mišičnih skupin, delno neposredno preko receptorja za VD v skeletnih mišicah, delno posredno preko ohranjanja homeostaze kalcija, ki vpliva na delovanje gladkih mišic. Ugotovili so, da je z verjetnostjo carskega reza povezana raven VD tako v zgodnji nosečnosti kot tudi ob koncu nosečnosti. V eni prospektivnih raziskav so namreč ugotovili, da je pomanjkanje VD v zgodnji nosečnosti povezano z dvakrat večjim tveganjem poroda s carskim rezom zaradi zastoja poroda (28), medtem ko so v drugi raziskavi pri ženskah, ki so rodile s primarnim carskim rezom, v 72 urah po porodu izmerili nižje koncentracije VD kot pri ženskah, ki so rodile vaginalno. Tveganje carskega reza je bilo ob pomanjkanju VD ( $VD < 37,5$  nmol/l) štirikrat večje (29).

Kljub številnim raziskavam, ki poročajo o statistično pomembnih povezavah med ravnijo VD v nosečnosti ter različnimi maternalnimi in fetalnimi izidi, pa v drugih raziskavah vpliva ravni VD na izid nosečnosti niso potrdili. Presečna raziskava, ki so jo opravili Fernandez-Alonso in sodelavci (30), je pokazala, da v skupini 466 nosečnic pogostost preklampsije, nosečnostne sladkorne bolezni, inducirane poroda, poroda s carskim rezom, prezgodnjega

poroda, nizke ocene po Apgarjevi in rojstva novorojenčkov, lahkkih za nosečnostno starost, ni bila pomembno različna glede na raven VD v 1. trimesečju (30).

## VPLIV POMANJKANJA VITAMINA D MED NOSEČNOSTJO NA ZDRAVJE PLODA IN NOVOROJENČKA

Medtem ko fiziološko aktivni metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D ne prečka posteljice, je raven 25(OH)D v popkovni krvi pozitivno soodvisna od ravni 25(OH)D pri materi (vrednost v popkovni krvi je 60–89 % maternalne vrednosti) (1). Zato je ohranjanje optimalne ravni VD pri materi med nosečnostjo ključno za preprečevanje pomanjkanja VD v fetalnem, neonatalnem in zgodnjem otroškem obdobju (3, 31).

### Hipokalcemija

Hipovitaminoza D pri materi lahko poveča tveganje hipokalcemije pri novorojenčku (3, 12) in njenega najbolj resnega zapleta – konvulzij. Hipokalcemija v obdobju novorojenčka ima sicer številne vzroke; s pomanjkanjem VD je povezana zlasti t. i. pozna hipokalcemija (angl. *late-onset neonatal hypocalcemia*), ki se pojavi 5–10 dni po rojstvu (31). Izsledki nekaterih raziskav kažejo, da višje ravni VD (> 62 nmol/l oz. 25 ng/ml) novorojenčka ne varujejo pred hipokalcemijo (31) in da tveganje hipokalcemije pri novorojenčku lahko zmanjšamo z nadomeščanjem VD pri materi med nosečnostjo. Delvin in sodelavci so namreč že pred več kot 30 leti na osnovi rezultatov raziskave pokazali, da vsakodnevni odmerek 1000 IU VD v tretjem trimesečju nosečnosti vpliva na homeostazo kalcija v novorojenčkovem obdobju. Pri starosti 4 dni je bila raven kalcija v krvi pomembno višja pri novorojenčkih mater, ki so prejemale dodatek VD (32).

### Mineralizacija in morfologija kosti

Ugotovili so tudi, da pomanjkanje VD pri materi med nosečnostjo morda vpliva na mineralizaci-

jo in morfologijo kosti pri plodu in novorojenčku (3). Weiler in sodelavci so pri novorojenčkih s pomanjkanjem VD (vrednosti < 27,5 nmol/l) ugotovili nižjo kostno maso (angl. *whole-body bone mineral content*, BMC) (33). O podobnih rezultatih poroča Viljakainen s sodelavci, ki je kostno maso povezal s pomanjkanjem VD pri materi: pri novorojenčkih mater s koncentracijo VD < 43 nmol/l je kostna masa golenice manjša kot pri novorojenčkih mater s povprečno koncentracijo VD < 43 nmol/l (34). V raziskavah poročajo tudi o povezanosti pomanjkanja VD pri materi med nosečnostjo s kostno gostoto kasneje v otroškem obdobju (35, 36). V prospektivni kohortni raziskavi, v katero je bilo vključenih skoraj 70.000 otrok, so Sayers in sodelavci ugotovili, da je izpostavljenost matere sončni svetlobi UVB v 3. trimesečju nosečnosti povezana z otrokovo kostno maso pri starosti 9,9 leta, kar kaže, da je VD vključen v razvoj okostja pri otrocih (36). Mehanizmi, ki so vzrok dolgoročnega učinka znotrajmaterničnega okolja, še niso povsem pojasnjeni, vključujejo pa t. i. fetalno programiranje endokrinega sistema, ki vpliva na presnovo okostja. Morda pomanjkanje VD med nosečnostjo moti transport kalcija preko posteljice in tako zmanjša kopičenje mineralov v kosteh pri plodu, kar kasneje vpliva na otrokov razvoj (3, 35).

### Porodne mere

Povezanost med porodno telesno težo novorojenčka in ravniyo ali vnosom VD pri materi ostaja nejasna, patofiziološka osnova pa je predvsem vpliv VD na delovanje posteljice. Pomanjkanje VD v nekaterih raziskavah povezujejo z večjo verjetnostjo nizke porodne teže pri novorojenčku (14, 37, 38), izsledki drugih raziskav pa kažejo, da so bili novorojenčki s pomanjkanjem VD v povprečju celo težji in daljši od novorojenčkov z zadostno ravniyo VD (33). V vseh raziskavah tudi niso potrdili manjšega tveganja nizke porodne teže ob nadomeščanju VD oz. ob višjih ravneh VD pri materi (25, 30, 39).

Bärebring in sodelavci so preučili povezanost med ravniyo VD v zgodnji in pozni nosečnosti ter spre-

membami v statusu VD med nosečnostjo z verjetnostjo rojstva novorojenčka, majhnega za nosečnostno starost (angl. *small for gestational age*, SGA), in z nizko porodno težo (angl. *low birth weight*, LBW). V prospektivno kohortno raziskavo so vključili 2052 nosečnic, pri katerih so raven VD določili v prvem trimesečju in v tretjem trimesečju nosečnosti. Višja raven VD v 3. trimesečju ( $\geq 100$  nmol/l v primerjavi z  $< 30$  nmol/l) je bila povezana z manjšo verjetnostjo rojstva novorojenčka, majhnega za nosečnostno starost, ali novorojenčka z nizko porodno težo. Raven VD v 1. trimesečju z verjetnostjo rojstva novorojenčka, majhnega za nosečnostno starost, ali novorojenčka z nizko porodno težo ni bila povezana. Ugotovili so tudi, da je bilo s tveganjem za rojstvo novorojenčka, majhnega za nosečnostno starost, ali novorojenčka z nizko porodno težo povezano spreminjanje ravni VD med nosečnostjo. Na porodne telesne mere torej ni vplivala samo enkratno izmerjena raven VD, ampak tudi spreminjanje (dinamika) ravni VD med nosečnostjo (14).

Ker so neonatalni izidi, kot je rojstvo novorojenčka, majhnega za nosečnostno starost, povezani s preeklampsijo, rezultati sovpadajo z izsledki raziskav, ki potrjujejo večje tveganje preeklampsije ob pomanjkanju VD. Ker so rezultati Bärebringa in sodelavcev tudi po izključitvi primerov preeklampsije iz analize ostali nespremenjeni, se zdi, da preeklampsija ni edini dejavnik, ki prispeva k povezavi med ravni VD in porodnimi telesnimi merami (14).

### Okužbe in alergijske bolezni

Ugotovili so tudi povezavo med ravni VD v popkovnični krvi ter tveganjem okužb in alergijskih bolezni v zgodnjem otroštvu. Nizke vrednosti VD v popkovnični krvi so povezali s pojavom ekcema in atopijskega dermatitisa ter astme, saj naj bi bil VD v patogenezo morda vključen preko vpliva na delovanje imunskega sistema (40, 41). VD namreč preko receptorjev na celicah imunskega sistema sodeluje v procesih pridobljene in prirojene imunosti (8). V nekaterih poročilih omenjajo tudi zaščitno vlogo

zadostnega vnosa VD v času nosečnosti, ki naj bi zmanjšala tveganje astme in alergijskega rinitisa pri otrocih v starosti 5 let (42). Rezultati raziskav sicer niso skladni, saj dokazov za zaščitni vpliv izpostavljenosti VD v maternici na razvoj imunskega sistema še ni dovolj (43). V nekaterih izmed raziskav niso pokazali nikakršne povezave med ravni VD v popkovnični krvi in tveganjem nastanka astme ali atopije (44).

Preučevali so tudi povezavo med ravni VD in akutnim bronhiolitisom ter v nekaterih raziskavah pokazali, da je razširjenost hipovitaminoze D pri dojenčkih z bronhiolitisom pomembno večja kot pri zdravih dojenčkih ter da resnost akutnega bronholitisa z zmanjšanjem koncentracije serumskega VD narašča (45), medtem ko glede na rezultate drugih raziskav raven VD med prebolevanjem bronholitisa ni povezana z resnostjo bolezni (46).

### ZAKLJUČEK

Zavedanje odločilnega pomena zadostnega vnosa VD in vzdrževanja primerne ravni VD za doseganje optimalnega otrokovega zdravja je vse večje. Čedalje bolj je tudi jasno, da na zdravje otroka vplivajo že vrednosti VD pri materi v času nosečnosti. Poleg tradicionalne vloge VD, ki je povezana z ohranjanjem homeostaze kalcija in zdravjem kosti, najnovejše ugotovitve potrjujejo, da imajo vrednosti VD pri materi pomembno vlogo pri zagotavljanju ustreznega poteka nosečnosti, razvoja ploda in optimalnih vrednosti VD pri otroku ter da nato preko številnih fizioloških in patofizioloških procesov tudi dolgoročno vplivajo na zdravje otrokovega organizma. Večina novih spoznanj o pomenu VD temelji na izsledkih opazovalnih raziskav, ki bi jih morali potrditi z dobro načrtovanimi, randomiziranimi in s placebom kontroliranimi raziskavami. Čeprav je etiologija različnih maternalnih in fetalnih izidov na eni strani ter bolezni v otroštvu in odraslosti na drugi strani kompleksna in večfaktorska, je pomanjkanje VD eden spremenljivih dejavnikov tveganja,

na katerega vplivamo najlažje. Skrb za ohranjanje zadostne ravni VD bi se morala utrditi kot sestavni del zdravstvenega varstva v času nosečnosti.

## LITERATURA

- Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 520s–8s.
- Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1740s–7s.
- Karras SN, Anagnostis P, Bili E, Naughton D, Petroczi A, Papadopoulou F et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era. *Osteoporos Int* 2014; 25: 795–805.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062–72.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 125–35.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398–417.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26–34.
- Vanlint S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients* 2013; 5(3): 949–56.
- Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208–30.
- Soltirovska Salamon A, Benedik E, Bratanic B, Velkavrh M, Rogelj I, Fidler Mis N et al. Vitamin D status and its determinants in healthy Slovenian pregnant women. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 96–103.
- Ariganjoye R. Pediatric hypovitaminosis D: molecular perspectives and clinical implications. *Glob Pediatr Health*. 2017; 4. Dosegljivo na: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2333794X16685504>.
- Fidler Mis N, Kobe H, Stimec M. Dietary intake of macro- and micronutrients in Slovenian adolescents: comparison with reference values. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 305–13.
- Bärebring L, Bullarbo M, Glantz A, Hulthén L, Ellis J, Jagner Å, et al. Trajectory of vitamin D status during pregnancy in relation to neonatal birth size and fetal survival: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 51.
- Ji JL, Muyayalo KP, Zhang YH, Hu XH, Liao AH. Immunological function of vitamin D during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78: e12716.
- Cleal JK, Day PE, Simner CL, Barton SJ, Mahon PA, Inskip HM et al. Placental amino acid transport may be regulated by maternal vitamin D and vitamin D-binding protein: results from the Southampton Women's Survey. *Br J Nutr* 2015; 113: 1903–10.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr., Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5105–9.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal Vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20: 720–6.



20. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 263–71.
21. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D, Hernandez G, Avila E, Halhali A et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol* 2009; 81: 17–24.
22. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006; 69: 1377–84.
23. Lithy AE, Abdella RM, El-Faissal YM, Sayed AM, Samie RMA. The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels: an observational cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 362.
24. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2015; 6: 1057–64.
25. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
26. Thota C, Menon R, Fortunato SJ, Brou L, Lee JE, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D deficiency is associated with preterm birth in African American and Caucasian women. *Reprod Sci* 2014; 21: 244–50.
27. Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 247–56.
28. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients* 2012; 4: 319–30.
29. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 940–5.
30. Fernandez-Alonso AM, Dionis-Sanchez EC, Chedraui P, Gonzalez-Salmeron MD, Perez-Lopez FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D(3) status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116: 6–9.
31. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics* 2012; 129: e1461–7.
32. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986; 109: 328–34.
33. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005; 172: 757–61.
34. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1749–57.
35. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36–43.
36. Sayers A, Tobias JH. Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 765–71.
37. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 14–50.
38. Khalessi N, Kalani M, Araghi M, Farahani Z. The relationship between maternal vitamin D deficiency and low birth weight neonates. *J Family Reprod Health* 2015; 9: 113–7.
39. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Desh-

- pande A et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103: 1278-88.e4.
40. Palmer DJ, Sullivan TR, Skeaff CM, Smithers LG, Makrides M. Higher cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations reduce the risk of early childhood eczema: in children with a family history of allergic disease. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 28.
  41. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Annesi-Maesano I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 147-53.
  42. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875-82.
  43. Fried DA, Rhyu J, Odato K, Blunt H, Karagas MR, Gilbert-Diamond D. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: a systematic review. *Nutr Rev* 2016; 74: 387-410.
  44. Visness CM, Sandel MT, O'Connor G, Gern JE, Jaffee KF, Wood RA et al. Cord blood vitamin D concentrations are unrelated to atopy and wheeze in two diverse birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1108-10.
  45. Moreno-Solis G, Fernandez-Gutierrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gaspar R, Gomez-Chaparro Moreno JL, Perez-Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 365-72.
  46. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H et al. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4: 182-8.

**Kontaktna oseba/Contact person:**

asist. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med.  
Klinični oddelek za neonatologijo  
Pediatrična klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva ulica 20  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**Prispelo/Received: 10. 6. 2018****Sprejeto/Accepted: 30. 10. 2018**