

ویتامین D و بارداری

دکتر الهه زارعان،* دکتر اشرف السادات جمال**

چکیده :

زمینه و هدف: ویتامین D در بدن انسان اثرات کلاسیک بر روی هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان دارد. اخیراً اثرات غیر کلاسیک از این ویتامین شامل اثرات قلبی عروقی، فعالیت ضد سرطانی و واکنش‌های ایمنی گزارش شده است. ویتامین D اثرات چند جانبه ای بر روی بارداری دارد. یک اثر اساسی ویتامین D طی مراحل اولیه تکامل جنین اثر ضد التهابی آن می‌باشد. این ویتامین تنظیم کننده انتقال کلسیم از جفت بوده و فعالیت‌های ایمنی نیز در جفت به عهده دارد. این اثر مربوط به توانایی ویتامین D در افزایش پاسخ ایمنی ذاتی به خصوص فعالیت ضد میکروبی می‌باشد. با توجه به فعالیت‌های ویتامین D، سطح ناکافی این ویتامین احتمالاً می‌تواند باعث واژینوز باکتریال، زایمان زودرس و پره‌اکلامپسی شود و از طرفی در جنین و کودک منجر به SGA، کاهش توده استخوانی، آسم و بیماری‌های اتوایمیون گردد.

واژه های کلیدی: ویتامین D، بارداری، فعالیت ایمنی.

زمینه و هدف

در پایان سال ۲۰۰۷، مجله Time مقاله "فواید ویتامین D" را به عنوان یکی از بهترین ده مقاله سال عنوان کرد و از آن زمان توجه خاصی به تحقیق در مورد ویتامین D آغاز شد.^۱

گرچه ویتامین D ساب اپتیمال یکی از مشکلات جامعه قرن ۲۱ است ولیکن برخی از افراد در ریسک بیش تری برای کاهش این ویتامین می‌باشند. آشکارترین نمونه خانم‌های باردار هستند و هدف این review article توصیف این مشکل با دقت بیشتر و تأکید خاص بر مسائل فیزیولوژیک و بالینی می‌باشد. تا چندسال اخیر میزان ویتامین D کافی در یک فرد توسط وجود یا عدم وجود بیماری‌های ریکتز و (استئومالاشیا در بزرگسالی) بیان می‌شد. بر اساس این تعریف سطح سرمی ویتامین D در گردش (25OHD) کم‌تر از 20 ng/ml (20 nM) کمبود ویتامین D و غلظت بالاتر از این میزان نرمال در نظر گرفته می‌شد. مطالعات اخیر ارتباط بین PTH و جذب روده‌ای Ca^{2+} را در سطح سرمی 30 ng/ml (75 nM) پیدا کردند، در نتیجه وضعیت Vit D اپتیمال در سطح بالاتر از آن چه قبلاً گفته می‌شد حاصل می‌گردد. این میزان اپتیمال 30 ng/ml است و ترم جدیدی به نام (vit-D insufficiency) به وجود آمد با میزان سرمی 25OHD زیر

در مقابل ترم "ریکتز" با سطح 25OHD زیر 20 nM . علاوه بر فعالیت کلاسیک ویتامین D بر روی هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان، اثرات غیرکلاسیکی شامل فعالیت ضد سرطانی^۲ و اثرات قلبی عروقی^۳ نیز از ویتامین D گزارش شده، اما گزارشات واضح ارتباط بین ویتامین D و سیستم ایمنی را متذکر شده‌اند.^۵

ویتامین D و تنظیم هموستاز مینرال طی بارداری

به نظر می‌رسد ویتامین D اثرات چندجانبه‌ای بر روی بارداری داشته باشد که فراسوی فعالیت‌های مشخص هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوان است.

در بزرگسالی بدن، بدون وجود شکل فعال $1,25(\text{OH})_2\text{vit-D}$ نمی‌تواند کلسیم و فسفر مورد نیاز خود را تأمین نماید. نیاز به کلسیم در بارداری جهت رشد و تکامل جنین و نوزاد بالا می‌باشد. کلسیم فعالانه از جفت می‌گذرد و جنین انسان به ۳۰-۲۱ گرم کلسیم تا پایان ترم نیاز دارد. ۸۰٪ این مقدار در تریمستر سوم تجمع می‌یابد که در واقع نیاز به انتقال روزانه 200 mg کلسیم می‌باشد. واحد جفتی جنینی تقریباً غیروابسته به مادر عمل نموده و سطح کلسیم خون جنین بالاتر

در بزرگسالی بدن، بدون وجود شکل فعال $1,25(\text{OH})_2\text{vit-D}$ نمی‌تواند کلسیم و فسفر مورد نیاز خود را تأمین نماید. نیاز به کلسیم در بارداری جهت رشد و تکامل جنین و نوزاد بالا می‌باشد. کلسیم فعالانه از جفت می‌گذرد و جنین انسان به ۳۰-۲۱ گرم کلسیم تا پایان ترم نیاز دارد. ۸۰٪ این مقدار در تریمستر سوم تجمع می‌یابد که در واقع نیاز به انتقال روزانه 200 mg کلسیم می‌باشد. واحد جفتی جنینی تقریباً غیروابسته به مادر عمل نموده و سطح کلسیم خون جنین بالاتر

در بزرگسالی بدن، بدون وجود شکل فعال $1,25(\text{OH})_2\text{vit-D}$ نمی‌تواند کلسیم و فسفر مورد نیاز خود را تأمین نماید. نیاز به کلسیم در بارداری جهت رشد و تکامل جنین و نوزاد بالا می‌باشد. کلسیم فعالانه از جفت می‌گذرد و جنین انسان به ۳۰-۲۱ گرم کلسیم تا پایان ترم نیاز دارد. ۸۰٪ این مقدار در تریمستر سوم تجمع می‌یابد که در واقع نیاز به انتقال روزانه 200 mg کلسیم می‌باشد. واحد جفتی جنینی تقریباً غیروابسته به مادر عمل نموده و سطح کلسیم خون جنین بالاتر

بارداری اثر بگذارد اعمالی هم چون "لانه‌گزینی و پاسخ به عفونت و التهاب".

علی‌رغم ارتباط ویتامین D با ریکتز و استئوپروز، این ویتامین یک تنظیم کننده اعمال بیولوژیک بوده و به ویژه تعدیل کننده کلیوی پاسخ ایمنی است. CYP27B1 و VDR (رستورهای 1.25(OH)2D) توسط سلول‌های سیستم ایمنی بروز می‌کنند. وجود CYP27B1 در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نشان‌دهنده سنتز موضعی (اتوکرین یا پاراکرین) 1.25(OH)2D در این سلول‌ها بوده و حاکی از فعالیت ویتامین D در سیستم ایمنی است. شاید اثرات مهم Vit D به ایمنی مربوط به توانایی Vit D در افزایش پاسخ ایمنی ذاتی به خصوص فعالیت ضد میکروبی آن باشد.^{۱۲} رستورهای شناخته شده سطح سلول‌های پاتوژن مثل Toll- Like Receptor (TLR) باعث تحریک پاسخ ایمنی بدن می‌شوند.^{۱۳} نشان داده شده که این تحریک منجر به بروز VDR و CYP27B1 که رستور 1.25(OH)2D می‌باشند در منوسیت‌ها می‌شود. البته این خاصیت وابسته به در دسترس بودن سوبسترای CYP27B1 یعنی 25OHD می‌باشد. سنتز 1.25(OH)2D توسط منوسیت‌ها انعکاسی از میزان 25OHD در دسترس است. وقتی سلول‌های منوسیت را در دو گروه با ویتامین D کافی و ویتامین D ناکافی کشت دادند متوجه شدند که گروه با ویتامین D کافی در مقابل مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و پاتوژن حاوی رستور TLR به میزان بیش تری پروتئین‌های ضد میکروبی (cathelicin) تولید کردند.^{۱۴} مطالعات دیگر بروز CYP27B1 را در کراتینوسیت‌ها به عنوان قسمتی از مکانیسم دفاعی، به دنبال زخم شدن پوست نشان دادند که منجر به پاسخ ضد میکروبی اپیدرم وابسته به 1.25(OH)2D می‌شود.^{۱۵} در یک روش مشابه بروز CYP27B1 در دستگاه گوارش ممکن است نقشی در پاسخ ایمنی و حمایت GI در مقابل التهاب داشته باشد.^{۱۶}

ویتامین D و لانه‌گزینی

اولین مدل مفروض برای اثر ویتامین D بر لانه‌گزینی این است که سیتوکین‌های تولید شده در سطح مادری جنینی بروز CYP27B1 را تحریک می‌نمایند.^{۱۷} در نتیجه ویتامین D فعال اثر مهمی بر لانه‌گزینی داشته که این اثر ممکن است به اشکال مختلفی باشد. محققان اثرات جدید ویتامین D را بر روی ژن HOXA10 پیدا کرده‌اند که در تکامل امبریو موثر است.^{۱۸} یک اثر اساسی ویتامین D طی مراحل اولیه تکامل جنین اثر ضدالتهابی آن می‌باشد، در نتیجه می‌توان به عنوان یک فرضیه "ویتامین D را در درمان سقط راجعه خودبه‌خود" در ذهن

از سطح کلسیم خون مادر است. احتمالاً محل انتقال فعال کلسیم در غشاء پایه سلول‌های سن سی شیوتروفوبلاست می‌باشد. جذب کلسیم در روده مادر به میزان دو برابر از روده در سه ماهه اول بارداری شروع شده و تا پایان بارداری افزایش می‌یابد. این جذب توسط 1.25(OH)2D تنظیم می‌شود. گرچه میزان آزاد 1.25(OH)2D به طور اولیه توسط فعالیت کلیوی آنزیم CYP27B1 تنظیم می‌شود اما بروز فعالیت آنزیم مذکور در بافت‌های غیرکلیوی از جمله دسیدوا، جفت و کلیه‌های جنین نیز گزارش شده است.^{۱۹} افزایش سطح مادری 1.25(OH)2D وابسته به افزایش تولید هورمون به جای کاهش ترشح آن می‌باشد. این افزایش تولید هورمون مربوط به PTH نبوده چرا که سطح PTH در تریمستر اول در محدوده پایین طبیعی است. فعالیت CYP27B1 توسط PTH-rP (PTH related protein) استرادیول، پرولاکتین و لاکتوژن جفتی تنظیم می‌شود. از آنجایی که همه این فاکتورها طی بارداری زیاد می‌شوند می‌تواند دلیلی بر افزایش 1.25(OH)2D بدون ارتباط با PTH باشد. جالب است که 1.25(OH)2D به راحتی از جفت عبور نمی‌کند و سطح جنینی آن معمولاً پایین‌تر از میزان سطح مادری است. مطالعات حیوانی بیانگر تولید این ویتامین از خود جنین می‌باشند.^{۲۰} کلیه‌های جنین و جفت رستور CYP27B1 را بروز داده و در نتیجه قادرند 25OHD را به 1.25(OH)2D تبدیل نمایند. از طرفی پره کورسور 25OHD به آسانی از سطح هموکوریال جفت عبور کرده و در نتیجه سطح جنینی آن مشابه سطح مادری است. کمبود Vit D مادر باعث دمینرالیزاسیون استخوان مادر تا پایان بارداری می‌شود^{۲۱} مارک‌های تشکیل و بازجذب استخوان در انسان نشان می‌دهند که بازگردش استخوان در نیمه اول بارداری پایین است اما در تریمستر سوم زیاد می‌شود، که این امر مربوط به زمان اوج انتقال کلسیم به جنین بوده و می‌تواند ناشی از حرکت ذخایر کلسیمی استخوان باشد.

فعالیت ویتامین D طی بارداری

از سال‌ها قبل مشخص شده که افزایش 1.25(OH)2D در انتهای تریمستر اول مربوط به هموستاز کلسیم بوده و این ویتامین یک تنظیم کننده انتقال کلسیم از جفت می‌باشد،^{۲۲} اما فعالیت‌های ایمنی نیز در جفت بر عهده ویتامین D فعال می‌باشد. سلول‌های هتروژن جفت تارگت‌های ایمونولوژیک برای ویتامین D دارند و از آنجایی که سلول‌های مادری و جنینی می‌توانند اعمال ذاتی،^{۲۳} تطابقی^{۲۴} و ایمنی را میانجیگری کنند در نتیجه ممکن است ویتامین D بر روی تعداد زیادی از اعمال طی

ویتامین D ناکافی در بارداری

جهت تعیین میزان سطح ویتامین D در سیزدهمین کارگاه ویتامین D به این نتیجه رسیدند که سطح ناکافی ویتامین یک حالت اپیدمیکی عمومی داشته^{۲۷} و برخی گروه‌ها در خطر بیش‌تری نسبت به دیگران هستند که بارزترین این افراد حامله‌ها می‌باشند. در امریکا در سال‌های ۱۹۹۴-۱۹۸۸.

National Health and Nutrition

Examination survey اعلام کرد که ۴۲٪ زنان افریقایی امریکایی و ۴٪ سفیدپوست‌ها در سنین باروری سطح سرمی 25OHD زیر ۳۷/۵nM (نصف سطح اپتیمال) دارند. مطالعات اخیر ناکافی بودن ویتامین D طی بارداری و شیردهی را به عنوان یک مشکل اساسی بررسی کرده‌اند. به طوری که Bodnar و همکارانش در یک تحقیق نشان دادند که ۹۵-۷۴٪ خانم‌های باردار سیاه‌پوست امریکایی و ۶۲-۴۶٪ خانم‌های باردار سفیدپوست سطح ناکافی از ویتامین D دارند.^{۲۸} قابل توجه است که تقریباً ۴۵٪ مادران افریقایی امریکایی که دچار زایمان زودرس زیر ۳۲ هفته شده‌اند سطح 25OHD زیر ۳۷/۵nM داشته‌اند. Bodnar و همکارانش مطالعات دیگری در جمعیت‌های مختلف مثل کانادا،^{۲۹} انگلیس،^{۳۰} ایرلند،^{۳۱} اروپا^{۳۲} و خاورمیانه و آسیا^{۳۳} و استرالیا^{۳۴} را نیز بررسی کردند. در چند مورد از این مطالعات مشاهده شد که خانم‌های باردار با پوست تیره‌تر در ریسک بیش‌تری از سطح پایین ویتامین D هستند.^{۳۳} و^{۳۸} افزایش مستندات برای ناکافی بودن ویتامین D طی بارداری این فکر را بر می‌انگیزد که یک سیر بالینی و فیزیولوژیک از مختل بودن وضعیت ویتامین D مادر طی بارداری وجود دارد. مشکلات بالینی مربوط به سطح ویتامین D ناکافی در بارداری در جدول ۱ آورده شده است. نقش ویتامین D در بارداری می‌تواند مربوط به فعالیت‌های زیر باشد:

- ۱- اثر بر تکامل اسکلتی جنین
- ۲- تنظیم فونکشن جفت
- ۳- سهیم در بیماری‌های دوران کودکی و برنامه‌ریزی جنینی

اثرات کلاسیک ویتامین D روی تکامل استخوانی جنین توسط cyrus cooper و همکارانش به عنوان "اولین تحقیق بررسی تغییرات مورفولوژی اسکلتی مربوط به ویتامین D،" توصیف شده است.

مطالعه آن‌ها بر روی ۴۲۴ خانم باردار که بر اساس میزان ویتامین D طبقه‌بندی شده بودند، انجام شد.^{۵۵} آنالیز با

داشته باشیم.^{۱۸} اکثر توصیه‌های اخیر در ارتباط بین ویتامین D و لانه‌گزینی از مطالعاتی نشأت گرفته که نشان داده‌اند خانم‌های با میزان ویتامین D بالاتر در انتقال جنین و IVF بارداری بیش‌تری داشته‌اند.^{۱۹}

ویتامین D و عفونت و التهاب طی بارداری

در جفت و بافت‌های بارداری طیف وسیعی از فاکتورهای ضدباکتریال و ضدویروس تولید می‌شود.^{۲۰} به نظر می‌رسد که سطح بالایی از تولید لوکال 1.25(OH)2D در جفت بر روی این فاکتورهای آنتی‌میکروبیال اثر بگذارد. مطالعات in-vitro نشان داده‌اند که 25OHD و 1.25(OH)2D باعث بروز cathelicin (پروتئین ضدباکتری) در دسیدوای مادر و تروفوبلاست جنین می‌شود.^{۲۱} در مواردی بروز این پروتئین وابسته به ویتامین D، باعث از بین بردن داخل سلولی E.coli شده^{۲۱} یا کمبود ویتامین D باعث افزایش بروز واژینوز باکتریال در تریمستر اول بارداری شده است.^{۲۸} مطالعات دیگری ارتباط بین ویتامین D در خانم‌های باردار و ریسک انتقال مادری جنینی HIV را نشان داده‌اند.^{۲۲} از این مطالعات، به دست آمده که سطح پایین‌تر انتقال در خانم‌های با ویتامین D کافی، مربوط به پاسخ ایمنی ذاتی، به عفونت در این افراد است.^{۲۳} نقش اساسی جفت در انتقال عمودی HIV از مادر به جنین مربوط به پاسخ ایمنی وابسته به Vit D، در این محل می‌باشد. یک سری از مستندات قوی نشان داده‌اند که عفونت در پاتوژنز پره ماچوریتی و به خصوص زایمان زودرس در سنین بسیار پایین بارداری نقش دارد.^{۲۴} این امر به علت فعالیت سیستم‌های پیش‌التهابی است که به عنوان قسمتی از پاسخ جنینی یا مادری به تهاجم میکروبی تولید می‌شوند و این فعالیت آرامش و سکون رحم را برهم می‌زند. سیتوکین‌هایی هم‌چون IL-1، IL-6 و TNF α با زایمان زودرس همراه بوده و غلظت این فاکتورها در مایع آمنیوتیک، سرم و بافت‌های باردار بالا می‌باشد. وضعیت بارداری طبیعی به هماهنگی کافی بین پاسخ‌های ضد میکروبی و ضدالتهابی در واحد جفتی جنینی نیاز داشته و ویتامین D یک نقش اختصاصی در تنظیم این پاسخ‌ها دارد. مطالعات بر روی کشت سلول‌های دسیدوای انسان نشان داده‌اند که درمان با 1.25(OH)2D و یا 25OHD بروز طیف وسیعی از سیتوکین‌ها را و ساپرس نموده و منجر به مهار التهاب جفتی می‌شود.^{۲۵} مطالعات دیگری اثبات کردند که سیتوکین‌های التهابی هم‌چون TNF α قادرند تا فعالیت ضدالتهابی با واسطه VDR (رِسپتور 1.25(OH)2D بر روی سلول‌های تروفوبلاست) توسط افزایش بروز آنزیم کاتابولیک CYP24A1 مختل کنند.^{۲۶}

جدول- ۱: مشکلات مادری جنینی همراه با میزان ویتامین D ناکافی در بارداری

مشکلات بالینی
مادری
پره‌اکلامپسی ^{۳۷} و ^{۳۵}
واژینوز باکتریال ^{۳۸} و ^{۳۹}
دیابت بارداری ^{۴۰} و ^{۴۱}
جنینی / نوزادی
SGA ^{۴۲} و ^{۴۳}
اثر بر توده استخوانی جنین ^{۴۵}
اثر بر توده استخوانی نوزاد ^{۴۶}
اثر بر توده استخوانی کودک ^{۴۷}
آسم ^{۴۸-۵۰}
دیابت تایپ I ^{۵۱}
مولتیپل اسکلروزیز ^{۵۲}
اوتیسم ^{۵۴}
انتقال HIV از مادر به جنین ^{۵۳}

پره‌اکلامپسی در زنانی که مکمل ویتامین D گرفته‌اند نسبت به مادرانی که مصرف نکرده‌اند دیده شده است.^{۳۷} البته هنوز بررسی آینده‌نگر دوسوکور در این مورد انجام نشده تا اثر پیشگیری کننده ویتامین D بر پره‌اکلامپسی اثبات شود. یک نقش احتمالی ویتامین D ناکافی در برنامه‌ریزی جنینی بر بیماری‌های بزرگسالی در ارتباط با بیماری استئوپروز استخوانی است.^{۵۸} اثرات غیرکلاسیک ویتامین D بر بیماری‌های دوران کودکی اخیرا مورد توجه قرار گرفته است، اثراتی همچون تکامل مغز و بهداشت روانی در بزرگسالی،^{۵۹} و^{۶۰} بیماری‌های اتوایمیون^{۵۳} و آسم^{۴۹} امید است که مطالعات آینده، فعالیت‌های ایمنولوژیک و سلولار ویتامین D را در واحد جفتی جنینی مشخص نموده و مکانیسم واضح ویتامین D در بارداری را آشکار نماید.

نتیجه‌گیری

مستندات جدیدی اخیرا در حال کشف است که نقش ویتامین D را طی بارداری مشخص می‌کند. ویتامین D به عنوان یک ماده ضروری برای هموستاز کلسیم مادر شناخته شده است اما اثرات دیگری فراتر از این اثر در بارداری وجود دارد. مطالعات اخیر اثر ویتامین D بر تنظیم پاسخ‌های مادری و جنینی را بیانگر شده‌اند. یک پیشرفت مهم در آینده انجام تحقیقات جهت ارزیابی فواید بالینی مکمل ویتامین D در بارداری خواهد بود. همچنان مهم است که مکانیسم‌های جدید اثرات غیرکلاسیک ویتامین D، در بارداری را کشف نماییم. در مطالعه اخیر ما نشان دادیم که ویتامین D، در بارداری را یک محرک قوی پاسخ ذاتی ضد میکروبی به عفونت سلول‌های جفت بوده، در حالی که همزمان التهاب را نیز مهار می‌نماید.^{۲۵} و^{۲۱}

مسلم است که ارتباط بین عفونت، التهاب و خطر تولد زودرس ذهن را به این سمت سوق می‌دهد که ویتامین D اثرات مفید زیادی بر بارداری دارد. این اثرات و اثرات احتمالی دیگر ویتامین D پایه تحقیقات در آینده خواهد بود.

سونوگرافی سه بعدی با حساسیت بالا نشان داد که در گروه ویتامین D ساب‌اپتیمال ناحیه متافیز فمور جنین و نیز ایندکس splaying فمور افزایش یافته ولی طول فمور تغییری نداشته است. این مطالعه به همراه مطالعات قبلی نشان داد که کودکان که از مادران با ویتامین D ناکافی طی بارداری متولد می‌شوند دچار کمبود مینرال استخوانی در سن ۹ سالگی می‌شوند.^{۵۶} گرچه این ارتباط کاملا هم علت و معلولی نیست. مکانیسم دقیق این اثر همچنان نامشخص باقی می‌ماند اما ممکن است اثر اتوکربن موضعی ویتامین D بر سلول‌های صفحه رشد باشد.

مطالعات اپیدمیولوژی پیشنهاد می‌کنند که یک ارتباط قوی بین ناکافی بودن ویتامین D و پره‌اکلامپسی وجود دارد.^{۳۶} و^{۳۵} مکانیسم دقیق آن مشخص نیست گرچه علت آن می‌تواند تنظیم نامناسب آنزیم فعال‌کننده ویتامین D، CYP27B1 در سلول‌های تروفوبلاستیک جفت مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی باشد.^{۵۷} مطالعات کوهورت بر روی مادران باردار نولی‌پار در نروژ نشان داد که ۲۷٪ کاهش در ریسک

Abstract:

Vitamin D and pregnancy

Zarean E. MD^{*}, Jamal A. MD^{**}

Introduction & Objective: Vitamin D in human has classic effects on calcium hemostasis and bone metabolism. Recent studies have shown nonclassic effects from vitamin D, including anticancer and cardiovascular action, but prominent reports have also explored the link between vitamin D and the immune system. It seems likely that vitamin D will induce pluripotent effects during pregnancy. A pivotal effect of vitamin- D during the early stages of fetal development may stem from the potent anti- inflammatory of 1.25(OH)₂D. This vitamin acts as a locally synthesized regulator of placental calcium transport but an immunomodulatory function has also been proposed. This effect results from the ability of vitamin-D to promote innate immune response, specifically antimicrobial activity. Thereby vitamin-D insufficiency during pregnancy may be associated with increased bacterial vaginosis, preterm labor and preeclampsy, SGA, decreased fetal and neonatal bone mass, asthma and autoimmune disease in childhood.

Key Words: Vitamin D, pregnancy, immune system.

* Assistant Professor of Obstetrics & Gynecology, Fellow of Perinatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

** Professor of Obstetrics & Gynecology, Perinatologist, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

References:

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142–46.
- Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, Adorinic L, Maehr H, Holick MF. Vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 2515–24.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39–48.
- Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 485–90.
- Gray TK, Lowe W, Lester GE. Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of vitamin D. *Endocr Rev* 1981; 2: 264–74.
- Noff D, Edelstein S. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat. Placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res* 1978; 9: 292–300.
- Kovac C. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(suppl): 520S–8S.
- Bruns ME, Bruns DE. Vitamin D metabolism and function during pregnancy and the neonatal period. *Ann Clin Lab Sci* 1983; 13: 521–30.
- Sacks G, Sargent I, Redman C. Innate immunity in pregnancy. *Immunol Today* 2000; 21: 200–201.
- Laskarin G, Kammerer U, Rukavina D, Thomson AW, Fernandez N, Blois SM. Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 255–67.
- Adams JS, Liu P, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in Defense of the Human Immune Response. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 94–105.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of avitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–773.
- Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117: 803–11.
- Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology* 2010; 151:2423–432.
- Vigano P, Mangioni S, Pompei F, Chiodo I. Maternal-conceptus cross talk—a review. *Placenta* 2003;24 Suppl B: S56-61.
- Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2222–2233.
- Bubanovic I. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin-D3 as new immunotherapy in treatment of recurrent spontaneous abortion. *Med Hypotheses* 2004; 63: 250-53.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1314–319.
- King AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defences in the human uterus during pregnancy. *Placenta* 2007; 28: 1099–106.
- Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod* 2009; 80: 398–406.
- Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis* 2009; 200: 1022–30.
- Al-Husaini AM. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. *J Perinatol* 2009; 29: 331–36.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
- Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod* 2006; 75: 816–22.
- 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.
- Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 204–205.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447–52.
- Sloka S, Stokes J, Randell E, Newhook LA. Seasonal variation of maternal serum vitamin D in Newfoundland and Labrador. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 313–21.
- Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium

- levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 372–77.
31. O’Riordan MN, Kiely M, Higgins JR, Cashman KD. Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy. *Ir Med J* 2008; 101: 240, 242–433.
 32. Madar AA, Stene LC, Meyer HE. Vitamin D status among immigrant mothers from Pakistan, Turkey and Somalia and their infants attending child health clinics in Norway. *Br J Nutr* 2009; 101: 1052–58.
 33. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18:835–39.
 34. Salek M, Hashemipour M, Aminorroaya A, Gheiratmand A, Kelishadi R, Ardestani PM, et al. Vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Isfahan, Iran. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 352–56.
 35. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 366. e1–6.
 36. 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.
 37. 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: 720–26.
 38. 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: 1157–61.
 39. Davis LM, Chang SC, Mancini J, Nathanson MS, Witter FR, O’Brien KO. Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 45–52.
 40. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 646–52.
 41. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 678–84.
 42. Ramos-Lopez E, Kahles H, Weber S, Kukic A, Penna-Martinez M, Louwen F, et al. Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic contribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 683–85.
 43. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010; 140: 999–1006.
 44. 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: 108–17.
 45. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 14–9.
 46. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen 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.
 47. Cole ZA, Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law C, Boucher BJ, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and childhood bone mass: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 663–68.
 48. Weiss ST, Litonjua AA. Childhood asthma is a fat-soluble vitamin deficiency disease. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 385–87.
 49. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68–77.
 50. Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788–95.
 51. Marjamaki L, Niinisto S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen ML, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia* 2010; 53: 1599–607.
 52. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008; 3:e3753.
 53. Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P. Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 70–73.
 54. Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 223–28.
 55. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, Swaminathan R, Cooper C, Godfrey K. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 14–19.
 56. 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.
 57. Diaz L, Arranz C, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from

- preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3876–882.
58. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 337–47.
59. O’Loan J, Eyles DW, Kesby J, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 227–34.
60. McGrath JJ, Burne TH, Feron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: A 10-Year Update. *Schizophr Bull* 2010; 36: 1073–78.