MCBU SBED
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
MANISA CELAL BAYAR UNIVERSITY JOURNAL OF INSTITUTE OF HEALTH SCIENCE
ISSN: 2147-9607

DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(4): 709-714

D Vitamininin Maternal ve Fetal Sağlık Üzerine Etkisi: Fetal Programlama, Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar

The Effect of Vitamin D on Maternal and Fetal Health: Fetal Programming, Genetic and Epigenetic Mechanisms

Sevtap Küçükcankurtaran[1*], Zeynep Caferoğlu[2]

[1] Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, Türkiye
[2] Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

e-mail: sevtapkckn@hotmail.com, zcaferoglu@erciyes.edu.tr
ORCID: 0000-0003-4524-8205
ORCID: 0000-0002-7226-5636
*Sorumlu yazar/ Corresponding author: Sevtap Küçükcankurtaran

Gönderim Tarihi / Received: 29.04.2021
Kabul Tarihi / Accepted: 03.12.2021
DOI: 10.34087/cbusbed.929505

Öz

Gebelikte D vitamini homeostazını etkileyen birçok faktör vardır. Özellikle gebeliğin ikinci ve son trimesterinde fetüsün kemik gelişimine bağlı olarak D vitamini gereksinimi artmaktadır. Son yıllarda D vitamininin kemik gelişimi dışındaki etkilerinin ortaya çıkması ve fetal programlamada etkili olması nedeniyle, D vitamini güncel bir konu haline gelmiştir. D vitamini prekonsepsiyonel dönemden itibaren hem maternal hem de fetal hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Düşük prenatal ve neonatal 25(OH)D seviyeleri yetişkin dönemde şizofreni, tip 1 diyabet, solunum yolu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, multiple skleroz ve kanser gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Azalmış veya artmış maternal 25(OH)D konsantrasyonu annede preeklemsi ve gestasyonel diyabet gibi hastalıklara; fetüste ise başlıca intrauterin gelişim bozukluklarına, genetik ve epigenetik değişikliklere neden olmaktadır. Antiinflamatuar yanıtta kalsiyum metabolizmasında ve glukoz homeostazında görev alması ile bilinen D vitamininin, epigenetik mekanizma ile ilişkisi promotor metilasyonuyla açıklanmaktadır. Ayrıca yüksek serum 25(OH)D konsantrasyonu bazı genlerde (*CYP24A1, CYP27B1, CYP2R1*) mutasyona neden olarak genetik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu doğrultuda maternal, plasental ve fetal D vitamini düzeylerinin optimal seviyede seyretmesi, olası hastalıkları önlemede etkin bir mekanizma olabilir. Bu derlemede, D vitaminin söz konusu prekonsepsiyonel, gebelik ve doğum sonrası dönemdeki etkilerine ve önemine dikkat çekmek istenilmiştir.

Anahtar kelimeler: D vitamini, Epigenetik, Fetal programlama, Gebelik, Genetik

Abstract

There are many factors affecting vitamin D homeostasis during pregnancy. Vitamin D requirement increases depending on the bone development of the fetus, especially in the second and last trimesters of pregnancy. In recent years, vitamin D has become a current issue because of the effects of vitamin D other than bone development and its effectiveness in fetal programming. Vitamin D plays a role in the pathogenesis of both maternal and fetal diseases starting from the preconception period. Low prenatal and neonatal 25(OH)D levels are associated with diseases such as schizophrenia, type 1 diabetes, respiratory tract diseases, autoimmune diseases, multiple sclerosis, and cancer in adulthood. Decreasing or increasing maternal 25(OH)D concentration may cause maternal preeclampsia and gestational diabetes; in the fetus, it mainly causes intrauterine developmental disorders, genetic and epigenetic changes. The relationship of vitamin D, which is known for its role in anti-inflammatory effect, calcium metabolism and glucose homeostasis, with epigenetic mechanism is explained by promoter methylation. In addition, high serum 25(OH)D concentration is associated with genetic diseases by causing mutations in some genes (*CYP24A1, CYP27B1, CYP2R1*). Accordingly, keeping maternal, placental, and fetal vitamin D levels at an optimal level may

be an effective mechanism in preventing possible diseases. In this review, we aimed to draw attention to the effects and importance of vitamin D in preconception, pregnancy, and postpartum periods.

Keywords: Epigenetics, Fetal programming, Genetics, Pregnancy, Vitamin D.

1. Giriş

D vitamini vücutta D_2 vitamini (ergokalsiferol) ve D_3 vitamini (kolekalsiferol) olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. D vitamini sentezi 290-315 nm aralığındaki ultraviyole B güneş ışınları aracılığıyla, 7-dehidrokolesterolün kolekalsiferole dönüşümü ile başlar. Sonrasında kolekalsiferol D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır [1]. Sitokrom p-450 (*CYP*) enzim sisteminin bir üyesi olan 25-hidroksilaz (*CYP27A1*) enzimi, kolekalsiferole etki ederek kolekalsiferolün ilk aktivasyon basamağını başlatır. 25-hihroksilasyon olarak adlandırılan bu aktivasyon aşamasının ürünü 25-hidroksivitamin D_3 [25(OH)D_3] (kalsidiol), vücuttaki D vitamininin başlıca formudur [2]. Serumdaki kalsidiol seviyesinin yetişkin bireylerde 20-40 ng/mL (50-100 nmol/L), gebelerde ise bu oranın 40-60 ng/mL olması istenir [3]. D vitamininin ikincil aktivasyon basamağı böbreklerde gerçekleşir. Burada kalsidiol, 1α-hidroksilaz (*CYP27B1*) enzimi ile D_3 vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole [1,25 $(OH)_2D_3$] (kalsitriol) dönüşür. Böylece sağlıklı bireylerde D vitamininin aktif formunun sentezi sağlanır [4].

Gebelikte ise D vitamini homeostazını etkileyen birçok faktör vardır. Özellikle gebeliğin ikinci ve son trimesterinde fetüsün kemik gelişimine bağlı olarak D vitamini gereksinimi artmaktadır [5]. Dolayısıyla fetal ve maternal pozitif kalsiyum dengesini korumaya yönelik üç temel adaptasyon devreye girmektedir. Bu adaptasyonlar optimal neonatal 25(OH)D düzeyi için maternal 25(OH)D sentezi, maternal kalsitriol seviyesi ve DBP konsantrasyonundaki artış ile karakterizedir [1].

Maternal D vitamini sentezinin yetersiz olması yenidoğan ve çocukluk döneminde raşitizm gibi çeşitli iskelet deformitelerine neden olabilmektedir [5]. Son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde raşitizm vakalarının artması, takviye edilen D vitamini dozlarının yeniden gözden geçirilmesi, D vitamininin kemik gelişimi dışındaki etkilerinin ortaya çıkması ve fetal programlamada etkin rol alması nedeniyle D vitamini güncel bir konu haline gelmiştir [6, 7]. Bu derleme, D vitaminin söz konusu maternal, fetal ve postanal dönemde olası etkilerine ve önemine dikkat çekmek amacıyla hazırlanmıştır.

1.1. Prekonsepsiyonel Dönem

Prekonsepsiyonel beslenmenin, immün fonksiyonu ve alerjileri programlamada önemli bir işlevi vardır. Özellikle D vitamininin, antioksidan vitaminlerin, folatın ve omega-3 yağ asitlerinin etkili olduğu belirtilmektedir [8]. Bu dönemdeki serum D vitamini konsantrasyonunun, gebeliğin sürdürülmesi ve canlı doğum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [9]. Ayrıca düşük serum D vitamini düzeyinin (<50 nmol/L) preeklemsi ve preterm doğum açısından risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir [10].

1.2. Preeklemsi

Preeklemsi özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde görülmektedir [11]. Zhang ve ark. [12]'nın çalışmasında maternal preeklemsinin, çocuklarda yüksek kan basıncı açısından erken dönem risk faktörü olduğu ve kordon kanındaki D vitamini düzeyi arttıkça yüksek kan basıncı riskinin azaldığı saptanmıştır. D vitamini ve preeklemsi arasındaki ilişki, D vitamininin endotel disfonksiyonu, immün disregülasyonu ve plasentada bulunan trofoblast invazyonundaki bozulmayı önleyerek antiinflamatuar etki göstermesi ile açıklanmaktadır [13].

Yapılan son çalışmalarda endotel disfonksiyonunun, preeklemsinin temel nedenleri arasında olduğu belirtilmektedir [14]. Bu hastalarda endotel disfonksiyonunun patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) enziminin rolü olduğu düşünülmektedir. Preeklemsi semptomu olan gebelerde serbest VEGF seviyesinin azaldığı ve sFlt-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [15, 16]. Wei ve ark. [14] yetersiz D vitamini düzeylerine sahip gebelerin plasental büyüme faktörü konsantrasyonlarının azaldığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle vasküler endotelyal stabilitenin ve normal anjiyogenezin sağlanması için maternal 25(OH)D düzeylerinin 50 nmol/L ve üzerinde olması önerilmektedir.

Preeklemsi gelişiminde etkili olduğu düşünülen diğer bir faktör ise plasentada bulunan trofoblast hücrelerinin disfonksiyonudur. Trofoblast hücrelerinin fonksiyonunu kaybetmesi plasental hipoksi, IL-10 sentezinde azalma ve proinflamatuar sitokinlerin artmasına neden olmaktadır [16, 17]. Yapılan bir çalışmada anti-IL-10 antikor seviyesinin yükseldiği gebelerde kan basıncının arttığı gözlenmiştir [17]. Diğer taraftan trofoblast hücrelerinde kalsitriol seviyesinin azalması antibakteriyel ve antiinflamatuar etkili katelisidin ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, daha az plasental D vitamini daha az katelisidin ekspresyonuna, proinflamatuar sitokinlerin artışına ve endotel disfonksiyona neden olmaktadır [18].

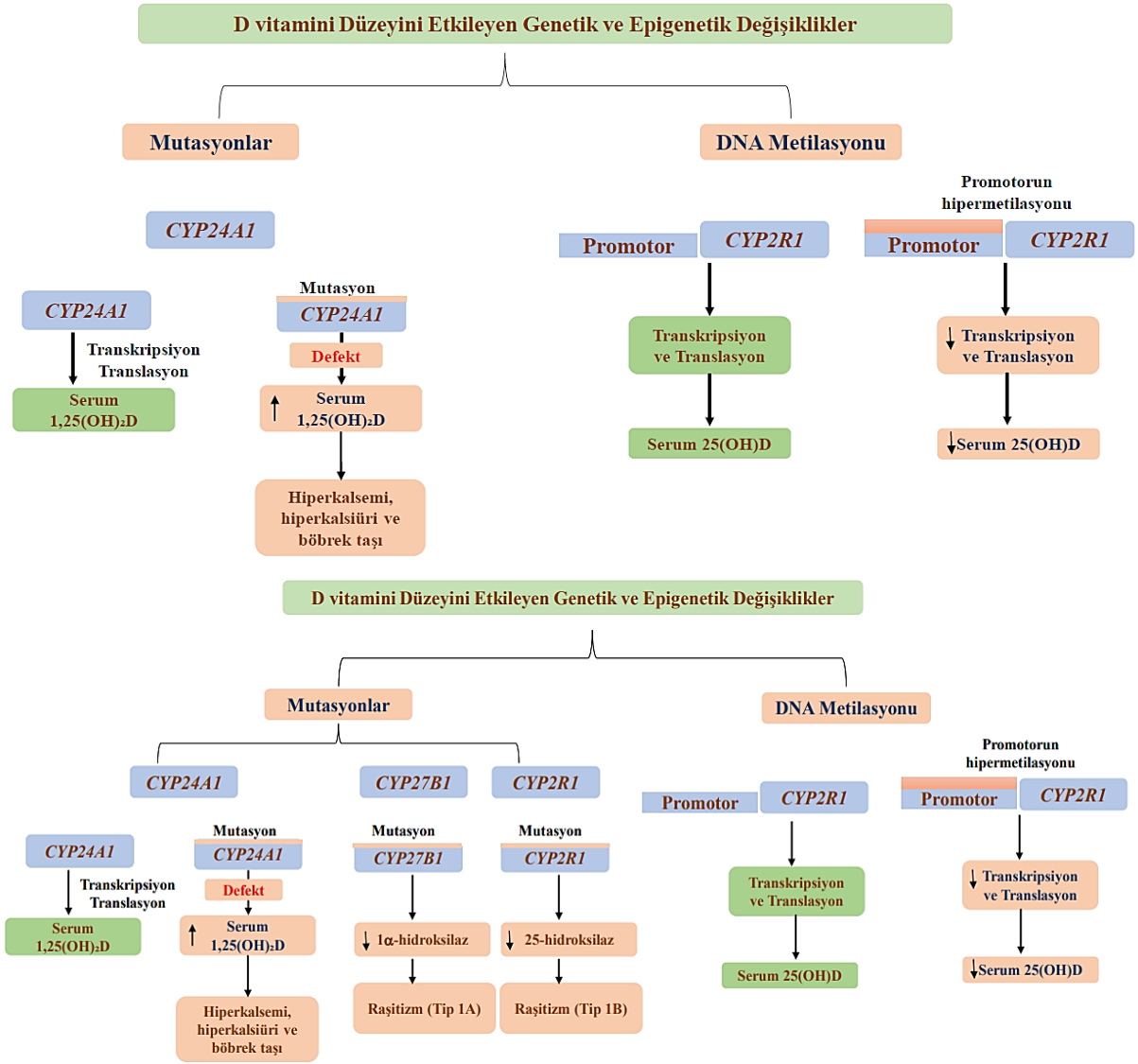
1.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GD), kısa ve uzun vadede olumsuz etkileri ile karşılaşılan yaygın bir gebelik komplikasyonudur [19]. D vitamini ve GD arasındaki bağlantı kesin olarak bilinmemekte, ancak D vitamininin glukoz tolerasyonuna olan etkisinin hastalığın patogenezinde rol oynadığı

tahmin edilmektedir [20]. Muhtemel mekanizmalar arasında D vitamini reseptörlerinde meydana gelen bir polimorfizm sonucu GD gelişimi, D vitamininin intrasellüler kalsiyum düzeyleri aracılığıyla pankreasta beta hücrelerinde insülin sekresyonunu arttırması ve insülin benzeri büyüme faktörüne etki ederek glukoz homeostazına etkisi yer almaktadır [21]. D vitamini düzeyinin GD riskine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, yetersiz D vitamini düzeyinin (<20 ng/ml) GD riskini önemli bir şekilde (1.42 kat) artırdığı saptanmıştır [22].

1.4. İntrauterin Büyüme ve Kemik Gelişimi

Maternal D vitamini eksikliğinin, fetal dönemde kemik ve kalsiyum metabolizmasına etkisi neonatal döneme göre daha azdır [23]. Gebelik sırasında yalnızca şiddetli, uzun süredir devam eden kalsiyum eksikliği doğumda iskelet kusurlarına yol açarken [24], yenidoğanlarda D vitamini eksikliğine bağlı gelişen hipokalsemi ve raşitizm durumu genellikle doğum sonrası tespit edilmektedir [25]. Bunun yanında maternal D vitamini düzeyi ile femoral hacim, tibia gelişimi ve kemik mineral yoğunluğu gibi neonatal kemik gelişimleri arasında önemli bir ilişki saptanmıştır [26]. Javaid ve ark. [27] çalışmasında gebeliğin 34. haftasındaki maternal D vitamini düzeylerinin çocukların 9 yaşındaki kemik gelişimlerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Bunun aksine, 3960 anne ve onların çocukları ile yapılan kohort bir çalışmada, gebelik dönemindeki maternal D vitamini düzeyleri ile çocukların 9-10 yaşındaki kemik kütlesi arasında ilişki bulunmamıştır [28].



Şekil 1. D vitamini düzeyini etkileyen genetik ve epigenetik mekanizmalar. CYP: Sitokrom p-450, 25OHD: 25-hidroksivitamin D, $1,25(OH)_2D$: 1,25-dihidroksikolekalsiferol, NaPi-IIa: Sodyum bağımlı fosfat taşıyıcısı tip IIa [29].

1.5. D Vitamini Metabolizmasını Etkileyen Genetik Mekanizmalar

İnfantlara yüksek doz D vitamini desteği verilmesi ya da D vitamini ile zenginleştirilmiş besinlerin tüketilmesi hiperkalsemiye neden olabilir. Bu durumda D vitamini toksikasyonunun yan etkisi kısa sürede ortaya çıkmayabilir. Ancak ilerleyen yaşlarda D vitamininin toksik etkileri ile karşılaşılmaktadır [29]. Schlingmann ve ark. [30] çalışmasında idiyopatik infantil hiperkalsemili çocuklarda *CYP24A1* geninde mutasyon tespit etmiştir. *CYP24A1* genindeki mutasyon sonucu meydana gelen hiperkalsemi, çocukluk ve yetişkinlik döneminde çeşitli hastalıklara yol açabilir. Bu durumda çocuklarda nefrokalsinoz, yetişkinlerde ise böbrek taşı olarak ortaya çıkabilir [31, 32]. *CYP24A1* geninde mutasyon olan hiperkalsemili kadınlarla yeni çalışmalar yapılmıştır [33, 34]. Bu hastalara gebelik döneminde D vitamini takviyesi yapmanın oldukça riskli olduğu belirtilmektedir [33, 34]. Dolayısıyla, *CYP* enzimini kodlayan gendeki bir mutasyona bağlı olarak gebelikte ne gibi sorunlarla karşılaşılacağı önemli bir konu haline gelmiştir [34].

ucu meydana gelen değişiklikler gösterilmiştir [29].

Maternal beslenmede vücuda alınan makro ve mikro besin öğeleri fetüsün gelişiminde önemli rol oynar. Bunlardan D vitamininin fetal programlama ve gen regülasyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir [37]. Düşük prenatal ve neonatal 25(OH)D seviyeleri yetişkin dönemde şizofreni, tip 1 diyabet, solunum yolu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, multiple skleroz ve kanser gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir [37, 41-43]. Yapılan bir çalışmada, düşük maternal 25(OH)D düzeyi nedeniyle düşük doğum ağırlığı riskini arttırdığı ve bu çocukların yaşamın 4-9 yılları arasında düşük kas ve doku kütlesine sahip olduğu belirtilmiştir [44]. Bunun nedeni, kalsitriolün gen regülasyonuna etki etmesi ve kalsiyum transportundaki değişiklikler olabilir. D vitamini metabolizmasının karmaşık sistemi, genlerin epigenetik modülasyonu ile önemli ölçüde değiştirilebilen D vitamini reseptörleri ve enzimatik moleküller dahil olmak üzere birçok değişkeni kapsamaktadır [44]. Yapılan bir çalışmada, D vitamini takviyesinin *CYP* enzimlerini kodlayan genlerdeki (*CYP2R1 ve CYP24A1)* metilasyon seviyelerini değiştirdiğini göstermiştir [39]. Ancak D vitamini ve epigenetik mekanizmalara ilişkin çok az araştırma ve veri bulunmaktadır. Xue ve ark. [42]'nın deney hayvanları ile yaptıkları bir çalışmaya göre, maternal D vitamini düşüklüğünün iki jenerasyonda da DNA metilasyonu değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir. Bu da D vitamininin epigenom üzerinde nesiller boyunca etkisinin sürdüğünü göstermektedir. D vitamini düzeyinin DNA metilasyonuna etkisinin değerlendirildiği bir insan çalışmasında ise, kordon kanındaki yüksek D vitamini düzeylerinin DNA metilasyonunu etkilediği belirtilmiştir [43]. Bunun aksine iki ayrı kohortta yapılan bir araştırmada, DNA *CYP24A1* genine ek olarak *CYP27B1* genindeki mutasyondan kaynaklı D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında bozukluklar görülebilmektedir. *CYP27B1* genindeki mutasyon 1α-hidroksilaz eksikliğine bağlı raşitizme (Tip 1A), *CYP2R1* genindeki mutasyon ise 25-hidroksilaz eksikliğine bağlı raşitizme (Tip 1B) neden olduğu bilinmektedir. Şekil 1'de *CYP27B1* ve *CYP2R1* genlerindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan raşitizm türleri gösterilmiştir [35].

1.6. D Vitamini Metabolizmasını Etkileyen Epigenetik Mekanizmalar

DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar, DNA baz dizilimini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkilemektedir [36]. Bu hipotez, intrauterin dönemde fetal epigenetik programlamanın, fetal gelişim ve sonraki hastalık gelişim riskini kontrol eden spesifik genleri ve genomik yolakları indüklediğini öne sürmektedir [37]. Genel olarak D vitamini ve epigenetik arasındaki ilişki promotor hipo ve hipermetilasyonuyla açıklanmaktadır [38, 39]. Şekil 1'de promotor hipermetilasyonu son metilasyonu (*CYP24A1, CYP27B1, CYP27A1* ve *CYP2R1* genleri) ile 25(OH)D konsantrasyonu arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır [44].

2. Sonuç ve Öneriler

D vitamini, vücutta kemik gelişimi, glukoz homeostazını düzenleme ve antiinflamatuar cevabın oluşturulması gibi birçok işlevi olan bir vitamindir. Özellikle gebelik öncesinde ve sırasında maternal D vitamini düzeyi fetüsün ileriki yaşamında kritik bir rol üstlenmektedir. Azalmış veya artmış maternal D vitamini konsantrasyonu annede preeklemsi ve GD gibi hastalıklara; fetüste ise başlıca intrauterin gelişim bozukluklarına, genetik ve epigenetik mekanizmalardaki değişikliklere neden olmaktadır. Dolayısıyla plasental D vitamini konsantrasyonunun optimal seviyelerde olması, gebeliğin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi ve fetal gelişimin sağlanması bakımından oldukça önemlidir. Bu nedenle, gebelik ve postnatal dönemde D vitamini düzeyinin takip edilmesinin ve gerekli durumlarda D vitamini takviyesi yapılmasının sağlık problemlerine karşı korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir.

Referanslar

1. Karras, S.N, Wagner, C.L, Castracane, V.D, Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes, *Metabolism*, 2018, 86, 112-123.
2. Haussler, M.R, Haussler, C.A, Jurutka, P.W, Thompson, P.D, Hsieh, J.C, Remus, L.S, Whitfield, G.K, The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states, *Journal of Endocrinology*, 1997, 154(3), 57-73.
3. Cashman, K.D, Sheehy, T, O'Neill, C.M, Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review, *European journal of nutrition*, 2019, 58(1), 433-453.
4. Hollis, B.W, Wagner, C.L, The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical

dose intervals can affect clinical outcomes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(12), 4619-4628.
5. Karras, S.N, Fakhoury, H, Muscogiuri, G, Grant, W.B, van den Ouweland, J.M, Colao, A.M, Kotsa, K, Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications, *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2016, 8(4), 124-135.
6. Hatun, Ş, D vitamini eksikliği ve önlenmesi: Türkiye deneyimi, T*ürkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular*, 2012, 8(2), 4-8.
7. Gürz, A.A, İğde, F.A.A, Dikici, M.F, D vitamininin fetal ve maternal etkileri, *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tıp Dergisi*, 2015, **7**(1), 69-75.
8. Amarasekera, M, Prescott, S.L, Palmer, D.J, Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics, *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 2013, 31(3), 175-182.
9. Purdue-Smithe, A.C, Kim, K, Nobles, C, Schisterman, E.F, Schliep, K.C, Perkins, N.J, Mumford, S.L, The role of maternal preconception vitamin D status in human offspring sex ratio, *Nature Communications*, 2021, 12(1), 1-9.
10. Hewison, M, The earlier the better: preconception vitamin D and protection against pregnancy loss, *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2018, 6(9), 680.
11. Libby, P, Ridker, P.M, Maseri, A, *I*nflammation and atherosclerosis, *Circulation*, 2002, 105(9), 1135-1143.
12. Zhang, M, Michos, E.D, Wang, G, Wang, X, Mueller, N.T, Associations of cord blood vitamin d and preeclampsia with offspring blood pressure in childhood and adolescence, *JAMA network open*, 2020, 3(10), e2019046-e2019046.
13. James, J.L, Whitley, G.S, Cartwright, J.E, Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces, *The Journal of pathology*, 2010, 221(4), 363-378.
14. Wei S, Audibert F, Fraser W, Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D levels, angiogenic factors, and preeclampsia, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2013, 208(5), 390-e1.
15. Özbilen, D.N, Preeklamptik gebelerde vasküler endotelyal büyüme faktörü ve solubl fms benzeri tirozin kinaz–1 düzeyleri ve bunların birbirleri ile olan ilişkileri, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2007, Adana.
16. Smith, T.A, Kirkpatrick, D.R, Kovilam, O, Agrawal, D.K, Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia, *Expert review of clinical immunology*, 2015, 11(9), 1055-1063.
17. Royle, C, Lim, S, Xu, B, Tooher, J, Ogle, R, Hennessy, A, Effect of hypoxia and exogenous IL-10 on the pro-inflammatory cytokine TNF-α and the anti-angiogenic molecule soluble Flt-1 in placental villous explants, *Cytokine*, 2009, 47(1), 56-60.
18. Olmos-Ortiz, A, García-Quiroz, J, López-Marure, R, González-Curiel, I, Rivas-Santiago, B, Olivares, A, Díaz, L, Evidence of sexual dimorphism in placental vitamin D metabolism: testosterone inhibits calcitriol-dependent cathelicidin expression, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2016, 163, 173-182.
19. Damm, P, Houshmand-Oeregaard, A, Kelstrup, L, Lauenborg, J, Mathiesen, E.R, Clausen, T.D, Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark, *Diabetologia*, 2016, 59(7), 1396-1399.
20. Senti, J, Thiele, D.K, Anderson, C.M, Maternal vitamin D status as a critical determinant in gestational diabetes, J*ournal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2012, 41(3), 328-338.
21. Triunfo, S, Lanzone, A, Lindqvist, P, Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus, *Journal of Endocrinological Investigation*, 2017, 40(10), 1049-1059.
22. Salakos, E, Rabeony, T, Courbebaisse, M, Taieb, J, Tsatsaris, V, Guibourdenche, J, Benachi, A, Relationship between vitamin D status in the first trimester of pregnancy and gestational diabetes mellitus-A nested case–control study, *Clinical Nutrition*, 2021, 40(1), 79-86.
23. Allgrove, J, Physiology of fetal and neonatal calcium metabolism, E*ncyclopedia of Endocrine Diseases*, 2019, 5(2), 335-338.
24. Uday, S, Hoegler, W, Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies, *Current Osteoporosis Reports*, 2017, 15(4), 293–302.
25. Kovacs, C.S, Bone metabolism in the fetus and neonate, *Pediatric nephrology*, 2014, 29(5), 793-803.
26. Curtis, E.M, Moon, R.J, Dennison, E.M, Harvey, N.C, Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life, *Current osteoporosis reports*, 2014, 12(2), 194-204.
27. Javaid, M.K, Crozier, S.R, Harvey, N.C, Gale, C. R, Dennison, E.M, Boucher, B.J, Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study, *The Lancet*, 2006, 367(9504), 36-43.
28. Lawlor, D.A, Wills, A.K, Fraser, A, Sayers, A, Fraser, W.D, Tobias, J.H, Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study, *The Lancet*, 2013, 381(9884), 2176-2183.
29. von Websky, K, Hasan, A.A, Reichetzeder, C, Tsuprykov, O, Hocher, B, Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018, 180, 51-64.
30. Schlingmann, K.P, Kaufmann, M, Weber, S, Irwin, A, Goos, C, John, U, Konrad, M, Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia, *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(5), 410-421.
31. Braun, D.A, Lawson, J.A, Gee, H.Y, Halbritter, J, Shril, S, Tan, W, Hildebrandt, F, Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 11(4), 664-672.
32. Gigante, M, Santangelo, L, Diella, S, Caridi, G, Argentiero, L, Martino, M, Gesualdo, L, Mutational spectrum of CYP24A1 gene in a cohort of italian patients with idiopathic infantile hypercalcemia, *Nephron*, 2016, 133(3), 193-204.
33. Shah, A.D, Hsiao, E.C, O'Donnell, B, Salmeen, K, Nussbaum, R, Krebs, M, Block-Kurbisch, I, Maternal hypercalcemia due to failure of 1, 25-dihydroxyvitamin-D3 catabolism in a patient with CYP24A1 mutations, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(8), 2832-2836.
34. Dinour, D, Davidovits, M, Aviner, S, Ganon, L, Michael, L, Modan-Moses, D, Holtzman, E.J, Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake, *Pediatric nephrology*, 2015, 30(1), 145-152.
35. Forlenza, G.P, Calhoun, A, Beckman, K.B, Halvorsen, T, Hamdoun, E, Zierhut, H, Petryk, A, Next generation sequencing in endocrine practice, *Molecular genetics and metabolism*, 2015, 115(2-3), 61-71.
36. Barouki, R, Melén, E, Herceg, Z, Beckers, J, Chen, J, Karagas, M, Nohara, K, Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity, *Environment international*, 2018, 114, 77-86.
37. Hossein-nezhad, A, Holick, M.F, Vitamin D for health: a global perspective, *In Mayo clinic proceedings*, 2013, 88(7), 720-755.
38. Reichetzeder, C, Putra, S.E.D, Li, J, Hocher, B, Developmental origins of disease-crisis precipitates change, *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 39(3), 919-938.
39. Zhou, Y, Zhao, L.J, Xu, X, Ye, A, Travers-Gustafson, D, Zhou, B, Lappe, J.M, DNA methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2014, 144, 207-214.
40. Sharma, S.S, Jangale, N.M, Harsulkar, A.M, Gokhale, M.K, Joshi, B.N, Chronic maternal calcium and 25-hydroxyvitamin D deficiency in Wistar rats programs abnormal hepatic gene expression leading to hepatic steatosis in female offspring, *The Journal of nutritional biochemistry*, 2017, 43, 36-46.
41. Urrutia-Pereira, M, Solé, D, Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood, *Revista Paulista de Pediatria (English Edition)*, 2015, 33(1), 104-113.
42. Hornsby, E, Pfeffer, P.E, Laranjo, N, Cruikshank, W, Tuzova, M, Litonjua, A.A, Hawrylowicz, C, Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(1), 269-278.
43. Rytter, D, Bech, B.H, Halldorsson, T.I, Henriksen, T.B, Grandström, C, Cohen, A, Olsen, S. F, Maternal vitamin D status at week 30 of gestation and offspring cardio-metabolic health at 20 years: a prospective cohort study over two decades, *PloS one*, 2016, 11(10), e0164758.

44. Chakhtoura, M, Nassar, A, Arabi, A, Cooper, C, Harvey, N, Mahfoud, Z, Fuleihan, G.E.H, Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomised controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D. A protocol, *BMJ open*, 2016, 6(3), e010818.
45. Fetahu, I, Höbaus, J, E. Kállay, Vitamin D and the epigenome, *Front Physiol*, 2014, 5, 164.
46. Xue, J, Schoenrock, S.A, Valdar, W, Tarantino, L.M, Ideraabdullah, F.Y, Maternal vitamin D depletion alters DNA methylation at imprinted loci in multiple generations, *Clinical epigenetics*, 2016, 8(1), 1-16.
47. Junge, K.M, Bauer, T, Geissler, S, Hirche, F, Thürmann, L, Bauer, M, Lehmann, I, Increased vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk--evidence for involvement of epigenetic mechanisms, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(2), 610.
48. Suderman, M, Stene, L.C, Bohlin, J, Page, C.M, Holvik, K, Parr, C.L, Nystad, W, 25-Hydroxyvitamin D in pregnancy and genome wide cord blood DNA methylation in two pregnancy cohorts (MoBa and ALSPAC), *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2016, 159, 102-109.

http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

