



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Prenatal vitamin D3 supplementation: pharmacology and offspring health outcomes**

Shadid, I.L.C.

### **Citation**

Shadid, I. L. C. (2026, June 24). *Prenatal vitamin D3 supplementation: pharmacology and offspring health outcomes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4307318>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4307318>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Nederlandse samenvatting

Vitamine D-deficiëntie komt veel voor in de algemene bevolking. Zwangerschap verandert het vitamine-D-metabolisme ingrijpend, verhoogt de totale behoefte en vergroot daardoor het risico op vitamine-D-deficiëntie tijdens dit kritieke levensstadium. Deficiëntie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met ongunstige uitkomsten voor moeder en kind en dient te worden gecorrigeerd met prenatale vitamine-D-suppletie. Desondanks slagen huidige suppletierégimes er vaak niet in om serumconcentraties van 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] te bereiken en te handhaven die algemeen als voldoende worden beschouwd. Aandoeningen die een langdurige negatieve impact op het kind kunnen hebben, zoals astma of een piepende ademhaling, zijn uitkomsten die mogelijk kan worden gereduceerd door het bereiken van voldoende vitamine-D-status tijdens de zwangerschap.

In dit proefschrift is onderzocht hoe zwangerschap de farmacokinetiek (PK) van vitamine D suppletie verandert en de verdeling van vitamine D metabolieten in weefsel herschikt, hoe de blootstelling aan 25(OH)D tijdens de zwangerschap samenhangt met respiratoire uitkomsten van het kind, en hoe perinatale factoren, zoals pre-eclampsie, groei van het kind, het microbioom en maternale inflammatie, de gezondheid van moeder en kind kunnen beïnvloeden.

Het eerste hoofdstuk beoogt verder te gaan dan de endocriene en bloedgerichte benadering van vitamine D en brengt de lokale weefselconcentraties in kaart. Serum 25(OH)D is een gevalideerde en toegankelijke biomarker voor vitamine D blootstelling, maar kan misleidend zijn als maat voor de weefselbeschikbaarheid, die van belang is voor paracriene en autocriene functies van vitamine D metabolieten. Onderzoek naar de weefseldistributie van vitamine D metabolieten in verschillende organen is schaars, maar de beschikbare gegevens tonen weefselspecifieke concentraties en strikte, maar uiteenlopende, regulatie van metabolieten. Zwangerschap versoepelt de rem op de productie van actief 1,25(OH)<sub>2</sub>D uit 25(OH)D en vitamine D metabolieten worden in toenemende mate omgeleid naar de maternale nieren voor activatie en naar de placenta voor lokale effecten en overdracht naar de foetus. De data suggereert dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van serumdrempels van 25(OH)D als universele maat voor een voldoende status bij potentieel geassocieerde niet-skeletale uitkomsten. Uitkomsten zoals de ontwikkeling van longen en het immuunsysteem tijdens de zwangerschap worden waarschijnlijk primair beïnvloed door lokale beschikbaarheid van vitamine D metabolieten. Daarnaast kan het extrapoleren van inzichten over vitamine D uit niet-zwangere individuen naar zwangere individuen leiden tot verkeerde conclusies over wat wel en niet genoeg vitamine D is. Een betere karakterisering

van de PK en een biomarker-gedreven opzet, zou kunnen helpen om klinische studies naar prenatale vitamine-D-suppletie robuuster te maken.

Het tweede hoofdstuk beschrijft de PK van prenatale vitamine D tijdens de zwangerschap in muizen. In de suppletiestudie verhoogde zwangerschap significant de omzetting van 25(OH)D naar 1,25(OH)<sub>2</sub>D en beïnvloedde de weefseldistributie van vitamine D metabolieten. Bij een hoge maternale vitamine D inname waren de nieren en de placenta de belangrijkste weefsel reservoirs. Overdracht van vitamine D metabolieten naar de foetus was verzadigbaar, wat wijst op actieve regulatie van vitamine D transport door de placenta. Daarnaast werden relatief hoge 25(OH)D concentraties in het longweefsel aangetroffen, wat het concept ondersteunt dat de longen een belangrijk doelorgaan voor vitamine D zijn. Deze patronen zijn in lijn met een potentiële rol van vitamine D in het respiratoire (immuun)systeem en effecten op de functie van de placenta, maar laten ook zien dat een hoge vitamine D inname bij muizen mogelijk niet leidt tot een lineaire stijging in foetale blootstelling. Zwangerschap lijkt dus te zorgen voor herverdeling van vitamine D metabolieten en een versoepeling van de normaal gesproken strikte regulatie van de verhoudingen tussen circulerend 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ondertussen ontstaan nieuwe regulatie mechanismes, bijvoorbeeld in de placenta.

Het derde hoofdstuk onderzoekt een klinisch verband tussen prenatale vitamine D blootstelling en astma of piepende ademhaling bij het kind, met behulp van een populatie-farmacokinetisch (popPK) model. Het popPK-model van prenatale vitamine D suppletie genereerde individuele schattingen van de area under the curve (AUC) van serum 25(OH)D in de moeders, gebaseerd op de gegevens van de twee grootste gerandomiseerde klinische studies (RCT's) naar prenatale vitamine D en respiratoire uitkomsten bij het kind tot nu toe: de VDAART en COPSAC. In beide trials was een hogere blootstelling aan 25(OH)D tijdens de zwangerschap geassocieerd met lagere kans op astma of piepen bij het kind en met verbeterde longfunctie. De klaring van serum 25(OH)D nam toe met de zwangerschapsduur en met een hoger lichaamsgewicht van de moeder en had een inverse relatie met baseline 25(OH)D concentraties, wat kan suggereren dat een gepersonaliseerde doseerstrategieën nodig is om consistente prenatale vitamine D blootstelling voor alle zwangere vrouwen te garanderen. Gezamenlijk ondersteunen deze inzichten de maternale vitamine D concentraties verbonden zijn aan het risico op astma of piepen bij het kind.

Om subpopulaties te identificeren die wellicht meer baat hebben bij suppletie en om het ontwerp van toekomstige klinische studies naar prenatale vitamine D suppletie te optimaliseren, onderzochten we hoe de baseline 25(OH)D status en de timing van de start van

suppletie de behandelrespons in VDAART modificeerden. Een eerdere start (eerste trimester) was geassocieerd met een grotere daling in de kans op astma/piepen bij het kind, in lijn met de praktische overweging dat het bereiken van een steady state enige tijd kost en preklinische data die suggereert dat vitamine D al betrokken is bij de foetale long morfogenese in het eerste trimester. Daarnaast was de associatie met minder asthma/piepen het sterkst bij moeders die bij aanvang ernstig deficiënt waren, wat hun logischerwijs grotere fysiologische behoefte aan suppletie benadrukt, eerdere PK-observaties weerspiegelt en het belang onderstreept van het includeren van een vitamine D deficiënte populatie om de ware effecten van suppletie in klinische studies betrouwbaar te kunnen detecteren.

Het vierde hoofdstuk beschrijft andere perinatale risicofactoren die samenhangen met respiratoire aandoeningen en met de algemene gezondheid van moeder en kind. In de VDAART bleek een hoger gewicht naar leeftijd van het kind de kans op astma/piepen in de vroege levensfase te verhogen. Echter, het verhoogde risico werd gedreven door voldragen kinderen, terwijl een grotere groei bij premature kinderen juist was geassocieerd met een verlaagd risico op asthma/piepen. Overmatig lichaamsgewicht of vetweefsel bij voldragen kinderen kan hen potentieel blootstellen aan luchtweg dysanapsis, terwijl inhaalgroei bij premature kinderen de longontwikkeling kan ondersteunen en wellicht verbeterde alveolarisatie en extra gaswisselingsoppervlak mogelijk maakt. Deze bevindingen pleiten voor context specifieke adviezen over vroege gewichtstoename aangezien extra gewicht niet universeel gunstig of ongunstig lijkt te zijn.

Daarnaast bleek de BMI van de moeder voor de zwangerschap en de gewichtstoename tijdens de zwangerschap een belangrijke voorspeller van excessieve gewichtstoename van het kind vanaf de geboorte tot de leeftijd van 8 jaar, hetzelfde traject dat bij voldragen kinderen gekoppeld kan worden aan een verhoogd risico op astma/piepen. Gezien het feit dat de BMI van de moeder geassocieerd is met een hoger risico op astma/piepen bij het kind en de PK van prenatale vitamine D suppletie verandert, kan suppletie gebaseerd op lichaamsgewicht bij deze hogere-risico moeders gerechtvaardigd zijn om vergelijkbare blootstelling te bereiken en gezondheidsuitkomsten te maximaliseren.

Naast gewichtsmanagement kunnen ongunstige zwangerschapsuitkomsten, zoals pre-eclampsie (PE), de gezondheid van het kind ook na de geboorte beïnvloeden. Neonaten uit PE-zwangerschappen vertoonden afwijkende DNA-methylatie in het navelstrengbloed, verrijkt voor cardiovasculaire en angiogene processen, waaronder de apelin- en cGMP/Notch paden. Deze resultaten suggereren dat prenatale complicaties potentieel epigenetische herprogrammering van de foetus kunnen induceren, waarbij de activatie/inhibitie

verandert wordt van genen die geassocieerd zijn met cardiovasculaire functie. Dit zou mogelijk langdurige gezondheidsimplicaties voor kinderen kunnen hebben.

Ongunstige zwangerschapsuitkomsten kunnen ook via andere mechanismen overgedragen worden op het kind. Daarom onderzochten we of PE of spontane vroeggeboorte (sPTB) het microbioom van het kind in de vroege levensfase beïnvloedt. De ontwikkeling van het microbioom wat betreft alfa- en bèta-diversiteit verliep vergelijkbaar met normale zwangerschappen, maar zowel kinderen uit PE- als sPTB-zwangerschappen vertoonden verschillen op taxonniveau (bijv. veranderde verhoudingen van Firmicutes, Actinobacteriota en Fusobacteriota). Borstvoeding en methode van bevalling waren eveneens belangrijke factoren voor de ontwikkeling van het microbioom van kinderen. Dit suggereert dat de globale ontwikkeling van het microbioom ogenschijnlijk onaangetast kan zijn, terwijl er op taxonniveau onevenwichtigheden blijven bestaan die functionele consequenties zouden kunnen hebben. De mogelijke relatie tussen prenatale problemen en tekenen van microbiële dysbiose vanaf de geboorte tot de leeftijd van 5 jaar wijst op een alternatieve manier waarop blootstellingen tijdens de zwangerschap de postnatale gezondheid op langere termijn kunnen beïnvloeden.

Ten slotte is maternale inflammatie een belangrijke factor tijdens de zwangerschap, aangezien zwangerschap een gekarakteriseerd wordt door een staat van gecontroleerde inflammatie. In VDAART hadden vrouwen die een mannelijke foetus droegen hogere concentraties C-reactief proteïne (CRP) in de vroege tot middelste fase van de zwangerschap. Daarnaast werden verschillen in CRP- en interleukine-8- (IL-8-)concentraties waargenomen naar maternale ras/ethniciteit en BMI, onafhankelijk van zwangerschapscomplicaties. Deze variaties illustreren de heterogeniteit van het maternale immuunsysteem tijdens de zwangerschap. Het kan daarom relevant zijn om bij het ontwerpen van suppletie strategieën voor stoffen die eventueel op immuuncellen inwerken en inflammatie moduleren, zoals vitamine D, rekening te houden met foetaal geslacht, genetische afkomst (in plaats van ras) en maternale BMI.

Als geheel hebben we in dit proefschrift onderzocht of een voldoende prenatale vitamine D status kan bijdragen aan een lager risico op astma/piepen op jonge leeftijd en een betere longfunctie, wanneer prenatale vitamine D suppletie optimaal wordt ingezet. Mechanistische dierexperimenten en klinische data suggereren dat 25(OH)D serumdrempels voor goede skeletuitkomsten mogelijk niet volledig te vertalen zijn naar de zwangerschap. Biomarkers die lokale weefselconcentraties beter weerspiegelen en een gepersonaliseerde dosering is gewenst. Het includeren en prioriteren van moeders die een verhoogd risico

op een vitamine D tekort hebben, op tijd starten met suppletie en doseren volhouden tot een gemonitorde streefwaarde, maar ook rekening houden met variabelen die de vitamine D PK kunnen beïnvloeden en meer informatieve biomarkers dan serum 25(OH)D, kunnen allemaal helpen om het ontwerp van klinische studies naar de voordelen van prenatale vitamine D suppletie te optimaliseren. Als deze stappen worden gezet, zouden vitamine D biologie, klinische studie design en prenatale zorg beter op elkaar worden afgestemd, zodat een voldoende vitamine D status haalbaar wordt voor alle zwangere vrouwen. Pas op dat moment kunnen we de voordelen van vitamine D suppletie echt beginnen te ontrafelen en op robuuste wijze beoordelen of het kan leiden tot een klinisch betekenisvolle vermindering van vroege respiratoire morbiditeit, terwijl tegelijkertijd de gezondheid van moeder en kind in bredere zin wordt bevorderd.

