



DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Déficit de vitamina D en mujeres embarazadas: Factores de riesgo y el efecto en el niño

Tesis doctoral

Marcela Villalobos Martínez



Universitat Rovira i Virgili

Reus

2019

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

Marcela Villalobos Martínez

**DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES
EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y
EFECTO EN EL NIÑO**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por la **Dra. Victoria Arija Val**
y la **Dra. Mónica Tous Márquez**

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus, 2019

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Ciencias Médicas Básicas

C/ Sant Llorenç, 21

43201 Reus

Tel. 977-759306

FAX: 977-759352

a/e: scmed@urv.cat

La Profesora Victoria Arija Val, catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública y la Dra. Mónica Tous Márquez, profesora e investigadora, ambas del Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat Rovira i Virgili.

HACEN CONSTAR:

Que el presente trabajo, titulado "*Déficit de vitamina D en mujeres embarazadas: Factores de riesgo y efecto en el niño*", que presenta *Marcela Villalobos Martínez* para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Reus, 6 de mayo del 2019.

Dra. Victoria Arija Val

Directora

Dra. Mónica Tous Márquez

Co-directora

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

A mis padres, con todo mi amor.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

AGRADECIMIENTOS

Finaliza una de las etapas más importantes de mi vida, y en este momento es inevitable retroceder el tiempo y recordar todas las experiencias vividas, y todas las personas que han estado en este camino y/o han formado parte de esta gran experiencia.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directoras de tesis, la Dra. **Victoria Arija** y la Dra. **Mónica Tous**. A la Dra. **Victoria** por darme la oportunidad, hace 3 años, de entrar al apasionante mundo de la investigación, por haberme formado, dirigido y atendido todas mis dudas, por sus consejos y su paciencia en los momentos más complicados. A Dra. **Mónica** por su ayuda, haberme dirigido y atendido todas mis dudas.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACYT) de México por haberme concedido una beca de posgrado que me permitió realizar esta tesis.

Gracias también a todos y cada uno de los miembros **NUTRISAM** dirigido por la Dra. Victoria Arija y la Dra. Fina Canals: Estefanía Aparicio, Nuria Aranda, Cristina Bedmar, Patricia Esteban, Carmen Hernández, Lucía Iglesias, Cristina Jardí, Cristina Mas, Paula Morales, Joana Roigé, Mónica Tous, Georgette Van Ginkel y Núria Voltas.

A mis “**Preventiva`s girls**”, con las que hemos iniciado y consolidado una bonita amistad y con las que también he compartido momentos inolvidables, llenos de risas, complicidad y buena onda. Ellas son (por orden alfabético): Estefanía Aparicio, Cristina Bedmar, Lucía Iglesias, Cristina Jardí y Sabina López.

Por supuesto quiero agradecer y reconocer el enorme apoyo de una gran mujer, mi madre. Gracias Katie por todo tu apoyo, por tu esfuerzo, por ser mi más grande motivación, sin ti jamás hubiera llegado hasta aquí. Te amo, siempre juntos. También quiero darte las gracias a ti, papa, por siempre motivarnos a llegar a lo más alto y aunque ya no puedas leer estas palabras, sabes que siempre te recordaré. Un beso hasta el cielo. A mis hermanos Felipe y Ricardo por su gran amor y apoyo incondicional, los amo con todo mi corazón. Anders, gracias por tu apoyo.

Además, quiero agradecer en estas líneas a la Familia Biarnès Civit, que desde el inicio de esta experiencia siempre me han apoyado y han estado en los momentos más difíciles. Muchas gracias por hacerme sentir parte de la familia. A Nil, gracias por todo tu amor, paciencia y apoyo incondicional durante toda esta etapa. Els estimo molt.

¡A todos muchas gracias!

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

RESUMEN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

RESUMEN

Déficit de vitamina D en mujeres embarazadas: Factores de riesgo y efecto en el niño.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de déficit de vitamina D es elevada a nivel mundial y se ha convertido en un problema de salud pública, siendo las mujeres embarazadas uno de los grupos en riesgo. Conocer los factores que aumentan el riesgo de déficit de vitamina D en este grupo de población permitirá realizar estrategias preventivas más eficaces y así evitar las consecuencias de la hipovitaminosis sobre la salud de su hijo.

OBJETIVO

Valorar la prevalencia del déficit de la vitamina D en las mujeres embarazadas, los factores de riesgo asociados a la hipovitaminosis y sus consecuencias en el niño.

METODOLOGÍA

Esta tesis la conforman un estudio comunitario con datos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

1. Estudio comunitario: vitamina D en mujeres embarazadas.

Este estudio forma parte de un estudio más amplio que valora el estado de salud de las mujeres embarazadas desde diferentes ámbitos (nutricional, psicológico, medioambiental) y su relación sobre el desarrollo físico y neuroconductual de sus bebés (Proyecto ECLIPSES - PI12/02777- y ECLIPSES-NEN - PI1702252). Registrado (EU Clinical Trial Register: EUCTR-2012-005480-28; ClinicalTrials.gov: NCT03196882) y aprobado el comité de ética del Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) y por el Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV).

Diseño longitudinal. Realizado en 12 centros de Asistencia a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) de la comarca de Tarragona, del Instituto Catalán de la Salud.

Participaron 793 mujeres adultas mayores de 18 años con ≤ 12 semanas de gestación, capaces de entender el idioma castellano o catalán por sí misma o a través de su acompañante, así como las características del estudio, las cuales firmaron el consentimiento informado.

Se valoraron las siguientes variables maternas: Historia clínica, datos clínicos y obstétricos, medidas antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal), estilo de vida (actividad física, consumo de alcohol y tabaco), hábitos alimentarios y los parámetros bioquímicos (Vitamina D y ferritinas séricas). En el niño se valoró: Historia clínica (sexo, tipo de parto, edad gestacional, test de apgar, etc.), mediciones antropométricas al nacer, parto pretérmino, tipo de lactancia y el neurodesarrollo.

Se analizaron los datos mediante las pruebas estadísticas de chi cuadrado, t de Student, ANOVA y modelos multivariantes. Se consideró en $<0,05$ el nivel de significación. Se utilizó el software SPSS para Windows versión 24.0 para el análisis de los datos.

2. Revisión sistemática y metaanálisis: vitamina D materna y el desarrollo del niño.

Para valorar el estado del conocimiento científico sobre la asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el desarrollo antropométrico, frecuencia de partos pretérmino y desarrollo neurológico de sus hijos se realizó una revisión sistemática y metaanálisis, en las principales bases de datos (PubMed/MEDLINE, Scopus y Bases de datos de la Biblioteca Cochrane) hasta abril de 2017. Se incluyeron 54 estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) artículos originales sobre el tema de interés en mujeres embarazadas sanas adultas. Se definió deficiencia de vitamina D: <30 nmol/L e insuficiencia: <50 nmol/L. Se estimaron las diferencias en las medias (intervalos de confianza del 95%) en las variables cuantitativas y la Odds Ratio (OR) (intervalos de confianza del 95%) utilizando efectos aleatorios en las variables categóricas. La

heterogeneidad > 50% ($p < 0.1$) se consideró alta. Se analizó el posible sesgo de publicación. El análisis de los datos se realizó con el software Review Manager.

3. Revisión sistemática: vitamina d materna y el neurodesarrollo del niño.

Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta enero del 2018. Se seleccionaron los estudios que relacionaban el estado de la vitamina D durante el embarazo con algún dominio del neurodesarrollo del niño (mental, motor, lenguaje, cociente intelectual y comportamiento)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio comunitario observamos una prevalencia de deficiencia de vitamina D (<30 nmol/L) en mujeres embarazadas del 50,2 % y de insuficiencia (30-50 nmol/L) del 30,3 %, el primer trimestre de gestación, con niveles de $20,2 \pm 5,6$ nmol/L y $38,6 \pm 5,5$ nmol/L, respectivamente.

Los factores relacionados con los niveles de vitamina D en estas embarazadas, analizado en modelos multivariantes ajustados, son: las etnias árabes (β -0,722; EE 0,076, $p < 0,001$; $p < 0,001$) o de piel morena (β -0,193; EE 0,073, $p < 0,008$; $p < 0,001$), tener exceso de peso (β -0,135; EE 0,040, $p < 0,001$; $p < 0,001$), un consumo bajo (100g/día: β -0,035; EE 0,015, $p < 0,021$; $p < 0,001$), y haberse realizado la extracción de la vitamina D en invierno-primavera (β -0,378; EE 0,041, $p < 0,001$; $p < 0,001$) y tener un nivel socioeconómico bajo (β -0,117; EE -0,056, $p < 0,038$; $p < 0,0010$) y realizar menos actividad física (β -3.67E-5; EE 0,000, $p = 0,054$; $p < 0,0010$)

Los niveles de vitamina D (deficiencia e insuficiencia) de las embarazadas de nuestro entorno no se relacionan con los parámetros antropométricos, ni con la frecuencia de partos pretérmino en sus recién nacidos, en análisis multivariantes. En el metaanálisis tampoco se observa relación con el peso (MD -19,27 g; 95% CI -63,34 a 24,80 g), la talla (MD 0,12 cm; 95% CI -0,09 a 0,33 cm) y perímetro cefálico (MD 0,47 cm; 95% CI -1,11 a 0,16 cm) al nacer cuando los niveles maternos son

insuficientes, aunque si con el mayor porcentaje de niños pequeños para la edad gestacional (OR 1,43; 95% CI 1,08 a 1,91) y partos pretérmino (OR 1,28; 95% CI 1,08 a 1,52), y cuando los niveles maternos son deficientes (OR 1,59; 95% CI 1,24 a 2,03; OR 1,23; 95% CI 1,05 a 1,43, respectivamente). Esto parece indicar que la afectación en el desarrollo físico del bebé requiere niveles muy bajos de vitamina D. Aunque a nivel global en el metaanálisis se observe efecto, casi todos los estudios realizados en población europea con análisis ajustados por las variables asociadas tampoco encuentran ninguna relación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo físico del bebé.

En las embarazadas y niños de nuestro entorno se observan relaciones entre los mayores niveles de vitamina D en el primer trimestre (no en el tercer trimestre) y una mejor puntuación en los índices de desarrollo mental del niño a los 40 días del nacimiento (β 1,5; EE 0,775, $p=0,047$; $p < 0,0010$), independientemente de la edad gestacional. Coincidiendo con los resultados del metaanálisis que por cada nmol/L menos de vitamina D se reduce la puntuación del test en - 1.82 puntos (- 1,82 a -0,42 puntos); $p < 0,002$)

En nuestra muestra, coincidiendo con el metaanálisis, se observa que los mayores niveles de vitamina D tanto en el primer (β 2,1; EE 0,729, $p=0,004$; $p < 0,0010$) como en el tercer trimestre de gestación se relaciona con mejores puntuaciones en el ítem del lenguaje del bebé (β 1,690; EE 0,821, $p=0,040$; $p < 0,001$), independientemente otras variables relacionadas con el lenguaje, como la edad gestacional y los niveles séricos de ferritina (ng/ml).

Los mayores niveles de vitamina D del tercer trimestre en las embarazadas de nuestro entorno se relacionan con mejores puntuaciones en el índice de desarrollo motor del bebé (β 13,175; EE 1,283, $p=0,006$; $p < 0,001$), independientemente de la edad gestacional y el consumo de tabaco. Sin embargo, no se observa relación con los niveles de vitamina D del primer trimestre de gestación, ni tampoco se observa en el metaanálisis, el cual no discrimina entre los trimestres de gestación de la vitamina D.

CONCLUSIONES

Las mujeres embarazadas de nuestro entorno presentan una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D. La identificación de los factores de riesgo relacionados con este déficit en nuestra población permitirá realizar acciones más específicas durante el control de la gestación. Los niveles bajos de vitamina D durante la gestación parecen no afectar al desarrollo antropométrico del bebe en nuestro entorno. Sin embargo, se ha constatado que esta deficiencia en la madre afecta negativamente al desarrollo mental, al lenguaje y al desarrollo motor del bebé, habiéndose podido describir diferentes riesgos dependiendo del momento gestacional.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

ÍNDICE

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	1
RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS	3
INTRODUCCIÓN	7
1. Características generales de la vitamina D	9
1.1 Estructura química de la vitamina D	9
1.2 Fuentes de la vitamina D	10
1.2.1 Síntesis cutánea	10
1.2.2 Dietética	11
1.3 Metabolismo de la vitamina D	12
1.4 Funciones de la vitamina D: clásicas y no clásicas	15
1.5 Determinación del estado de vitamina D	18
1.5.1 Métodos analíticos	19
1.5.2 Valores de referencia	20
2. Vitamina D durante el embarazo	22
2.1 Funciones específicas de la vitamina D durante el embarazo	22
2.2 Necesidades de vitamina D en la mujer embarazada	24
2.3 Prevalencia del déficit de vitamina D en mujeres embarazadas	26
2.4 Factores de riesgo asociados al déficit de vitamina D	27
2.5 Efecto del déficit de vitamina D en la mujer embarazada	34
3. Efecto del déficit de vitamina D en la mujer embarazadas sobre el niño	40
3.1 Antropométricos	41
3.1.1 Peso	41
3.1.2 Talla	43
3.1.3 Perímetro cefálico	44
3.1.4 Niños pequeños para la edad gestacional	45
3.2 Partos pretérmino	47
3.3 Neurodesarrollo del niño	48
3.3.1 Desarrollo cognitivo	49
3.3.2 Desarrollo Psicomotor	51
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	53
1. Hipótesis	55
2. Objetivos	55
	57

MATERIALES Y MÉTODOS

1.	Estudio comunitario: Vitamina D en mujeres embarazadas y efecto en el bebé.	59
1.1	Diseño de estudio	59
1.2	Población de estudio	60
1.2.1	Criterios de selección	60
1.3	Procedimiento	60
1.4	Variables de estudio	61
1.4.1	Variables maternas	61
1.4.2	Variables del niño	64
1.5	Análisis estadístico	65
2.	Revisión sistemática y metaanálisis: Vitamina D materna y el desarrollo del niño	68
2.1	Búsqueda de la literatura	68
2.2	Selección de los estudios	69
2.3	Análisis estadístico	71
	Revisión sistemática: Vitamina D y el neurodesarrollo del niño	73
3.1	Estrategia de búsqueda	73
3.2	Criterios de inclusión y exclusión	75
3.3	Codificación de las variables e instrumentación	75
	RESULTADOS	77
1.	Estudio comunitario: Vitamina D en mujeres embarazadas y efecto en el bebé	79
1.1	Artículo: Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in Spanish pregnant women	81
1.2	Efecto de la Vitamina D materna y el desarrollo antropométrico y partos pretérmino en el recién nacido.	105
1.3	Efecto de la Vitamina D materna y el neurodesarrollo a los 40 días del nacimiento	108
2.	Revisión sistemática y metaanálisis: Vitamina D materna y el desarrollo del niño	113
2.1	Artículo: Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies	115
3.	Revisión sistemática: Vitamina D y el neurodesarrollo del niño	133
3.1	Artículo: Vitamina D durante el embarazo y neurodesarrollo del niño: revisión sistemática	137

DISCUSIÓN	157
1. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el primer trimestre del embarazo	161
2. Factores asociados a la hipovitaminosis D en el primer trimestre del embarazo.	162
3. Efecto de los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre los parámetros antropométricos y partos pretérminos del recién nacido	167
4. Efecto de los niveles de vitamina D sobre el neurodesarrollo del niño	170
CONCLUSIONES	177
BIBLIOGRAFÍA	181

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

ABREVIATURAS

UVB	<i>Ultravioleta</i>
DBP	<i>Glicoproteína transportadora</i>
FGF-23	<i>Factor fibroblástico</i>
PTH	<i>Paratohormona</i>
VDR	<i>Receptor de la vitamina D</i>
RIA	<i>Radioinmunoensayo</i>
CLIA	<i>Inmunoensayo de quimioluminiscencia</i>
HPLC	<i>Cromatografía de alta eficacia</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
IMC	<i>Índice de Masa Corporal</i>
FPS	<i>Factor de protección solar</i>
EFSA	<i>Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria</i>
IOM	<i>Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de Estados Unidos y Canadá</i>
PE	<i>Preeclampsia</i>
BMJ	<i>British medicine journal</i>
DMG	<i>Diabetes mellitus gestacional</i>
PC	<i>Perímetro cefálico</i>
PEG	<i>Pequeño para la edad gestacional</i>
ASSIR	<i>Atención a la salud sexual y reproducción</i>
ICS	<i>Instituto Catalán de la Salud</i>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

RELACIÓN DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
Tabla 1. Nomenclatura de los compuestos relacionados con la vitamina D	10
Tabla 2. Contenido en vitamina D de distintos alimentos (mg/100 g)	12
Tabla 3. Diferentes métodos para la cuantificación de vitamina D	19
Tabla 4. Puntos de corte de la vitamina D	21
Tabla 5. Ingesta diaria recomendada de vitamina D por el Instituto de Medicina	25
Tabla 6. Recomendaciones de consumo de vitamina D para mujeres durante el embarazo en diferentes países y organizaciones	26
Tabla 7. Metaanálisis sobre la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de niños pequeños para la edad gestacional	46
Tabla 8. Etapas del desarrollo cognitivo durante los primeros años de vida	50
Tabla 9. Hitos del desarrollo motor del niño	52
Tabla 10. Características generales y antropométricos del recién nacido según el nivel de vitamina D durante el primer y tercer trimestre del embarazo (n= 458)	105
Tabla 11. Efecto de la vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre antropométricas y partos pretérmino en el recién nacido	107
Tabla 12. Parámetros del neurodesarrollo del niño de acuerdo con los diferentes puntos de corte de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo (n= 455)	108
Tabla 13. Efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre el índice del desarrollo mental	116
Tabla 14. Efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre el índice del desarrollo del lenguaje	110
Tabla 15. Efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre el índice del desarrollo motor	111

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

RELACIÓN DE FIGURAS

FIGURAS	PÁGINA
Figura 1. Estructura química del ergocalciferol (vitamina D2) y del colecalciferol (vitamina D3)	9
Figura 2. Metabolismo de la vitamina D	13
Figura 3. Esquema del metabolismo de la vitamina D y las respuestas funcionales en la madre, placenta y sistemas fetales	24
Figura 4. Contribución de los principales grupos de alimentos a la ingesta de vitamina D (%).	32
Figura 5. Diseño de estudio	59
Figura 6. Diagrama de flujo	70
Figura 7. Diagrama de los estudios incluidos	79

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

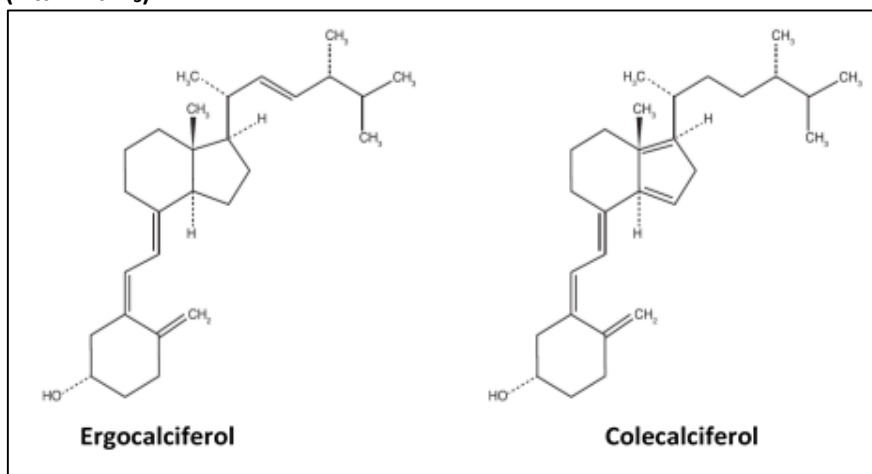
INTRODUCCIÓN

1. Características generales de la vitamina D

1.1 Estructura química de la vitamina D

La vitamina D es una molécula compuesta por 4 anillos (A, B, C y D) con diferentes cadenas laterales. Los anillos son derivados del colesterol y tiene una estructura esteroide; se le clasifica como secoesteroide porque presenta uno de los anillos abiertos (Chiellini y DeLuca, 2011). Se puede encontrar en dos formas: la vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol). La única diferencia entre la D₂ y D₃ es que el ergocalciferol tiene un doble enlace entre los carbonos 22 y 23. Estas dos formas son precursoras de las formas activas de la vitamina D (Chiellini y DeLuca, 2011).

Figura 1. Estructura química del ergocalciferol (vitamina D₂) y del colecalfiferol (vitamina D₃).



Fuente: figura extraída de Santarosa B y Arújo, 2015.

El colecalfiferol es la principal forma de la vitamina D y es producida en el tejido animal a partir de la exposición a rayos ultravioleta (UVB) sobre el 7-dehidrocolesterol. Mientras que, la vitamina D₂ es producida por irradiación de los esteroides en las plantas (Santarosa y Arújo, 2015). Aproximadamente el 90 % de la vitamina D es adquirida a través de la síntesis cutánea y el resto por la ingesta de alimentos que contengan esta vitamina (Holick, 1999).

Tabla 1. Nomenclatura de los compuestos relacionados con la vitamina D

Nomenclatura antigua		Nomenclatura moderna
Vitamina D ₃	Colecalciferol	Calcidiol
25-Hidroxivitamina D ₃	25-Hidroxicolecalciferol	Calcidiol
1 α ,25-Dihidroxivitamina D ₃	1 α ,25-Dihidroxicolecalciferol	Calcitriol
24R,25-Dihidroxivitamina D ₃	24R,25-Dihidroxicolecalciferol	24-Hidroxicalcidiol o 24R, 25-calcitriol
Vitamina D ₂	Ergocalciferol	Ercaciol
25-Hidroxivitamina D ₂	25-Hidroxi ergocalciferol	Ercalidiol
1 α ,25-Dihidroxivitamina D ₂	1 α ,25-Dihidroxi ergocalciferol	Ercalcitriol

Fuente: tabla extraída del Martínez y cols., 2017.

1.2 Fuentes de vitamina D

La vitamina D se puede obtener de dos formas, endógena y exógena. La principal fuente de vitamina D para los humanos es la endógena, que consiste en la síntesis cutánea por medio de la exposición a los rayos UVB. Por otro lado, también puede obtenerse a través de la dieta, sin embargo, son limitados los alimentos que contienen vitamina D y el contenido de estos productos es bajo.

1.2.1 Síntesis cutánea

En los humanos, la vitamina D₃ es sintetizada a través de la exposición a los rayos UVB (longitudes cortas de 290 a 315 nm). La radiación de los rayos UVB penetran en las células de la piel y se fotoisomeriza el 7-deshidrocolesterol (provitamina D₃), un precursor de la vitamina D₃ (Webb, 2006). En este proceso el anillo B se rompe por la luz UVB y después se forma la previtamina D₃ (Bikle, 2014). La previtamina D₃ puede seguir el proceso de transformación en dos isómeros inertes el taquicolesterol y lumisterol a través de una nueva fotocoverción y posteriormente sufrir una isomerización química dando como resultado la

vitamina D₃ (Martínez y cols., 2017; Webb, 2006). La síntesis de vitamina D a través de la exposición solar es potente, si un adulto (en traje de baño) se expone a una dosis eritematosa mínima de rayos UVB, la cantidad producida de vitamina es equivalente a la ingesta de 10,000 a 25,000 UI (Wacker y Holick, 2013).

1.2.2 Dietética

La vitamina D se encuentra en pocos alimentos, la fuente dietética principalmente son los pescados grasos (arenques, salmón o sardinas), los aceites de hígado de pescado y los huevos de gallina. Como ya hemos mencionado, los alimentos con vitamina D son limitados y con muy bajo contenido, a excepción de pescados como el salmón y la sardina de 5 a 15 µg (200 a 600 UI) /100 g (Grant y Holick, 2005). Ante esta situación, hay países que implementan la fortificación de productos con vitamina D y en estas poblaciones el mayor consumo de vitamina D procede de alimentos fortificados como la leche, margarina, panes, cereales de desayuno y jugo de naranja (Santarosa y Araujo, 2005).

La fortificación de alimentos con vitamina D varía considerablemente en diferentes países de Europa. La cantidad máxima de vitamina D que puede ser añadida es diferente de un país a otro; sin embargo, en la mayoría de los países el nivel es de 80 µg de vitamina D/kg de alimento. La fortificación puede ser obligatoria o voluntaria y puede estar completamente reglamentada (como lo que ocurre en países escandinavos en donde es más restrictiva y es necesario de un comité científico que indique su beneficio) o no (Andersen y cols., 2011; Ovesen y cols., 2003). En países del norte como Suecia y Finlandia fortifican la leche y sus derivados; mientras que, en el Reino Unido solo fortifican la margarina (Lethonen y cols., 1999). En otros países como Australia, la fortificación de vitamina D es obligatoria en margarinas y voluntaria en la crema de leche, leche en polvo, yogur y quesos (Holick y cols., 2011).

Tabla 2. Contenido de vitamina D de distintos alimentos (mg/100 g)

Fuentes	Contenido de vitamina D
Pescados	
Salmón	16
Arenque	27
Anguila	20
Sardinias enlatadas	12
Huevo	
Entero	1,75
Yema	4,95
Grasa y aceites	
Aceite de hígado de bacalao	16-40
Leche y productos lácteos	
Leche de vaca	0.01-0,03
Leche humana	0,04
Queso	0,03-05
Yogur	Trazas—0,04

Fuente: tabla extraída de Martínez y cols., 2017.

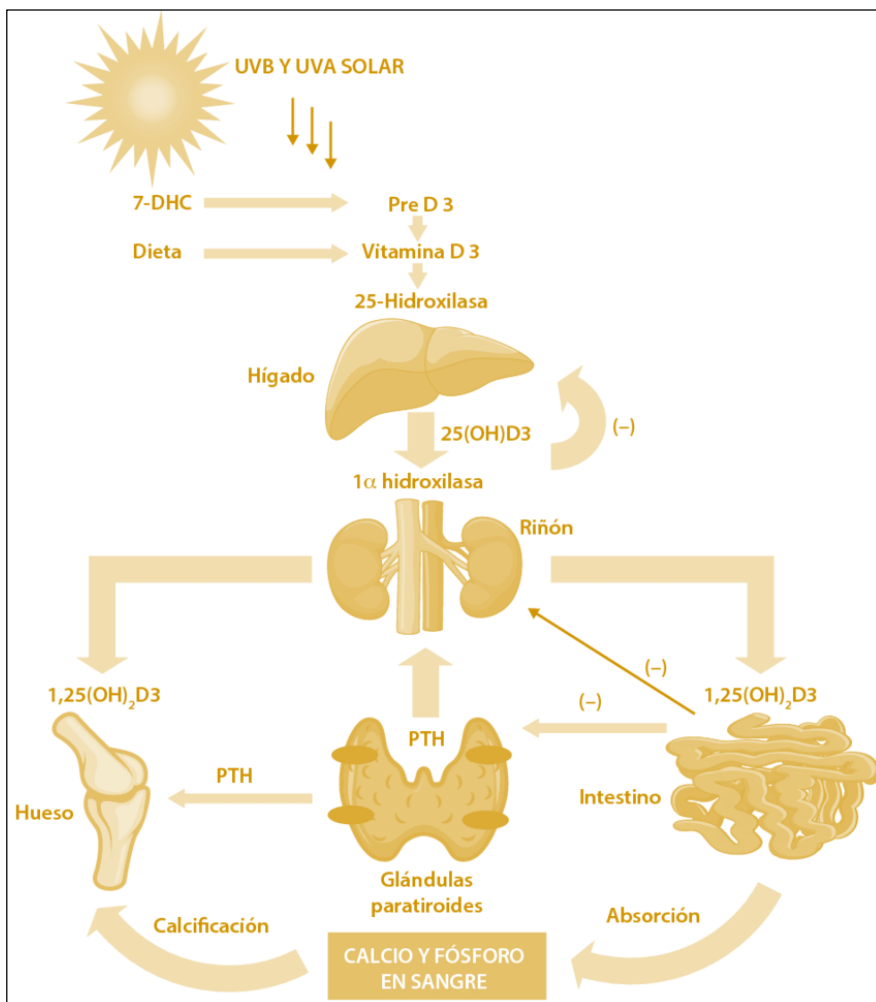
1.3 Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D que se sintetiza a nivel cutáneo y la que se obtiene por los alimentos para convertirse en la forma activa y ejercer sus funciones debe pasar por algunas transformaciones químicas (dos hidroxilaciones).

La primera hidroxilación se lleva a cabo en el hígado y se realiza en la posición 25 por la enzima 25-hidroxilasa; de esta transformación se obtiene la 25-hidroxivitamina D (calcidiol). Esta enzima forma parte de un sistema de enzimas con función de citocromo P-54 incluyendo CYP27B1. La CYP27B1 es importante en esta hidroxilación y se ha observado que en pacientes que tienen una alteración en este gen produce signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D (Christakos y cols., 2010). La 25 hidroxivitamina D [25(OH) D] es la principal forma circulante y, por tanto, el indicador para medir los niveles de vitamina D en el organismo. Esta forma de vitamina D aun es inactiva. Posteriormente, pasará a la sangre unida a la DBP (D-binding protein o proteína

fijadora de vitamina D) y llegará al riñón donde se produce la segunda hidroxilación.

Figura 2. Metabolismo de la Vitamina D



Fuente: figura extraída de Rosero, 2015.

En el riñón, la hidroxilación se lleva a cabo por las enzimas 1α-hidroxilasa y 24R-hidroxilasa que se ubican en las células del túbulo proximal (Martínez y cols., 2017). De esta transformación química surge la 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25 (OH)₂ D₃ o Calcitriol) y 24,25 dihidroxivitamina D₃ (24-hidroxicalcidiol). La 1,25 (OH)₂ D₃ tiene actividad biológica y ejerce su función en varios tejidos de órganos

como la placenta, cerebro, pulmón, colón, próstata, corazón, páncreas, etc. (Martínez y cols., 2017; Mataix y cols., 2002).

En cuanto a su eliminación, se realiza a través de la bilis y en muy poca proporción en la orina.

Regulación de la síntesis de vitamina D

Debido a que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un metabolito de gran actividad su concentración está muy regulada. Los factores más importantes que regulan la síntesis son: la hormona paratiroidea (PTH), los niveles de calcio y fósforo, el factor fibroblástico (FGF-23) y la propia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Santarosa y Araújo, 2015; Sutton y McDonald, 2003).

Cuando existen niveles bajos de calcio (hipocalcemia) o de vitamina D se produce un aumento de la PTH que actúa a través de dos vías: 1) incrementando la transcripción de la 1α -hidroxilasa y su actividad, elevando la síntesis de calcitriol por medio de las acciones del AMP cíclico y la proteína quinasa A (Camp/PKA); y 2) inhibiendo la 24-hidroxilasa y reduciendo la producción de 24-R-calcitriol (Martínez y cols., 2017). Por otro lado, cuando los niveles de vitamina D son los normales, la misma vitamina D inhibe la 1α -hidroxilasa renal y disminuye los niveles de calcitriol (Martínez y cols., 2017). Hay que añadir, que los niveles de estrógenos, glucocorticoides, calcitonina y somatotropina intervienen en la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por medio de la influencia sobre los niveles de PTH.

Por otro lado, el FGF-23 se encarga de promover la excreción renal de fosfato a través de la disminución de su reabsorción. Este proceso se realiza por medio del siguiente mecanismo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce la expresión del FGF-23, este factor inhibe la 1α -hidroxilasa y promueve la 24-hidroxilasa en el riñón, de esta manera se inhibe la síntesis y se promueve el catabolismo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Zuluaga y cols., 2011).

Acciones genómicas y no genómicas de la vitamina D: Mecanismos de acción

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ produce respuestas biológicas a través de la regulación de la transcripción génica (respuestas genómicas) y activa una serie de vías de traducción de señales en la membrana plasmática (respuestas no genómicas o rápidas). Estas respuestas resultan de la interacción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con el VDR nuclear (*Vitamin D receptor* o receptor de la vitamina D), que se expresa en varios tejidos y órganos (Norman, 2008) regulando así la expresión de genes.

1.4 Funciones de la vitamina D: clásicas y no clásicas

Clásicas

La función principal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la homeostasis mineral, es decir, ayuda en el equilibrio de las concentraciones de calcio con el objetivo de mantener el esqueleto. Ayuda con este equilibrio a través de tres mecanismos: 1) Inducción de la expresión de las proteínas involucradas en la absorción intestinal del calcio; 2) movilización del calcio del hueso, cuando la dieta es pobre en calcio; 3) su unión con la PTH.

Las funciones de la vitamina D se llevan a cabo principalmente en los siguientes órganos y tejidos:

Intestino

La absorción de calcio en el intestino es una de las principales funciones de la vitamina D, aumenta la captación de calcio y fósforo a través de mecanismos de transporte activo. Este proceso ocurre en el duodeno y se necesitan de canales epiteliales de calcio TRV6, calbindina D, la bomba calcio ATPasa y la calmodulina (Martínez y cols., 2017).

El proceso de absorción de calcio en el intestino se produce en la membrana plasmática y el mecanismo es el siguiente: 1) el calcio se incorpora al enterocito por medio de los canales TRV6, 2) Cuando el calcio entra a la célula es captado

por la calmodulina, esta unión facilita el movimiento hasta llegar al citoplasma terminal e interaccionar con la calbindina. La calmodulina en la microvellosidad y la calbindina en el citosol permiten que el calcio fluya, 3) Este último paso se da por la acción de la bomba de Ca-ATPasa, el calcio sale al espacio extracelular a través la membrana basolateral (Martínez y cols., 2017).

La intervención de la vitamina D en este proceso es fundamental ya que sin una adecuada cantidad solo se llegaría absorber del 10 al 15 % del calcio y el 60 % del fosforo ingerido (Zuluaga y cols., 2011)

Riñón

En el riñón se lleva a cabo la regulación del calcio, principalmente en el túbulo distal. La vitamina D interviene en este proceso a través de la inhibición de la 1 α -hidroxilasa y la 24-hidroxilasa. Además, para prevenir la perdida de calcio, la PTH incrementa la reabsorción tubular del calcio, la expresión de calbindina y acelera el transporte de calcio en el túbulo distal (Zuluaga y cols., 2011).

Hueso

La 1,25 (OH)₂ D₃ tiene efectos en el hueso que van desde la formación hasta la reabsorción ósea. Estas funciones dependen de las concentraciones de calcio circulante y del proceso de absorción intestinal.

La 1,25 (OH)₂ D₃ interviene en la formación ósea promoviendo la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión a calcio óseo, como la osteocalcina, osteopontina y colágeno tipo I, a través de la interacción con el receptor VDRnun (Martínez y cols., 2017; Ceglia, 2009). Cuando los niveles de calcio se encuentren disminuidos, la PTH y la vitamina D promoverán la reabsorción del calcio a través de la liberación de calcio y fósforo que se encuentran en la matriz ósea con la finalidad de promover la actividad osteoclástica y poder mantener los niveles normales de estos dos minerales (Martínez y cols., 2017).

Glándula Paratiroides

Cuando existe una disminución de los niveles de calcio y son insuficientes para mantener las necesidades fisiológicas se produce un aumento en la síntesis y secreción de la PTH. Esta hormona promueve el aumento de las concentraciones de calcio a través de la liberación de calcio del hueso; además estimula la reabsorción renal. La vitamina D es un importante modulador de las funciones esta hormona.

No clásicas

Como se ha mencionado, algunos órganos y tejidos expresan el receptor de la vitamina D y responden a su forma activa. Además, en algunos tejidos se puede expresar la enzima 1 α -hidroxilasa (Holick, 2007). A continuación, se mencionan las funciones no clásicas de la vitamina D.

Proliferación y diferenciación celular

La 1,25 (OH)₂ D₃ directa o indirectamente interviene en el control de aproximadamente 200 genes, incluyendo los genes que regulan la proliferación, la diferenciación celular, apoptosis y angiogénesis (Holick, 2006; Holick y Garabedian, 2006; Nagpal y cols., 2005).

Sistema inmunitario

La vitamina D es un potente inmodulador. Estas son algunas de las funciones de la vitamina D en el sistema inmunitario: Capacidad de inhibir la proliferación de las células T, inducir la diferenciación de monocitos a macrófagos, incrementar la tasa de fagocitosis, inhibe la maduración de las células dendríticas, etc. (Martínez y cols., 2017) estas acciones favorecen al control de infecciones, enfermedades autoinmunes y rechazo a los trasplantes (Hemwison, 2010).

Sistema cardiovascular

La intervención de la vitamina D en el sistema cardiovascular puede darse en los cardiomiocitos (Souberbielle y cols., 2010) y en el sistema renina-angiotensina. Se ha observado en algunos estudios que un déficit de vitamina D puede estar relacionado con la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular (Scragg, 2010; Zittermann y cols., 2005).

Diabetes

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la secreción de insulina y se cree que puede estar involucrada en el mecanismo de acción (Martínez y cols., 2017), ya que en las células β del páncreas se encuentra el receptor VDR y la DBP (Mathieu, 2005).

Sistema nervioso

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede sintetizarse y degradarse en el cerebro. Se ha observado que un déficit de vitamina D está relacionado con patologías del sistema nervioso como, la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral y el Alzheimer (Martínez y cols., 2017).

1.5 Determinación de la vitamina D

La 25 hidroxivitamina D es la principal forma circulante en suero o plasma y, por lo tanto, es el indicador de las concentraciones de vitamina D. Este metabolito tiene una vida media de 3 semanas y puede encontrarse en dos formas $25(\text{OH})\text{D}_2$ y la $25(\text{OH})\text{D}_3$. Por lo tanto, la concentración es la suma de estos dos metabolitos [$25(\text{OH})\text{D}_3+\text{D}_2$] y se debe elegir el método más apropiado para medir ambas formas de la vitamina D (Calle-Pascual y Torrejón, 2012).

1.5.1 Métodos analíticos

Las metodologías utilizadas para la determinación bioquímica de la vitamina D generan diferentes resultados entre sí. Esto se debe a los siguientes factores: falta de estandarización frente al material de referencia, falta de trazabilidad de los estándares empleados por los diferentes fabricantes, diferente especificidad de los anticuerpos empleados, y diferente afinidad por la D₃ y D₂ (Calle-Pascual y Torrejón, 2012). Los diferentes métodos para cuantificar la vitamina D se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Diferentes métodos para la cuantificación de vitamina D

<p style="text-align: center;">Inmunoensayo manual</p> <ul style="list-style-type: none">- Radioinmunoensayo (RIA)- Inmunoensayo enzimático (EIA)
<p style="text-align: center;">Inmunoensayos automatizados</p> <ul style="list-style-type: none">- Liaison, Elecsys Roche, Abbott, Immulite Siemens, Biomérieux
<p style="text-align: center;">Métodos directos</p> <ul style="list-style-type: none">- Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)- Cromatografía líquida- espectrometría de masas LC–MS/MS (“Gold estándar”)

Fuente: tabla adaptada de Serrano y cols., 2017.

Los inmunoensayos utilizan anticuerpos o proteínas que reconocen específicamente las formas de la vitamina D (D₂ y D₃); este procedimiento puede automatizarse y son de menor tiempo y costo. Sin embargo, presentan ciertos aspectos negativos como la susceptibilidad a efectos de matriz, variabilidad en entre lotes, alta reactividad cruzada con el 24, 25 e inadecuada liberación de la proteína de unión a la vitamina D (Valero y cols., 2017).

Los métodos físicos directos de detección separan de forma eficaz la 25 (OH)D₂ y 25 (OH)D₃ de acuerdo con sus propiedades químicas. A este grupo pertenece la LC-MS/MS, considerada como el método de referencia para cuantificar las concentraciones de vitamina D. Las desventajas de estos procedimientos es que requieren de una infraestructura, personal calificado, mayor volumen de muestra y paso de extracción previo (Thiepont y cols., 2012; Heijboer y cols., 2012).

1.5.2 Valores de referencia

Como ya se ha mencionado, las concentraciones de vitamina D se cuantifican a través de la 25 (OH)D en plasma o suero y este valor varía dependiendo del método bioquímico utilizado. Hay que destacar tres conceptos importantes:

Suficiencia de vitamina D es aquella concentración que logra una adecuada síntesis de PTH, absorción de calcio y una correcta masa ósea con una reducción del riesgo a fracturas (Rodríguez y cols., 2009).

Insuficiencia de vitamina D concentraciones bajas de 25 (OH)D donde se comienzan a ver efectos negativos como el hiperparatiroidismo secundario y la pérdida de masa ósea. Asimismo, los niveles de PTH y 1,25 se encuentran dentro de los límites y con un aporte extra de vitamina D y calcio (suplementación) podrían mejorar (Rodríguez y cols., 2009).

Deficiencia de vitamina D comporta la aparición de un problema anatómico, fisiológico y bioquímico que puede resolverse con la administración de vitamina D. Un déficit de vitamina D también puede comprometer la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D₃ y PTH (Rodríguez y cols., 2009).

Actualmente no existe un consenso sobre los valores de referencia para definir los tres estados anteriormente descritos. Los científicos se basan en los puntos de

corte propuestos por la Sociedad Americana de Endocrinología y los del Instituto de Medicina de los Estados Unidos (Tabla 4).

Tabla 4. Puntos de corte del estado de la vitamina D.

	Instituto de Medicina (2011)	Sociedad Americana de Endocrinología (2011)
	Niveles de la 25 (OH)D	
Deficiencia	< 30 nmol/L (12 ng/mL)	<50nmol/L (20 ng/mL)
Insuficiencia	30 a 72,5 nmol/L (12 a 29 ng/mL)	52,5 a 72,5 nmol/L (21 a 29 ng/mL)
Suficiencia o niveles óptimos	>72,5 nmol/L (>29 ng/mL)	>75 nmol/mL (30 ng/mL)

Fuente: IOM, 2011 y Holick y cols., 2011.

2. Vitamina D durante el embarazo

Durante el embarazo y la lactancia las necesidades nutricionales se encuentran aumentadas para permitir el correcto crecimiento y desarrollo en estas dos etapas; asimismo para hacer frente a los diferentes cambios a los que se encuentra el organismo materno durante estos periodos. Dentro de las diferentes alteraciones endocrinológicas se encuentran los diferentes cambios en la homeostasis mineral con la finalidad de cubrir los requerimientos de calcio para el crecimiento del feto.

2.1 Funciones específicas de la vitamina D durante el embarazo

La síntesis, el metabolismo y la función de la vitamina D en esta etapa es muy compleja, debido a los diferentes cambios producidos para poder adaptarse a las necesidades en este periodo. A continuación, se mencionan dos procesos conocidos en donde interviene la vitamina D durante el embarazo:

Metabolismo de calcio en el embarazo

El calcio es transportado de la madre al feto a través de la placenta, se carece de evidencia científica acerca de todo este proceso. Se conoce que durante el primer y tercer trimestre de embarazo se produce un aumento de la absorción del calcio para cubrir los requerimientos de calcio del feto necesarios para la formación del esqueleto. Durante el embarazo se aumenta la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón y en la decidua y la placenta por medio de la acción enzimática de CYP27B1. La decidua produce $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la placenta $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sintetizada por la placenta se acumula en el hueso y puede estar involucrada con la osificación del esqueleto (Shin y cols., 2010). De acuerdo con la literatura, en los primeros trimestres del embarazo comienza la fijación de la matriz de colágeno en el hueso y en el último trimestre se lleva a cabo la calcificación del esqueleto (Ryan y cols., 2015).

Procesos inmunomoduladores

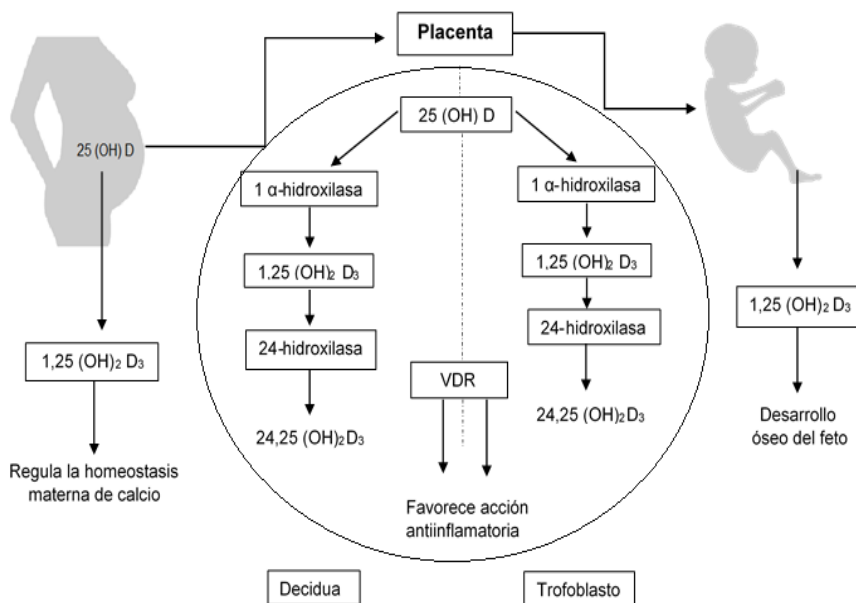
La $1,25 (OH)_2 D_3$ y la CYP27B1 tiene un papel importante en la red inmunomoduladora autocrina y paracrina durante el embarazo (Zehnder y cols., 2002). La $1,25 (OH)_2 D_3$ afecta a las células dentítricas y a los macrófagos deciduales, que a su vez interactúan en la interfaz materna y fetal para estimular las células T reguladoras (Evans y cols., 2004; Gregori y cols., 2001). La $1,25 (OH)_2 D_3$ inhibe la liberación de citoquinas Th1 y aumenta la liberación de citoquinas Th2.

Asimismo, esta modulación del sistema inmune puede evitar el rechazo del embrión implantado. De acuerdo con el artículo publicado por Shin y cols en el 2010, la $1,25 (OH)_2 D_3$ interviene en la transformación de las células endometriales y aumenta la expresión de gen HOXA10 (Du y cols., 2005), importante en la implantación del embrión y en la diferenciación mieloide en el embarazo temprano. A través de los tejidos de la placenta se secretan varias hormonas que mantienen el embarazo y que regulan todos los procesos fisiológicos que ocurren en la placenta.

En los sincitiotrofoblastos, el VDR, CYP2B1, CYP24A1 y la $1,25 (OH)_2 D_3$ de forma autocrina se combinan para regular la expresión de la gonadotropina, el lactógeno placentario, el estradiol y la progesterona (Barrera y cols., 2008; Stephanou y cols., 1994; Barrera y cols., 2007).

En resumen, $1,25 (OH)_2 D_3$ ayuda con la implantación del embrión y mantiene el embarazo normal, apoya el crecimiento fetal a través de la transferencia de calcio, controla la secreción de diferentes hormonas placentarias y limita la producción de citoquinas.

Figura 3. Esquema del metabolismo de la vitamina D y las respuestas funcionales en la madre, placenta y sistemas fetales



Fuente: figura extraída de Agudelo y cols., 2016.

2.2 Necesidades de vitamina D en la mujer embarazada

Las necesidades de micronutrientes durante el embarazo se llegan a cubrir con una dieta variada y balanceada. Así, el uso de suplementos se aconseja en aquellas vitaminas y minerales donde los requerimientos son muy altos y en mujeres en riesgo (desnutrición antes de la gestación, embarazos múltiples, adolescentes) (Martínez y cols., 2017). Estos suplementos deben estar indicados por profesionales médicos para recomendar las dosis adecuadas.

Como se ha mencionado, la vitamina D es esencial durante esta etapa ya que participa en la regulación del calcio y la expresión génica. Algunos estudios han observado que la deficiencia de vitamina D durante el embarazo se asocia a problemas en la salud materno-infantil (Aghajafari y cols., 2013; Wei y cols., 2013; Santamaria y cols., 2017; Roth y cols., 2017).

Actualmente las recomendaciones de vitamina D en la población general son ampliamente discutidas por los expertos, ya que se basan en la participación de la

vitamina D en el mantenimiento óseo. Los expertos aun consideran de inconsistentes los resultados de los efectos “no clásicos” de la vitamina D en la salud (Roth y cols., 2017).

En 2011 el Instituto de Medicina lanzó nuevas recomendaciones del calcio y la vitamina D basados en las funciones de la vitamina D en la salud ósea (Tabla 5).

Tabla 5. Ingesta diaria recomendada de vitamina D por el Instituto de Medicina

Grupo de edad	EAR	RDA	UL
	UI/día (µg/día)	UI/día (µg/día)	UI/día (µg/día)
0-6 meses	*	*	1000 (25)
6-12 meses	*	*	1500 (37,5)
1-3 años	400 (10)	600 (15)	2500 (62,5)
4-8 años	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9-70 años (hombres y mujeres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 años	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
14-50 años (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

Fuente: tabla extraída de la IOM, 2011. EAR: Necesidad media estimada; RDA: Ingesta dietética recomendada; UL: Nivel superior notable de ingesta.

Por otro lado, la Sociedad de Endocrinología en las guías para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D, sugiere que las mujeres embarazadas y las lactantes deberían consumir al menos 600 IU y consideran necesarios un consumo de 1500 a 2000 UI para mantener el nivel de 25 (OH)D por encima de 75 nmol/L (Holick y cols., 2011).

Tabla 6. Recomendaciones de consumo de vitamina D para mujeres durante el embarazo en diferentes países y organizaciones.

País/Organización	Recomendación de ingesta en el embarazo UI/día (µg/día)
USA y Canadá (IOM, 2011)	600 (15)
USA (Sociedad de endocrinología, 2011)	600 – 2000 (15-50)
WHO/FAO, 2014/2012	200 (5)
Europa	800 (20)
Austria* ¹	800 (20)
Bélgica ²	800 (20)
Francia ³	400 (10)
Alemania* ¹	800 (20)
Irlanda ⁴	400 (10)
España ⁵	600 (15)
Suiza ¹	800 (20)
Holanda* ¹	400 (10)

Fuente: tabla adaptada de Adaptado de Spiro y Buttriss, 2014. *Especificado sin síntesis endógena (supone de falta de exposición al sol). Sources: 1DACH 2013; 2Hoge Gezondheidsraad 2009; 3Afssa 2001; 4FSAI 1999; 5Moreiras y cols., 2013; 6Health Council of the Netherlands 2012.

2.3 Prevalencia de vitamina D en mujeres embarazadas

La deficiencia de vitamina D se ha considerado una problemática de salud pública y se ha estimado que 1000 millones de personas son deficientes en este nutriente (Holick, 2007).

Las mujeres embarazadas, así como los niños y ancianos, es un grupo en riesgo a presentar niveles bajos de vitamina D, debido a diversos factores. Actualmente, se ha enfatizado en la importancia de la vitamina D durante el embarazo, ya que recientes estudios relacionan la deficiencia de vitamina D con problemas durante el embarazo como preeclampsia, diabetes gestacional, vaginosis bacteriana, y un incremento en la frecuencia de cesáreas (Kushal y Magon, 2013). Además, estudios sugieren que las mujeres con deficiencia de vitamina D tienen más probabilidades que sus hijos presenten deficiencia de vitamina D y un mayor

riesgo a hipocloremia y raquitismo congénito (Roth y cols., 2017; Paterson y Ayoub, 2015; Elidrissy, 2016).

En una revisión sistemática en 2013 encontró que 88 % de la población evaluada tenía niveles los niveles de la 25 (OH)D <75 nmol/L y el 37 % < 50 nmol/L (Hilger y cols., 2014). En otra revisión sistemática en 2014, se llega a la conclusión existe una mayor deficiencia en el sur de Asia, Medio Oriente y en los inmigrantes de estos países (Edwards y cols., 2014).

Por otro lado, según varios estudios epidemiológicos la deficiencia e insuficiencia de vitamina D es muy común en mujeres en edad reproductiva y en embarazadas (Jorgensen y cols., 2014; Palacios y cols., 2014; Saraf y cols., 2016). En el norte de Europa, la prevalencia de deficiencia en mujeres embarazadas oscila entre el 1 y 26 % (Hauta-Alus y cols., 2017; Bärebring y cols., 2016; Kiely y cols., 2016; Haggarty y cols., 2013; Bjorn y cols., 2103; Vinkhuyzen y cols., 2015). Mientras que, en el centro y sur de Europa estas prevalencias son más elevadas (16 al 78,1%) (Dovnik y cols., 2015; Gellert y cols., 2017; Wuertz y cols., 2013; Courbebaisse y cols., 2018; Pérez-López y cols., 2011; Pérez-Ferre y cols., 2012; Rodríguez y cols., 2016; Bladurni y cols., 2018). En nuestro país, las prevalencias se encuentran entre el 16 y 64,4% (Pérez-López y cols., 2011; Pérez-Ferre y cols., 2012; Rodríguez y cols., 2016; Blarduni y cols., 2018). Aparte de la metodología utilizada en los diferentes estudios, existen otros factores que pueden intervenir en la heterogeneidad encontrada en la prevalencia en diferentes países.

2.4 Factores de riesgo asociados al déficit de vitamina D durante el embarazo

Son varios los factores que se han demostrado que afectan la producción cutánea, la absorción y el metabolismo de la vitamina D. Algunos de estos factores son la poca exposición solar, la ubicación geográfica (latitud), la ingesta insuficiente de vitamina D, la raza/etnia (tono de piel), la utilización de protección solar, la poca actividad física, la obesidad y la utilización de algunos medicamentos (Zuluaga y cols., 2011).

Hasta la fecha actual, varios estudios han investigado los factores de riesgo que influyen en el estado de vitamina D durante el embarazo (Choi y cols., 2015; Rodríguez y cols., 2015; Rodríguez y cols., 2016; Zhao y cols., 2017; Gellert y cols., 2018). Estudios epidemiológicos encuentran que algunos de los factores que intervienen en el riesgo de déficit en mujeres embarazadas son la estación del año en la que se extrajo la vitamina D (invierno) (Choi y cols., 2015; Pratumvinit y cols., 2015; Zhao y cols., 2017; Woolcot y cols., 2016), el IMC (≥ 25 kg/m²) (Kiely y cols., 2016; Zhao y cols., 2017; Fenina y cols., 2016), etnia (Ekeroma y cols., 2015; Bukhary y cols., 2016), el nivel de educación (bajo) (Fenina y cols., 2016; Woolcott y cols., 2016; Bukhary y cols., 2016;), la poca exposición solar (Fenina y cols., 2016; Barenbring y cols., 2016) y el exceso de ropa (Fenina y cols., 2016; Cuhai-cakir y Demirel, 2014).

Ubicación geográfica (Latitud) y estacionalidad

La síntesis cutánea de vitamina D depende de la exposición solar. La mayor parte de obtención de vitamina D se debe a la síntesis cutánea. Un tiempo de exposición solar de 4 a 10 minutos en el 30 % en el cuerpo podría generar 1000 UI de vitamina D (Ruiz-Ocaña y cols., 2014).

La latitud y la estación del año son factores que van a intervenir en la forma que los rayos UVB lleguen a la superficie terrestre. Cuando el sol está muy alto, el ángulo cenital es pequeño y los rayos UVB penetran profundamente en la superficie y por consiguiente a los tejidos. De manera contraria, cuando el sol se acerca al horizonte el ángulo cenital se hace más largo de manera que los fotones de los rayos UVB penetran poco en la superficie terrestre y por lo tanto la síntesis de vitamina D es muy pequeña. Debido a esto, poblaciones que se encuentran en latitudes por encima de los 35° N y por debajo de los 35° S durante el invierno tienen muy poca síntesis de vitamina D (Webb y cols., 1988).

Con respecto a lo anterior, en estudios epidemiológicos existe evidencia que las poblaciones caucásicas tienen diferente capacidad para sintetizar la vitamina D por exposición solar, cada mes y en diferentes latitudes. En estos estudios se

encontró que la formación de previtamina D₃ por la exposición solar al medio día era pequeña en los meses de diciembre/febrero en Boston (42° N); en noviembre/marzo en Edmonton (52° N), y desde octubre a marzo en Bergen (61° N). Una situación similar se observó en Ushuaia (55° S) durante los meses de abril a septiembre. De manera contraria, personas caucásicas sintetizaron adecuadamente vitamina D en Ciudad del Cabo (35° S) y Johannesburgo (26° S) (Webb y cols., 1998; Ladizesky y cols., 1995). En estos estudios se puede observar el fenómeno de la variabilidad estacional ya que se reportó un aumento de la síntesis de vitamina D en los meses de primavera y verano.

Etnia/raza

En estudios previos se ha puesto en manifiesto la asociación existente entre el color de piel y la síntesis de vitamina D (Farrar y cols., 2011). Por esta razón, las poblaciones de minoría étnica se consideran un grupo de riesgo en presentar deficiencia de vitamina D (O'Callaghan y Kiely, 2018). Algunos estudios observacionales reportan una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D entre embarazadas asiáticas y africanas (Okonofua y cols., 1987; Holmes y cols., 1993; Alfaham y cols., 1973). Una de las posibles hipótesis gira en torno al tono oscuro de piel de algunas etnias; esto se debe a que la melanina es capaz de absorber los rayos UVB dificultando la síntesis cutánea de la vitamina D. Una mayor cantidad de melanina en la piel provoca una disminución en la producción de vitamina D. Las personas con piel oscura necesitan más tiempo de exposición al sol para sintetizar la misma cantidad que una persona con la piel clara. En un estudio realizado en Estados Unidos se encontró que el 29% de las mujeres embarazadas afroamericanas presentaban niveles deficientes de vitamina D y las mujeres caucásicas un 5% (Bodnar y cols., 2007). Para añadir más evidencia, en un estudio en Estados Unidos las mujeres embarazadas de raza negra tenían niveles más bajos de 25 (OH)D (46 nmol/L) en comparación con las mujeres de raza blanca (62 nmol/L) (Burriss y cols., 2012).

A este apartado hay que añadir, el uso de protección solar. El uso de protección solar interfiere con la síntesis cutánea de vitamina D y se ha reportado que dicho proceso se reduce en un 92,5% con FPS 8 y en un 98-99% con FPS 15 (Zaluaga y cols., 2011).

Obesidad

La obesidad es una enfermedad que se asocia a diferentes alteraciones metabólicas. Algunos estudios han relacionado esta enfermedad con niveles bajos de vitamina D (Osei, 2010; Wortsman y cols., 2000). La masa grasa tiene una relación inversa con los niveles en suero de vitamina D y se correlaciona positivamente con la concentración de PTH. Se cree que esta relación se debe a la enorme capacidad de almacenamiento de vitamina D en el tejido adiposo y, por consiguiente, esta situación disminuye la biodisponibilidad de esta vitamina (Holick y cols., 2011; Wortsman y cols., 2000). Además, a mayores niveles de PTH y menores niveles de vitamina D se podría incrementar el calcio intracelular en los adipocitos, lo cuáles estimulan la lipogénesis predisponiendo a un aumento de peso. Se tiene la teoría que el déficit de vitamina D puede contribuir a la obesidad o ser una consecuencia de esta (Mendoza-Zubieta y cols., 2011).

Existe evidencia científica de la asociación entre el IMC y el déficit de vitamina D en el embarazo (Pratumvinit y cols., 2015; Zhao y cols., 2017; Courbebaisse y cols., 2018). En un estudio realizado en España, aunque no se observó relación, se pudo observar que las mujeres con IMC de preconcepcional ≥ 25 kg/m² tenían un mayor porcentaje de niveles deficientes e insuficientes de vitamina D en comparación con las mujeres con un IMC < 25 (Rodríguez y cols., 2015).

Edad

Conforme la edad avanza la concentración del 7-dehidrocolesterol en la piel disminuye al igual que la exposición solar, por lo que, la producción cutánea de vitamina D es 25 % inferior (Valero-Zanuy y Hawkings-Carranza, 2007). Por las razones antes descritas y una baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D, la población anciana es un grupo de alto riesgo en presentar deficiencia.

Actividad Física

La actividad física se refiere a tiempo de actividad física al aire libre. La actividad física realizada al aire libre puede ayudar con la exposición solar y por lo tanto a la síntesis de vitamina D. En estudios epidemiológicos previos realizados en España (Rodríguez y cols., 2016; Blarduni y cols., 2018), Indonesia (Aji y cols., 2018) y Arabia Saudita (Al-Musharaf y cols., 2018), reportaron que la actividad física en mujeres embarazadas podría ser un factor protector de la deficiencia de vitamina D. En consecuencia, un ensayo clínico aleatorio muy reciente realizado en mujeres embarazadas en Noruega muestra cómo la actividad física durante el embarazo tiene un efecto positivo en los niveles de vitamina D (Gustafsson y cols., 2019). Este beneficio se le atribuye al tiempo de realización al aire libre que permite la exposición solar.

Ropa excesiva

Como ya se ha mencionado, en meses de invierno la exposición solar se encuentra disminuida y por lo tanto los niveles de vitamina D. A esto hay que añadir que, durante los meses de invierno en algunos lugares la población va más abrigada dejando poca superficie corporal para la exposición solar. Hay que añadir, que poblaciones que por factores culturales/religiosos se utiliza más ropa, esto impide el contacto de la piel con la luz solar, poniéndolas en riesgo de presentar niveles bajos de vitamina D. En relación con lo anterior, en Turquía un país donde la mayoría de la población es musulmana, encontramos estudios en mujeres embarazadas y encuentran una asociación entre la deficiencia y el exceso de ropa (Cuhyaui-Cakir y cols., 2014; Özdemir y cols., 2018).

Ingesta alimentaria de vitamina D

La ingesta media de alimentos en los diferentes países europeos varía de acuerdo con la edad, sexo y hábitos de suplementación (EFSA, 2012). Además, la realización de estudios para valorar esta ingesta se ve obstaculizada por las diferentes metodologías de estudio, variaciones en la dieta, herramientas de

evaluación, clasificaciones de edad y las limitaciones de diferentes tablas de alimentos

Datos obtenidos de la Encuesta Nacional de consumo de alimentos en Holanda del 2011, demuestran que el mayor contribuyente de vitamina D en personas de 7 a 69 años son las grasas (36%), seguido de carne y productos cárnicos (20%), pescado y Mariscos (8%) y pasteles (7%) (DNFCS, 2011). Por otro lado, en Francia la principal fuente dietética de este nutriente es el pescado, aportando el 31 % de la ingesta dietética de vitamina D (ANSES, 2013). En España, datos proporcionados por el estudio ANIBES indican que los pescados y mariscos son la fuente alimentaria principal de vitamina D (FEN, 2016).

Figura 4. Contribución de los principales grupos de alimentos a la ingesta de vitamina D (%).



Fuente: Figura extraída la Ingesta diaria, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D en la población española: resultados del estudio científico ANIBES. (FEN, 2016).

Para evaluar la ingesta de vitamina en Europa, excluyendo los suplementos, se han obtenido datos de un estudio europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). Este es un estudio realizado en adultos de 35 a 74 años e incorpora 10 países de diferentes países europeos (Grecia, España, Italia, Francia, Alemania, Reino Unido, Holanda, Suecia y Noruega) (Freisling y cols., 2010). Para todos los países se encontró una media de ingesta diaria de vitamina D de 4,8 μ /día para los hombres y 3,3 μ /día para las mujeres. Hay que tomar en cuenta que hay cierta variabilidad en la ingesta entre los países incluidos.

De acuerdo con el estudio ANIBES (2016), en España la ingesta media de vitamina D en la población general es de 4,4 μ /día. En este estudio se reportó que el 94% de la población tienen ingestas menores al 80 % de las recomendaciones de ingesta diaria a nivel nacional (FEN, 2016).

Específicamente en mujeres embarazadas se tienen datos del estudio INMA, específicamente en la población de Guipúzcoa, se encontró que más de la mitad no se acercaban a los 5 de la ingesta estimada de vitamina D (ingesta de alimentos y suplementos) (Rodríguez y cols., 2015). Hay que señalar que, las recomendaciones por la IOM para este grupo de mujeres oscilan por los 15 μ /día (IOM, 2011).

Para aumentar la ingesta y cubrir con los requerimientos diarios en algunos países se incorporan políticas de suplementación y fortificación de algunos alimentos. Entre los alimentos fortificados se encuentran la leche, cereales de desayuno, margarinas, jugos de naranja y bebidas de soja; en Estados Unidos la mayor parte de la leche se encuentra fortificada con 400 UI de vitamina D (NIH, 2016). En España aún no se tienen políticas de salud pública formales sobre la suplementación o fortificación, aunque actualmente en el mercado se pueden encontrar productos lácteos y bebidas fortificados con vitamina D.

Exposición a drogas (Tabaco y alcohol)

Se tiene muy poca evidencia sobre la relación del impacto del consumo de tabaco en el déficit de vitamina D. Se cree que los componentes del tabaco pueden alterar el metabolismo de la vitamina D, interfiriendo en las hidroxilaciones para formar el metabolito activo. Un estudio realizado en Corea, encuentran que los niños y adolescentes con una mayor exposición al humo del tabaco tuvieron niveles deficientes de vitamina D, sin embargo, este estudio tiene ciertas limitaciones que impiden sacar una conclusión contundente sobre el tema (Udoka y Kum-Nji, 2018). En una revisión sistemática acerca de la hipovitaminosis de vitamina D en mujeres embarazadas en el Mediterráneo y los factores de riesgos

asociados se encuentra resultados inconsistentes en cuanto al consumo de tabaco (Karras y cols., 2016).

Por otro lado, en cuanto a la asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de vitamina D, la información aun es limitada (Naude y cols., 2012). Se cree que el daño hepático inducido por el consumo de alcohol puede disminuir los niveles de las proteínas de unión de la vitamina D y reducir la capacidad del hígado para hidroxilar su forma activa (Lee, 2012; Pitts y Van Thiel, 1986). En una revisión sistemática que en su mayoría incluyó estudios transversales y cuyo objetivo era evaluar la asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de vitamina D, se encontraron resultados heterogéneos (Tardelli y cols., 2017). En 15 artículos la ingesta de alcohol se relacionó positivamente con el estado de la vitamina D, en 18 artículos se asoció negativamente; mientras que, en 16 artículos no se encontró relación. Por lo que, esta revisión concluye que se necesitan más estudios para demostrar el impacto real de la ingesta de alcohol sobre los niveles de vitamina D.

2.5 Efecto del déficit de la vitamina D en la mujer embarazada

La vitamina D es un nutriente importante durante el embarazo para la prevención de problemas en la salud de la madre y el niño. La deficiencia de vitamina D es común en las mujeres embarazadas y los efectos negativos en la salud de la madre y el feto están asociados a sus funciones “no clásicas”. De acuerdo con resultados obtenidos de estudios observacionales y metaanálisis, la deficiencia de vitamina D se relaciona con efectos adversos durante el embarazo como preeclampsia (Bodnar y cols., 2007), diabetes gestacional (Zhang y cols., 2008), vaginosis bacteriana (Bodnar y cols., 2009) y aumento en el riesgo de cesáreas (Merewood y cols., 2009) y partos pretérminos (Qi y cols., 2016).

Preeclampsia

La **preeclampsia** (PE) es una condición clínica definida como una presión arterial alta $\geq 140/90$ mmHg que ocurre después de la semana 20 de gestación; además de la presencia de proteinuria (Hyppönen y cols., 2013). Esta condición afecta

entre el 3 y el 10 % de las mujeres embarazadas a nivel mundial (De-Regil y cols., 2016). En España, se carecen de datos recientes sobre las mujeres que llegan a desarrollar PE, sin embargo, se estima que la prevalencia de PE es entre 1 y el 2% (Cararach y Bonet, 2008).

Entre las consecuencias de la preeclampsia se encuentran: desprendimiento prematuro de la placenta, fallo renal o hepático y complicaciones neurológicas y cardiovasculares. Esta patología característica del embarazo se produce por una compleja interacción entre la actividad del sistema renina-angiotensina, exceso de mineralcorticoides, factores genéticos, difusión endotelial y un incremento en la actividad simpática (Barrera y cols., 2015).

Recientes estudios observacionales realizados en mujeres embarazadas han relacionado los bajos niveles de vitamina D durante el embarazo y un incremento en el riesgo de desarrollar PE (Abedi y cols., 2014; Anckar y cols., 2015; Bodnar y cols., 2007; Mohaghegh y cols., 2015; Singla y cols., 2015). Esta patología involucra una serie de procesos biológicos, dado los múltiples mecanismos que podrían explicar la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y aumento en el riesgo de desarrollar PE, diferentes autores se plantean que niveles bajos de vitamina D durante la gestación predisponen a una respuesta inflamatoria, un aumento del estrés oxidativo y una disfunción endotelial.

La vitamina D es un gran supresor del sistema renina-angiotensina-aldosterona a través de la interacción del VDR con el ligando calcitriol que inhibe la transcripción del gen que codifica la renina en el riñón (Boyle y cols., 2014). A través de este proceso se evita la vasoconstricción causada por el efecto de la aldosterona (Holmes y cols., 2009; Sachan y cols., 2015).

Como se había mencionado en capítulos anteriores la vitamina D interviene en el sistema inmune. Cuando se tienen niveles adecuados, las células trofoblásticas, los macrófagos y los linfocitos NK reducen la expresión de las células pro-inflamatorias (Agudelo y cols., 2016). Además, unas concentraciones adecuadas

de esta vitamina en las células dentríticas aumentan la expresión de moléculas protectoras o inmunosupresoras (De-Regil y cols., 2016).

En estudios observacionales y revisiones sistemáticas/metaanálisis han estudiado la asociación entre los niveles deficientes de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de desarrollar PE, sin embargo, aún se encuentran inconsistencias en los resultados. Un reciente metaanálisis acerca de los efectos de la suplementación de vitamina D publicado por la revista BMJ en donde incluyeron 16 ensayos clínicos con un total de 3398 participantes, no encuentra interacción o influencia entre los niveles bajos de vitamina D y la PE (RR 0,82; 95% CI 0.63 a 1.07) o hipertensión gestacional (RR 0,83; 95% CI 0,53 a 1,30) (Roth y cols., 2017). Por otro lado, en la misma revista en 2013 fue publicado un meta análisis de estudios observacionales, en este trabajo se incluyeron 9 estudios y se encontró una asociación significativa entre la PE y la insuficiencia de vitamina D (OR 1,29; 95% CI 1,25 a 25,8); cabe de señalar, que este efecto solo se observó en los estudios que definían el déficit de vitamina D por debajo de 75 nmol/L y que la extracción de sangre se había realizado posterior a la semana 16 de gestación (Aghajafari y cols., 2013). En otro metaanálisis del mismo año, se encontró una asociación similar solo que en este trabajo se incluyeron más estudios en donde se definía la deficiencia por debajo de 50 nmol/L (Tabesh y cols., 2013). En una revisión sistemática y metaanálisis en el 2016 de la Cochrane acerca de los efectos de la suplementación de vitamina D en el embarazo, se observó que las mujeres que recibieron suplementos con vitamina D con y/o sin calcio tenían niveles más altos de vitamina D y un menor riesgo a desarrollar PE en comparación con las mujeres que no recibieron la intervención (De-Regil y cols., 2016). Datos de un reciente meta análisis (2018) realizado por investigadores colombianos en donde incluyeron 13 estudios (observacionales y ensayos clínicos) encontraron una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de PE; sin embargo, estos autores sugieren que las conclusiones de su estudio deben tomarse con precaución ya que son varios los limitantes (punto de corte para definir la deficiencia de vitamina D y método analítico para determinar la concentraciones

de vitamina D) encontrados en las diferentes publicaciones que pueden influir en el resultado (Serrano y cols., 2018).

Diabetes Mellitus Gestacional

La Organización Mundial de la Salud define la **diabetes mellitus gestacional** (DMG) como una hiperglucemia que se presenta por primera vez en el embarazo o que es provocada por este (OMS, 2018). Este concepto se aplica a cualquier grado de intolerancia a los hidratos de carbono durante el comienzo del embarazo o durante este periodo que es independientemente del tratamiento con insulina, el grado del trastorno metabólico o su permanencia post parto (Medina-Pérez y cols., 2017).

La detección de diabetes mellitus pregestacional se realiza durante la primera visita y es diagnosticada con una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L); glicemia plasmática casual >200 mg/dL (11 mmol/L). Mientras que, el criterio de diagnóstico de la DMG es una glucemia en ayunas 92 a 126 antes de la semana 24 de gestación (Medina-Pérez y cols., 2017).

La DMG afecta entre el 1 y 22 % de la población, aunque este porcentaje puede variar dependiendo de las características de la población. Esta enfermedad se presenta en un 7% de los embarazos siendo causa de morbilidad materna y fetal y mortalidad perinatal (Medina-Pérez y cols., 2017). En 1995, datos obtenidos por el grupo español de diabetes y embarazo en España describen que entre el 3 y 18 % de las embarazadas presentaban DMG. En un estudio en el 2000, para evaluar los criterios propuestos por la Asociación Americana de Diabetes para diagnóstico de la diabetes gestacional se encontró que el 8,8 % de DMG en las mujeres embarazadas incluidas en el estudio (9, 270) (Ricart y cols., 2005). Son varios los factores de riesgo para desarrollar la DMG como: sobrepeso y obesidad, edad (< 25 años), antecedentes familiares con diabetes, multiparidad (American Diabetes Association, 2010).

Se ha demostrado que niveles bajos de vitamina D se relacionan a la inversa con la glucemia materna y la resistencia a la insulina (Clifton-Bligh y cols., 2008; Zhang

y cols., 2008; Makgoba y cols., 2011). Los datos sobre la asociación entre la DMG aún son controversiales.

Son varios los posibles mecanismos en los que la vitamina D puede influir en el metabolismo de la glucosa: 1) en la unión de la forma activa de la vitamina D con los receptores de la vitamina presentes en las células beta del páncreas; 2) en la expresión de la 1 α -hidroxilasa en las células beta, en la secreción de la insulina y la sensibilidad a través de la regulación del flujo extracelular de calcio en las células beta; 3) efectos en el sistema de inflamación (Yoon, 2017).

En tres revisiones sistemáticas y metaanálisis, una publicada en 2012 y dos en 2013, se llegó a la conclusión que las mujeres con DMG tenían una media en los niveles de vitamina D más bajos en comparación con las mujeres con glucosa normal (Aghajafari y cols., en el 2013; Wei y cols., 2013; Poel y cols., 2012). Además, estos autores sugieren que el riesgo de desarrollar DMG incrementó entre un 40 y 50 % en las mujeres con deficiencia de vitamina D. Harvey y cols. (2013), en el metaanálisis incluyó ocho estudios observacionales, no mostraron relación entre el estado materno de vitamina D y el riesgo de DMG. Resultados similares se encontraron en el metaanálisis de De-Regil publicado en 2016 por la Cochrane, en este trabajo se comparó a las mujeres que recibieron suplementos de vitamina D durante el embarazo y con las que recibieron placebo y no se observaron diferencias significativas en el riesgo a desarrollar DMG en ambos grupos. En un metaanálisis publicado en 2016 que incluyó 20 estudios observacionales con una muestra total de 16,515 mujeres embarazadas se encontró que la deficiencia de vitamina D puede incrementar el riesgo a padecer DMG (RR 1,45; 95% CI 1,15 a 1,83). De igual forma, en el metaanálisis publicado por la BMJ en 2017 sobre los efectos de la suplementación de vitamina D durante el embarazo, se observó que la vitamina D disminuye el riesgo a desarrollar DMG (RR 0,61; 95% CI 0,34 a 0,83) (Roth y cols., 2017).

Cesárea

La **cesárea** es un procedimiento quirúrgico común entre las mujeres. La cesárea es considerada como una intervención segura (DeFrances y cols., 2006); sin embargo, se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad. Las causas por las que se realiza esta intervención son: un parto prolongado sufrimiento fetal, mala presentación fetal y cesárea previa (Notzon y cols., 1994). Aproximadamente existe una tasa del 31% de partos por cesárea (Osterman y cols., 2013).

A nivel biológico se plantea que la deficiencia de vitamina D se relaciona con problemas a nivel muscular (Gernand y cols., 2015). A nivel fisiológico, el receptor de la vitamina D se encuentra en todo el cuerpo, en los que se pueden incluir el músculo liso uterino (Vienone y cols., 2004) y el músculo liso esquelético (Bischoff y cols., 2001). El déficit de vitamina D se asocia a un rendimiento muscular deficiente en seres humanos e in vitro ya que esta vitamina regula las proteínas contráctiles de las células (Torres y cols., 1986; Bischoff y cols., 1999; Thota y cols., 2013).

Actualmente no existen resultados consistentes sobre la relación del parto por cesárea y los niveles bajos de vitamina D. En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales de los dos estudios incluidos solo una investigación encuentra que las mujeres con niveles de vitamina D <37.5 nmol/L tiene un incremento en el riesgo de cesárea en comparación con las mujeres que presentaban niveles > 80 nmol/L (Sholl y cols., 2012). Por otro lado, en tres recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis, una de estudios observacionales y dos en ensayos clínicos, no se encuentra resultados consistentes que avalen que el uso de suplementos de vitamina D disminuya el riesgo de parto por cesárea (Harvey y cols., 2016; Roth y cols., 2016; De-Regil y cols., 2016).

Vaginosis Bacteriana

La **vaginosis bacteriana** es una infección polimicrobiana y se asocia a importantes complicaciones ginecológicas y obstétricas (García, 2007). Entre las complicaciones obstétricas, la vaginosis bacteriana se ha asociado a rotura prematura de membranas, parto prematuro, trabajo de parto prematuro y endometriosis post parto; mientras que, las complicaciones ginecológicas en la salud de la mujer son endometriosis, mayor riesgo en adquirir enfermedades de transmisión sexual, neoplasia cervical e infertilidad tubárica (García, 2007).

La deficiencia de vitamina D se ha asociado con una mayor incidencia de vaginosis bacteriana. La evidencia científica es escasa y solo un metaanálisis encuentra asociación en tres estudios; hay que señalar, que los autores no realizaron la estimación del efecto con este resultado ya que los datos eran insuficientes (Aghajafari y cols., 2013). En el primer estudio incluido realizado en mujeres de raza africana-americana, se encontró una asociación significativa en las mujeres embarazadas que presentaban niveles <37.5 nmol/L presentaron un mayor riesgo a vaginosis bacteriana (OR 4,4; $p= 0,02$) (Davis y cols., 2010). En el segundo estudio, también se pudo observar que la deficiencia de vitamina D estaba tenía relación con la presencia de vaginosis bacteriana (OR 2,87; 95% IC 1,13 a 7,28) (Hensel y cols., 2011). En el último estudio, se encontró que las mujeres con vaginosis bacteriana tenían los niveles de vitamina D más bajos en comparación con las que tenían una flora vaginal normal (Bodnar y cols., 2009).

3. Efecto del déficit de vitamina D sobre el niño

El feto depende de los nutrientes proporcionados por la madre a través de la placenta. Son varios los factores que influyen en el desarrollo fetal, el estado de nutrición de la madre es uno de los principales. Un adecuado desarrollo y crecimiento fetal evitará problemas en la salud del recién nacido y en etapas posteriores.

Varios estudios examinan la relación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y con los problemas no esqueléticos en el niño. Además, estudios

observacionales sugieren que existe una posible relación con infecciones respiratorias, inmunidad y autismo (Agarwal y cols., 2016). Algunas mediciones antropométricas se han asociado a una deficiencia de vitamina D durante el embarazo, como un menor peso al nacer o un mayor riesgo de niños que nacen pequeños para la edad gestacional (SGA; peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional) (Leffelaar y cols., 2010; Aghajafari y cols., 2013; Gernand y cols., 2013; Gernand y cols., 2014).

3.1 Antropométricos

3.1.1 Peso

El crecimiento fetal es un proceso dinámico, pesos fetales similares pueden darse a través de diferentes trayectorias de crecimiento que dan como resultado composiciones corporales diferentes. El peso al nacimiento es una medida que puede ayudar a valorar el crecimiento fetal.

El **peso en el recién nacido** es un indicador que proporciona información sobre la masa corporal total de un individuo (masa grasa, masa muscular, y fluidos intra y extracelulares) (Cárdenas y cols., 2005). Además, es una medida antropométrica que permite conocer el estado de salud del recién nacido. El peso al nacer influye fuertemente en la sobrevivencia neonatal e infantil, la salud y el crecimiento y desarrollo (González y cols., 1998).

Son varios los factores involucrados en el peso del recién nacido. El estado de nutrición materno es uno de los principales determinantes en el peso al nacer, en el retraso del crecimiento intrauterino y el nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional. Un déficit de nutrientes en la madre podría explicar aproximadamente el 50 % de los recién nacidos con retardo del crecimiento intrauterino.

En algunos estudios observacionales y revisiones sistemáticas y metaanálisis se ha estudiado la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y los parámetros antropométricos al nacer (Bowyer y cols., 2011; Ates y cols., 2016;

Eggemoen y cols., 2017; Aghajafari y cols., 2013; Santamaría y cols., 2017; Roth y cols., 2017). En una revisión sistemática y metaanálisis publicada en el 2013, se incluyeron 4 estudios observacionales y observaron que los hijos de las madres con niveles de vitamina D de 37,5 nmol/L tenían un menor peso al nacer en comparación con los hijos de madres con un mayor nivel (MD -130,92 g; 95% CI -186,69 a -75,14 g) (Aghajafari y cols., 2013). Resultados similares encuentra un reciente metaanálisis, este trabajo incluye 16 estudios con un total de 18096 participantes y se observa que los hijos de las madres unos niveles deficientes de vitamina D tiene hijos con un menor peso al nacer en comparación con los hijos de las madres con un nivel óptimo. En la realización de las comparaciones este trabajo incorpora resultados observados con diferentes puntos de corte de la 25 (OH)D (< 25, 27,5, 28, 30 y 50 nmol/L) para definir la deficiencia de vitamina D; Sin embargo, al realizar el análisis por subgrupos se observa una fuerte asociación significativa con niveles <30 nmol/L (MD -11,26 g; 95% CI -139,60 a -82,92) (Santamaría y cols., 2017). En la misma línea, un reciente metaanálisis realizado en ensayos clínicos donde observaron los efectos de la suplementación de vitamina D en algunas variables en el nacimiento del niño, sugieren que la vitamina D incrementa la media del peso al nacer (MD 58,33 g; 95% CI 18,88 a 97,78 g) (Roth y cols., 2017). La vitamina D tiene algunas funciones importantes durante los procesos de desarrollo y crecimiento intrauterino que ante una deficiencia puede alterarse. Algunos de los posibles mecanismos que dan lugar durante el período fetal incluyen vías extra-esqueléticas que involucran la programación fetal y la expresión de genes (Hosseini-Nezhad & Holick, 2012, 2013). Otro posible mecanismo, es que una deficiencia de vitamina D durante el embarazo puede inducir a la deficiencia de calcio en el feto y afectar a la formación del hueso.

Los efectos negativos en el crecimiento del niño pueden verse reflejados en etapas posteriores, se ha observado que el crecimiento postnatal en la infancia también puede verse afectado a través de vías mediadas por el tamaño del

nacimiento o el estado neonatal de vitamina D, que se correlaciona con el estado materno (Novakovic y cols., 2012).

3.1.1 Talla

La **talla** es considerada una medida para evaluar el crecimiento y el estado nutricional. Es un indicador para medir el tamaño corporal y la longitud de los huesos, a diferencia del peso, esta medida no se puede alterar por el estado de hidratación (Cárdenas y cols., 2005). Es una medición difícil de tomar y se requieren de dos personas para realizarla; además, la toma de la longitud deberá realizarse por duplicado o triplicado.

La información sobre la asociación entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y la longitud del recién nacido aún es limitada. Son pocos los estudios observacionales y metaanálisis que recogen datos sobre este parámetro. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales obtiene información en dos artículos y no se encuentra relación entre los niveles de vitamina D en la madre y la longitud del recién nacido (Aghajafari y cols., 2013). En otra revisión sistemática y metaanálisis publicada por la British Journal of Nutrition en 2017, aún con la inclusión de 10 estudios y un total de 8191 participantes, no encuentra asociación entre la longitud del recién nacido y los niveles de vitamina D durante el embarazo (MD -0.00 cm; 95% IC -0.32 a 0.31 cm; $p=0.98$) (Santamaria y cols., 2017).

Al igual que en el peso al nacer, una deficiencia de vitamina D durante el embarazo podría interferir con la absorción de calcio necesario para el correcto desarrollo del esqueleto. Los impactos negativos en el desarrollo óseo durante el crecimiento fetal pueden sostenerse para afectar la estatura posterior (Namgung y Tsang, 2000, 2003; Weiler y cols., 2005; Mahon y cols., 2010; Viljakainen y cols., 2010).

3.1.3 Perímetro cefálico

El **perímetro cefálico** (PC), es una medida antropométrica para evaluar el crecimiento craneal y de sus estructuras internas, además es un indicador para valorar el desarrollo del sistema nervioso central (García y cols., 2004). El PC es un parámetro importante para evaluar neurodesarrollo del niño a través de la medición indirecta de la masa cerebral (Friedman y cols., 1992). Son varios los factores que influyen en el tamaño de la cabeza, como factores anatómicos (forma de la cabeza, grosor de piel, huesos del cráneo, volumen de ciertas estructuras, etc.), factores genéticos, factores medioambientales y patologías neonatales. Dentro de los factores ambientales, destacan los factores nutricionales; una deficiencia de nutrientes durante los periodos críticos de desarrollo del sistema nervioso central puede ocasionar menor crecimiento cefálico y consecuencias en el neurodesarrollo (Ehrenkranz y cols., 1999, Brant y cols., 2003, Lucas y cols., 1990, Lucas y cols., 1991).

Un PC reducido en el recién nacido puede producir algún déficit neurológico. Este hecho es difícil de investigar ya que son varios los factores que intervienen en una disminución en el crecimiento del PC. Algunos estudios muestran que una microcefalia o una disminución el ritmo de crecimiento durante los primeros meses de vida se relaciona con una pobre evolución neuropsicológica o cognitiva.

Aún es limitada la información en algunos estudios acerca del impacto de la deficiencia de vitamina D sobre el PC del recién nacido. En un estudio epidemiológico que incluye una muestra de 306 mujeres se encontró una correlación significativa entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y el PC del recién nacido. Estos autores realizaron las comparaciones de acuerdo con el siguiente punto de corte de la vitamina D <25 vs ≥ 25 nmol/L. Los hijos de las mujeres con niveles de < 25 nmol/L tenían una circunferencia de cabeza más baja en comparación con los hijos de mujeres con niveles ≥ 25 nmol/L (34,9 (0.2) vs 35,4 (0.2) cm; $p = 0.082$) (Song y cols., 2012). Un resultado similar, se encuentra

en un estudio realizado en Estados Unidos, el número de participantes de este trabajo fue de 2473 mujeres. Los hijos de las mujeres con niveles de < 30 nmol/L tiene un PC menor en comparación con los hijos de mujeres con niveles 30 nmol/L (33,3 (1.5) vs 33,6 (1.5) cm; $p = < 0.001$) (Eckhardt y cols., 2016).

Las variantes en el gen del receptor de vitamina D pueden influir en las asociaciones entre las concentraciones maternas de 25 (OH) D y las mediciones del tamaño al nacer. Los estudios han demostrado que los polimorfismos del receptor de vitamina D infantil (Morley y cols., 2009) o materno (Bodnar y cols., 2010) modifican el efecto de la 25 (OH) D materna en el tamaño de la descendencia. Por otro lado, se conoce a través de estudios realizados en animales, que una deficiencia de vitamina D durante la gestación puede provocar un efecto negativo en la morfología y fisiología del cerebro (Pet y Brouwer-Brolsma, 2016).

3.1.4 Niños pequeños para la edad gestacional

Los **niños pequeños para la edad gestacional** (PEG) se definen como los niños más pequeños que el tamaño normal para la edad gestacional, comúnmente se estipular un peso al nacer menor al percentil 10 de acuerdo con la edad gestacional (Christian y cols., 2014). La prevalencia mundial de PEG es del 9,7 %, aunque el porcentaje sigue aumentando. Los PEG tiene un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (Christian y cols., 2014). En un estudio se observó que cociente de riesgo agrupado de la mortalidad en PEG fue de 1.83; mientras que la morbilidad post neonatal en estos niños fue de 1.90. Se ha observado que nacer pequeño a la edad estacional esta correlacionado con problemas de salud en la vida adulta, como un deterioro cognitivo, pobre rendimiento escolar, baja estatura, un mayor riesgo a desarrollar diabetes (De Zegher y Hokken-Koelega, 2012) y enfermedades cardiovasculares (Wolfenstter y cols., 2012).

Tanto en estudios observacionales como en revisiones sistemáticas y metaanálisis se ha estudiado la asociación de los niveles de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de PEG. A continuación, se presenta una tabla con datos de resultados de algunos metaanálisis:

Tabla 7. Metaanálisis sobre la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de niños pequeños para la edad gestacional

Autor/año	Tipo de estudios incluidos	No. de estudios incluidos	RR O OR (95 %CI)	Conclusiones
Aghajafari y cols., 2013	Estudios observacionales	6	OR 1,85 (95 %CI 1,52 a 2,26)	Niveles insuficientes de vitamina D están asociados a un mayor riesgo de niños pequeños para la edad gestacional.
Wei y cols., 2013	Estudios observacionales	6	OR 1,52 (95 %CI 1,08 a 2,15)	Niveles de vitamina D < 50 nmol/L durante el embarazo incrementa el riesgo de niños pequeños para la edad gestacional.
Santamaría y cols., 2017	Estudios observacionales	8	RR 1,55 (95 %CI 1,16 a 2,07)	Niveles bajos de vitamina D incrementa el riesgo de niños pequeños para la edad gestacional.
Che y cols., 2017	Estudios observacionales	13	OR 1,58 (95% CI 1,13 a 2,21)	Niveles bajos de vitamina D incrementa el riesgo de niños pequeños para la edad gestacional.
Roth y cols., 2017	Ensayos clínicos	7	RR 0,60 (0,40 a 0,90)	La suplementación de vitamina D durante el embarazo disminuye el riesgo de niños pequeños para la edad gestacional.

Aun el mecanismo fisiológico en el que una deficiencia de vitamina D durante el embarazo aumenta el riesgo de PEG no está totalmente claro, pero se plantea la hipótesis de que tiene relación con la respuesta inflamatoria. Un déficit de vitamina D puede incrementar los niveles de citoquinas proinflamatorias, que producen un estrés oxidativo. El estado disminuido de la 25 (OH) D se relaciona con un aumento en la expresión de las células endoteliales vasculares del factor nuclear κ B (NF κ B) e interleucina 6 y con una expresión disminuida del receptor de vitamina D y la enzima 1 α -hidroxilasa (Jablonski y cols., 2011). En un estudio acerca de los marcadores inflamatorios en el cordón umbilical y en los PEG, se encontró que los niveles de citoquinas proinflamatorias fueron significativamente más altas en el cordón umbilical de los lactantes que fueron pequeños para la edad gestacional en comparación con los que no eran pequeños para la edad gestacional (Lusten-Thomsen y cols., 2014). En un estudio se reportaron que en las mujeres embarazadas con niños pequeños para la edad gestacional se expresó más el factor de necrosis tumoral (TNF- α) en comparación con aquellos niños que no lo eran (Mullins y cols., 2012). Como un factor inflamatorio crítico, el TNF- α se ha descrito que inhibe la síntesis de la hormona placentaria y estimula el catabolismo del calcitriol a través de la regulación de las enzimas. (Diaz y cols., 2009).

3.2 Partos Pretérmino

Un **recién nacido prematuro** (o pretérmino) es aquel nacido vivo antes de completar la semana 37 de gestación (Kimberly y Choherty, 2015). Aproximadamente 15 millones de niños nacen pretérmino (OMS, 2018). En España la prevalencia de nacimientos prematuros es de aproximadamente el 7,4 % (Blencowe y cols., 2012). Los recién nacidos pretérmino pueden tener los siguientes problemas de salud: riesgo de parálisis cerebral, displasia broncopulmonar, problemas de conducta, deficiencias auditivas, retinopatía del prematuro, aumento en los ingresos hospitalarios y un bajo rendimiento académico (Saigal y Doyle, 2008). Algunos de los factores de riesgo son:

antecedentes de pérdidas, embarazos múltiples, infecciones o enfermedades maternas (hipertensión arterial, DMG o infecciones trasplacentarias) (Quirós y cols., 2016).

Los posibles mecanismos en los que la vitamina D podría intervenir en la prevención de partos pretérmino es en los procesos inmunomoduladores durante la implantación del embrión (Ota y cols., 2014), la homeostasis del calcio para mantener el embarazo (Buxton y cols., 2004) y en prevención de infecciones durante el embarazo (Akoh y cols., 2017).

En 2016, un metaanálisis que incluyó 10 estudios observacionales con un número de total de 10,098 participantes encontró que las mujeres con deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) tenía un incremento en el riesgo de parto prematuro (OR 1,29; 95% CI 1.16 a 1.45) (Qin y cols., 2016). En el metaanálisis del 2016 por la Cochrane en el que incluyeron tres ensayos clínicos (477 participantes), encontraron que las mujeres que recibieron suplementos de vitamina D tenían un menor riesgo de tener un parto prematuro en comparación con las mujeres que no recibieron la intervención o placebo (9,9 vs 15 %; RR 0,36; 95% CI 0,14 a 0,93) (De-Regil y cols., 2016). Por otro lado, el metaanálisis publicado en 2017 no encuentra efecto de la suplementación de vitamina D con el riesgo a presentar parto prematuro (Roth y cols., 2017).

3.3 Neurodesarrollo

La valoración de los diferentes hitos del desarrollo del niño nos proporciona información sobre el desarrollo cerebral. A través de esta evaluación se puede determinar si el desarrollo está ocurriendo de manera adecuada. Es necesario que se realice una evaluación a profundidad sobre el neurodesarrollo, ya que a menudo se suelen enfocar sobre el desarrollo de las habilidades motoras gruesas dejando atrás las habilidades motoras finas, sensoriales, del lenguaje y socioemocional.

3.3.1 Desarrollo cognitivo

El **desarrollo cognitivo** se refiere a un conjunto de habilidades que se relacionan con el proceso de adquisición, organización y uso del conocimiento. Este determinará la habilidad de memorizar, la capacidad de razonar, el desarrollo del lenguaje y la capacidad de resolver problemas, durante los primeros años de vida. Factores como los genéticos y medioambientales (incluyendo la alimentación) van a influir de manera positiva o negativa en el desarrollo de la función cognitiva.

Durante los primeros años de vida el desarrollo cognitivo se puede dividir en 6 etapas (Feigelman, 2016) (Tabla 8).

Recientemente se han realizado estudios para investigar el efecto de los niveles deficientes de vitamina D durante el embarazo en el desarrollo cognitivo. Se ha encontrado que los niños de madres con niveles de vitamina D < 50 nmol/L tuvieron una desventaja en la puntuación de los índices de desarrollo mental en comparación con los hijos de madres que tenían los niveles más aumentados (Morales y cols., 2012; Zhu y cols., 2015).

Como ya se ha mencionado, la vitamina D puede intervenir en mecanismos genéticos. Por lo que, posiblemente niveles deficientes de esta vitamina D podrían afectar al proceso de expresión genética de aquellas proteínas que se encargan de la función cognitiva.

Tabla 8. Etapas del desarrollo cognitivo durante los primeros años de vida.

Edad	Características
0 a 2 meses	Los lactantes desarrollan la habilidad de diferenciar colores y consonantes. El entorno familiar proporcionara el desarrollo de estímulos que favorecerán el desarrollo cognitivo.
2 a 6 meses	A esta edad el lactante incrementa la interacción con su entorno y muestra un mayor interés por el mundo que lo rodea. Asimismo, se vuelven exploradores de su cuerpo, dichos descubrimientos los harán comprender la relación causa y efecto.
6 a 12 meses	Durante esta etapa el lactante hace el descubriendo de sus manos y se lleva todo a la boca. Toma los objetos, los explora para después chocarlos y se los lleva a la boca.
12 a 18 meses	A esta edad aumenta la exploración de su entorno con una mayor destreza y movilidad. Empiezan a caminar y utilizan objetos con una finalidad (un vaso para beber).
18 a 24 meses	Aproximadamente a los 18 meses se produce un gran avance en el desarrollo cognitivo, marcando la conclusión del periodo sensitivo-motor. En esta edad comprenden mejor la relación causa y efecto y son más flexibles en la solución de problemas.
24 a 36 meses	Se incrementa la evolución de la adquisición del lenguaje. Se forman conceptos estables, inicia el egocentrismo y creencias mágicas.

Fuente: tabla adaptada de Feigelman, 2016.

3.3.2 Desarrollo Psicomotor

El **desarrollo psicomotor** es un proceso de madurez. Es la adquisición progresiva de habilidades y perfeccionamiento de las funciones del sistema nervioso del niño, que favorecerá la percepción, las capacidades motoras, lenguaje o las redes sociales (Roche-Herrero, 2007).

Es importante que los profesionales de la salud valoren el desarrollo psicomotor desde el periodo neonatal para prevenir una enfermedad o implementar un tratamiento temprano. Para valorar el grado de madurez se debe realizar a través de la edad del niño y su edad gestacional (restando las semanas de menos en caso de ser prematuro) (García y Martínez, 2016).

Pueden existir variaciones en el desarrollo psicomotor cuando se presenta un retraso cronológico en una de sus áreas del desarrollo. Esto puede deberse a las variaciones producidas en el ritmo y no por un problema de disfunción neurológica, como ocurre en el gateo (Fernández-Álvarez, 2007). Además, puede existir una influencia en los factores interno y/o externos (Figueiras y cols., 2006).

En cuanto los movimientos, estos pueden clasificarse a través de la actividad corporal, en finos y gruesos. En los movimientos finos se necesita la coordinación de movimientos de los grupos musculares pequeños, como las manos, los pies, dedos, lengua y labios. Mientras que, los movimientos gruesos se requieren de las partes más grandes del cuerpo como el tronco y las extremidades (superiores e inferiores) (Feigelman, 2016).

Estudios han observado que los hijos de madres que durante el embarazo tuvieron niveles deficientes de vitamina D tienen puntajes menores en el índice de desarrollo motor en comparación con los descendientes de madres con los niveles más elevados (Morales y cols., 2012; Zhu y cols., 2015). Según la literatura, el desarrollo motor y las funciones ejecutivas están relacionadas con el proceso de mielinización (Rosselli, 1997; Rosselli, 2003). Como esteroide neuroactivo, la vitamina D interviene en el proceso de mielinización, la cual es importante para la conectividad del cerebro (Wang y cols., 2016).

Tabla 9. Hitos del desarrollo motor del niño.

Edad	Motor grueso	Motor fino
3 meses	Control cefálico	Coge objetos en línea media.
6 meses	Se mantiene sentado	Transfiere de una mano a otro
9 meses	Se sienta por sí solo y gatea.	Pinza gruesa o inmadura.
12 meses	Camina	Pinza gruesa madura.
18 meses	Sube escaleras	Torres de dos o tres cubos
24 meses	Baja escaleras y corre	
24 a 36 meses	Salta en dos pies	
38 a 48 meses	Salta en un pie	Ata pasadores

Fuente: tabla extraída de Medina y cols., 2015.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Durante el embarazo las necesidades nutricionales se encuentran aumentadas para hacer frente a los diferentes cambios a los que se enfrenta el organismo durante este periodo gestacional, debido al desarrollo y crecimiento del feto, por lo que se esperan elevadas prevalencias de déficit de vitamina D en mujeres gestantes no suplementadas de una sociedad desarrollada.

El estudio de las relaciones entre las características sociodemográficas, obstétricas, personales, estilos de vida y alimentación identificará los factores de riesgo relacionados con la hipovitaminosis D en las gestantes de nuestro entorno, útiles para la elaboración de estrategias de prevención y control.

El déficit de vitamina D durante el embarazo podría tener un efecto negativo en el desarrollo físico y mental del niño.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Valorar la prevalencia del déficit de la vitamina D en las mujeres embarazadas, los factores de riesgo asociados a la hipovitaminosis y sus consecuencias en el niño.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de la vitamina D en las mujeres embarazadas en nuestro entorno.
2. Analizar los factores determinantes de la deficiencia y de la insuficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas de nuestro entorno.
3. Valorar el efecto del déficit de vitamina D materna en el primer y tercer trimestre de gestación sobre los parámetros antropométricos en el recién nacido, la frecuencia de partos pretérmino y el neurodesarrollo en el bebé a los 40 días del nacimiento.

4. Valorar la evidencia científica existente en la literatura sobre el efecto de la deficiencia y de la insuficiencia de vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo en el niño, a través de una revisión sistemática.
5. Valorar la evidencia científica existente en la literatura sobre el efecto de la deficiencia y de la insuficiencia de vitamina D durante el embarazo sobre los parámetros antropométricos, la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional y el neurodesarrollo en el niño, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis la conforman un estudio comunitario con datos originales, junto con revisiones sistemáticas y metaanálisis.

1. ESTUDIO COMUNITARIO: VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS Y EFECTO EN EL BEBÉ.

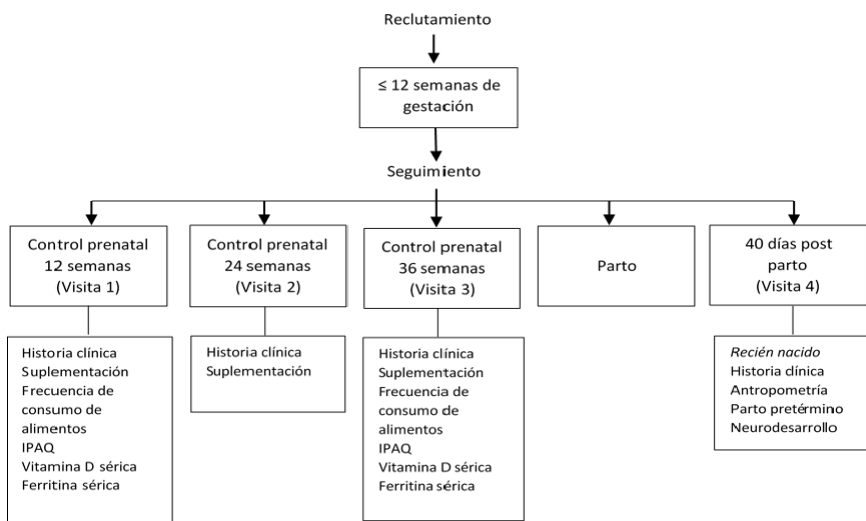
1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal (Figura 5).

Este estudio forma parte de un estudio más amplio que valora es el estado de salud de las mujeres embarazadas desde diferentes ámbitos (nutricional, psicológico, medioambiental) y su relación sobre el desarrollo físico y neuroconductual de sus bebés al nacimiento y a los 4 años (Proyecto ECLIPSES; Arija y cols., 2014 y ECLIPSES-NEN). Estudio registrado en el EU Clinical Trial Register, EUCTR-2012-005480-28 y en el ClinicalTrials.gov con número identificador NCT03196882.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) y del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV).

Figura 5. Diseño de estudio



Cuestionario de suplementación; Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire.

1.2 Población de estudio

Ámbito del estudio

Participaron 12 centros de Asistencia a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) de la comarca de Tarragona, del Instituto Catalán de la Salud: CAP Jaume I, CAP Sant Pere 1-2, CAP Llibertad, CAP Torreforta, CAP Sant Pere i Sant Pau, CAP Salou, CAP Mont-Roig del Camp, CAP Miami, CAP Borges del Camp y CAP Bonavista, CAP de Valls. Estos centros brindan atención a 3,500 embarazos potenciales por año.

1.2.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron 793 mujeres adultas mayores de 18 años con ≤ 12 semanas de gestación, capaces de entender el idioma castellano o catalán por sí misma o a través de su acompañante, así como las características del estudio, las cuales firmaron el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: Embarazo múltiple, haber tomado hierro los meses anteriores a la semana 12 de gestación, estar anémica al inicio del embarazo, hipersensibilidad a la proteína del huevo, enfermedad grave previa (estado inmunosuprimido) o enfermedad crónica que podría afectar el desarrollo nutricional (cáncer, diabetes), malabsorción, enfermedad en el hígado como hepatitis crónica o cirrosis.

1.3 Procedimiento

Para la realización de este proyecto se contó con la participación de profesionales de la salud (ginecólogos, matronas y enfermeras) de los diferentes centros participantes, con el laboratorio de análisis clínicos de referencia situado en el Hospital Joan XXIII de Tarragona y con Biobanc también situado en el Hospital Joan XXIII de Tarragona. Participaron activamente en el proyecto los investigadores de la unidad de apoyo a la investigación en Atención Primaria de Salud de Tarragona-Reus del Institut d'Investigador en Atenció Primària (IDIAP)

Jordi Gol, del *Institut Català de la Salut* y con las investigadoras del grupo de investigación en Nutrición y Salud Mental (NUTRISAM) (Farmacéuticos, médicos, epidemiólogas, nutricionistas y psicólogas) de la *Universitat Rovira i Virgili*.

Antes de realizar el reclutamiento, el grupo investigador realizó la estandarización a las matronas de cada centro referente al procedimiento, a la metodología de proyecto y la forma de aplicar cada uno de los diferentes cuestionarios. Posteriormente, las matronas de cada centro reclutaron a las mujeres del estudio.

Durante las diferentes visitas de control prenatal y postnatal las matronas, mediante entrevistas personales, recolectar los datos (Figura 5).

1.4 Variables del estudio

1.4.1 Variables maternas

Los **datos sociodemográficos** fueron recolectados mediante entrevistas personales. Se registró:

- Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa).
- Grupo étnico: Blanco, asiático, negro, árabe (incluidos Norte de África y Oriente Medio), gitano, Nativo americano, otros). Posteriormente, el grupo étnico se clasificó en mujeres blancas, árabes y piel oscura.
- El nivel de estudios se registró en base a las siguientes categorías: no sabe leer ni escribir, sin estudios o estudios primarios incompletos, estudios primarios (EGB, primaria, ESO), estudios secundarios (BUP, COU, FP), estudios universitarios y otros. Después, estas categorías se reagruparon en las siguientes: primarios, medios y superiores.
- La clase social fue valorada usando una adaptación del cuestionario British Registrar General (Domingo y Marcos, 1989), clasificando los valores en tres clases: alta (I-II), media (III_N-III_M) y baja (IV-V).

Mediante la **historia clínica** se obtuvieron los datos clínicos y obstétricos.

Clínicos

- Antecedentes de enfermedades crónicas: Hipertensión arterial, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, hipotiroidismo, otros.

Obstétricos

- Antecedentes obstétricos: preeclampsia, partos prematuros, cardiopatía fetal, niños pequeños para la edad gestacional, anomalías cromosómicas, otros.
- Paridad (no, sí).
- Número de hijos.
- Tipo de parto (vaginal o cesárea).
- El uso de multivitamínicos y suplementos de hierro.

La **presión arterial** se midió con un esfigmomanómetro manual calibrado con la participante en reposo durante al menos cinco minutos antes de la medida (se tomaron tres mediciones).

En las **medidas antropométricas**, el peso se midió con participante de pie y con ropa liviana parada al centro de la báscula calibrada (marca SECA) (sensibilidad del 0,1 kg). La talla se midió con la participante de pie, descalza, con el cuerpo erguido a su máxima extensión y la cabeza erecta mirando al frente. Se le ubicó de espaldas al estadiómetro calibrado (marca SECA) (sensibilidad 0,1 cm) con los talones tocando al plano posterior, con los pies y las rodillas juntas. El índice de masa corporal (IMC) se estimó a través de la siguiente fórmula $IMC = \text{Kg}/\text{m}^2$, una vez obtenido el valor del IMC se clasifica según el estado nutricional. Los siguientes valores son establecidos para la población adulta (SEEDO, 2000): Peso insuficiente ($IMC < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), normopeso ($18,5-24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($25,0-29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) y obesidad ($30 - \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$).

Los **hábitos de alimentación** se valoraron a través de un cuestionario validado de frecuencia de consumo autoadministrado (Trinidad y cols., 2008). Las

participantes rellenaron el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos; posteriormente, las nutricionistas estandarizadas se encargaron de revisarlo y resolver las dudas durante el relleno del cuestionario. Se calcularon los g/día multiplicando las frecuencias de consumo de cada grupo de alimentos por los gramos de la ración media referencia de cada ítem en este grupo de edad, según los expertos del grupo. Para calcular la ingesta de energía y nutrientes se generó una tabla de composición de alimentos adaptada (TCA_A) a los ítems del CFCA. Ésta se configuró a partir de la tabla internacional de composición de alimentos *Repertoire Général des Aliments* (Favier y cols., 1997), complementada con una española (Mataix y cols., 2009). Para ello, se estimó el porcentaje de consumo de los alimentos incluidos en cada ítem a partir de los estudios sobre el consumo alimentario en niños de esta edad realizados por el grupo de investigación. Estos porcentajes se utilizaron como factores de ponderación sobre el contenido energético y nutricional de la nueva TCA_A.

En los **estilos de vida** se recolectaron datos el **consumo de tabaco** (no, sí y fumadora, exfumadora y no fumadora), el **consumo de alcohol** (no, sí) y la **actividad física**. La **actividad física (AF)** se midió mediante la versión corta del International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-S). Se obtuvo el tipo de AF (caminar, AF de intensidad moderada y AF de intensidad vigorosa), la frecuencia (número de veces a la semana) y la duración (min/día). Para obtener los equivalentes metabólicos o MET en minuto a la semana de cada tipo de AF, se promedió la frecuencia y duración habitual (min/sem) y se multiplicó por una constante según su gasto energético (caminar: 3,3 MET; intensidad moderada: 4,0 MET; intensidad vigorosa: 8,0 MET), y se obtuvieron los MET/min/sem. El total de AF se obtuvo mediante la suma de los MET/min/sem de cada tipo de AF. Además, se utilizó el algoritmo de Craig modificado (Zapata y cols., 2007) para establecer su nivel de actividad física adecuación (sedentarias, irregularmente activas, activas y muy activas). Estos 4 niveles se reagruparon en 2 categorías: senderarías, con las dos primeras, y activas, con las 2 últimas.

Los **parámetros bioquímicos** se tomaron tras más de 8 horas de ayuno. Las enfermeras de los centros fueron las responsables del procedimiento y de transportar las muestras de sangre al Biobanc de hospital de referencia. Las muestras fueron procesadas inmediatamente y se almacenaron a -80 C hasta su análisis. Asimismo, se registró la fecha de la extracción de las muestras. Los parámetros medidos fueron:

- La **vitamina D sérica** se determinó mediante el método de inmunoensayo ADVIA Centaur VitD. Los **niveles de vitamina D** fueron clasificados de acuerdo al punto de corte propuesto por la IOM, 2011, que define la deficiencia de vitamina D con niveles de la 25 (OH) D < 30 nmol/L (<12 ng/mL), insuficiencia entre 30- 50 nmol/L (12-20 ng/mL) y niveles suficientes ≥ 50 nmol/L (≥ 30 ng/mL) (Holick y cols., 2011).
- La **ferritina sérica** mediante el método de inmunoquimioluminiscencia.

1.4.2 Variables del niño

En la historia clínica del recién nacido se recolectaron los siguientes datos: edad gestacional al nacer (semanas), tipo de parto (vaginal o cesárea), test apgar, evalúa cinco parámetros fisioanatómicos: frecuencia cardíaca, respiración, tono muscular, reflejos y color de la piel) y tipo de lactancia (leche materna, artificial o mixta).

Medidas antropométricas: el peso, la talla y el perímetro cefálico al nacer fueron tomados por el personal sanitario de obstetricia médico del lugar del parto. En los hospitales de referencia del ICS y en otros del entorno se midió el peso al nacer con una báscula electrónica marca SECA con una precisión de 5 g, la talla al a través de un tallímetro con una precisión de 0,1 cm (modelo PERILB-STND), y el perímetro craneal utilizando una cinta métrica flexible con una precisión de 1mm, tal como reflejan sus protocolos.

Los **niños pequeños para la edad gestacional (PEG)** son los recién nacidos que tienen un peso por debajo del percentil 10 según su edad gestacional y sexo al

momento del parto. Para calcular este dato se utilizaron curvas propuestas por González y cols., 2014.

Se definió **recién nacido pretérmino** (o prematuro) es aquel nacido vivo antes de completar la semana 37 de gestación (Kimberly y Choherty, 2015).

El **neurodesarrollo** fue evaluado por medio de la Escala de Bayley para el desarrollo Infantil (BSID-III por sus siglas en inglés) (Bayley, 2006) a los 40 días de nacer. El BSID-III es una prueba administrada individualmente que evalúa el desarrollo funcional en los infantes de 1 a 42 meses. Se evaluó la escala de desarrollo mental o cognitivo, de desarrollo de lenguaje y de desarrollo psicomotor. La escala mental consta de 91 elementos que evalúan preferencia visual, atención, memoria, procesamiento sensoriomotor, exploración y manipulación. La escala de lenguaje está formada por 97 elementos que evalúan lenguaje expresivo y receptivo, así como la reacción ante sonidos, respuesta a las solicitudes habladas, vocalizaciones balbuceos y desarrollo del vocabulario. Finalmente, la escala psicomotriz está compuesta por 138 elementos que evalúan el control muscular del cuerpo, así como la motricidad fina y gruesa e incluye movimientos como rodar, gatear y arrastrarse, sentarse, ponerse de pie, caminar, correr y saltar. Asimismo, incorpora la evaluación de manipulaciones motoras finas como la presión, uso adaptativo de los útiles de la escritura e imitaciones de movimientos de la mano (Bayley, 2006; Pérez-López y cols., 2012). Los resultados de todas las escalas se expresan en puntuaciones típicas que presentan una media de 100 con una desviación típica de 15 (Bayley, 2006; Pérez-López y cols., 2012). La valoración fue realizada por psicólogas especialistas en el tema.

1.5 Análisis estadístico

Las variables fueron expresadas en media y desviación estándar, y en porcentajes. Se utilizaron las pruebas estadísticas de la t de Student, χ^2 , ANOVA según las características de las variables. Se comprobaron los criterios de aplicación de las pruebas estadísticas. Se realizaron modelos multivariantes de regresión lineal múltiple y de regresión logística.

Para analizar el efecto de los factores de riesgo (variables independientes) sobre los niveles maternos de vitamina D se realizó una regresión lineal múltiple (RLM) y dos regresiones logísticas (RL), todas mediante el método ENTER. En la RLM la vitamina D era cuantitativa (variable dependiente). En la primera RL se comparaba la deficiencia y no deficiencia de vitamina D (<30 nmol/L vs > 30 nmol/L) (variable dependiente) y en la segunda RL se comparaba la insuficiencia y no insuficiencia de vitamina D (<50 nmol/L vs > 50 nmol/L) (variable dependiente). En estas regresiones se incluyeron las siguientes variables de ajuste: edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta), nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), estación de la extracción sanguínea (se crean variables ficticias, donde 0 son las estaciones de verano/otoño, respecto a las de invierno/primavera), IMC (normopeso respecto al exceso de peso), consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), consumo de pescado azul (g/día), huevos (g/día), leche (g/día), yogur (g/día), queso (g/día), ingesta de energía (kcal/día), vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$), y actividad física (total de METS/semana).

Para conocer el efecto de los niveles de vitamina D (nmol/L) durante el embarazo (variable independiente) sobre las medidas antropométricas del recién nacido (variables dependientes: peso, talla y perímetro cefálico, respectivamente) se realizaron RLMs. Estas regresiones se incluyeron mediante el método ENTER los niveles de vitamina D en nmol/L. Posteriormente mediante el método STEPWISE se incluyeron en el primer paso: edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta); nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), tipo de parto (vaginal respecto a parto por cesárea), edad gestacional (semanas); en el segundo paso: consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), en el tercero: Ferritina ($\mu\text{g}/\text{mL}$), ingesta de energía de la madre (kcal/día), ingesta alimentaria de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$), sexo del niño (0, 1; se crean variables ficticias, donde 0 niño).

Se realizaron RLs para conocer el efecto de los niveles de vitamina D (nmol/L) en

el primer y en el tercer trimestre del embarazo (variable independiente) sobre la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional, primero y la frecuencia de partos pretérmino, segundo (variables dependientes), con las mismas variables de ajuste de la RLM anterior.

Para conocer el efecto de los niveles de vitamina D (nmol/L) en el primer y en el tercer trimestre del embarazo el embarazo (variable independiente) sobre los índices del neurodesarrollo (mental, lenguaje y motor (variables dependientes, respectivamente) se realizaron RLMs. Estas regresiones incluyeron mediante el método ENTER los niveles de vitamina D en nmol/L. Posteriormente mediante el método STEPWISE edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta); nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), tipo de parto (vaginal respecto a parto por cesárea), edad gestacional (semanas); en el segundo paso: consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), en el tercero: Ferritina ($\mu\text{g}/\text{mL}$), tipo de lactancia (Lactancia materna respecto a la lactancia mixta/artificial), ingesta de energía de la madre (kcal/día), ingesta alimentaria de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$), sexo del niño (0, 1; se crean variables ficticias, donde 0 niño).

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística y se utilizó el paquete de SPSS para los análisis estadísticos.

2.REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS: VITAMINA D MATERNA Y EL DESARROLLO DEL NIÑO.

Esta revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo evaluar el efecto de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D durante el embarazo sobre los parámetros antropométricos en el recién nacido y el neurodesarrollo del niño.

Este estudio se ha registrado en PROSPERO (2017: CDR2017055607), una base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente en salud y asistencia social.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017055607

7

Esta revisión sistemática y metaanálisis se realizaron siguiendo los lineamientos del MOSSE (Stroup y cols., 2000) y puntos específicos del PRISMA (puntos 5, 10 y 14 de la lista de verificación) (Moher y cols., 2009).

2.1 Búsqueda de la literatura

Los estudios seleccionados se identificaron mediante una revisión sistemática de la literatura científica publicada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane Library hasta abril de 2018. Se realizaron búsquedas de las siguientes palabras clave: (("Vitamin D"[Mesh]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "pregnant") AND ("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) AND ("Birth weight"[Mesh] OR "Body Height"[Mesh] OR "head circumference" OR "cephalic perimeter" OR growth OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Small for Gestational Age"[Mesh] OR "Neurobehavioral Manifestations"[Mesh] OR "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh] OR "Cognition"[Mesh] OR "Child Development"[Mesh] OR "Child Behavior"[Mesh] OR "Psychomotor Performance"[Mesh])). No se aplicaron restricciones de fecha o idioma. Se excluyeron los informes de casos, comentarios, editoriales, cartas, revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se identificaron artículos adicionales después del seguimiento de citas y la búsqueda manual.

2.2 Selección de los estudios

Los estudios se filtraron primero por título y luego por el Resumen (Figura 6) y se eliminaron las publicaciones duplicadas. Se revisaron los estudios y fueron seleccionados aquellos que cumplían con los criterios de inclusión: a) Artículos originales que exploraron la relación entre el estado de la vitamina D materna y los resultados en el recién nacido (medidas antropométricas o parto pretérmino o neurodesarrollo); b) la población de estudio eran mujeres embarazadas sanas adultas; c) Que realizaron al determinación de la 25 (OH)D en muestras de sangre materna durante el embarazo o cordón umbilical en el parto; d) Estudios que proporcionaban información sobre los recién nacidos, bebés o niños: mediciones antropométricas (peso al nacer, duración del nacimiento, perímetro cefálico al nacer y niños PEG), parto pretérmino y dominios del neurodesarrollo. Los criterios de exclusión fueron: a) informes de casos, comentarios, editoriales y cartas; b) estudios en animales; c) estudios duplicados; d) embarazadas con enfermedades graves específicas. De cada estudio seleccionado, extrajimos la información relevante. Los artículos se categorizaron según el resultado de interés: peso al nacer, duración del nacimiento y circunferencia de la cabeza al nacer, los niños PEG (por debajo del percentil 10) y parto pretérmino (antes de las 37 de gestación) y dominios de neurodesarrollo.

Dos revisores (MV y MT) revisaron de forma independiente las búsquedas bibliográficas y adquirieron los artículos completos para todos los estudios que cumplían con los criterios de selección predefinidos. Los desacuerdos se resolvieron mediante un consenso parte de un tercer revisor (VA).

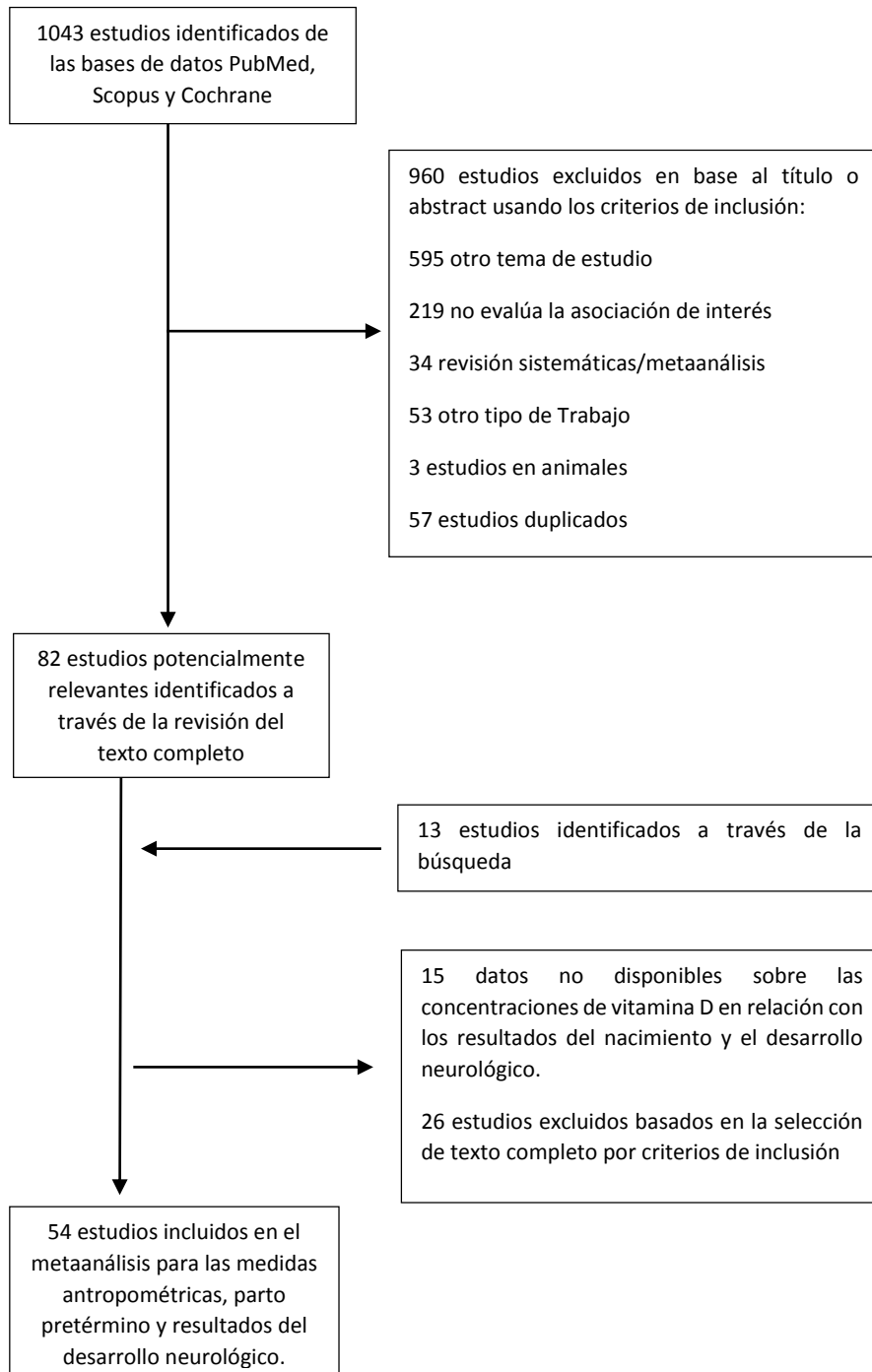


Figura 6. Diagrama de flujo

Definimos la deficiencia e insuficiencia de vitamina D como concentraciones de 25 (OH) D: <30 nmol/L y <50 nmol/L, respectivamente definidas por el Instituto de Medicina (IOM, 2010) y concentraciones subóptimas (<75 nmol/L) propuestas por la American Society of Endocrinología (Holick y cols., 2011). Por lo tanto, los análisis se realizaron en tres subgrupos según el valor de corte utilizado (<30 nmol/L vs ≥ 30 ; <50 nmol/L vs ≥ 50 nmol/L y <75 nmol/L vs ≥ 75 nmol/L). Si los estudios informaron concentraciones de 25 (OH) D en ng/mL, multiplicamos por 2,5 para convertir en nmol/L ($\text{nmol/L} = 2,5 * \text{ng/mL}$) (Vitamin D council, 2011).

Se extrajeron las medias y desviaciones estándar de las mediciones antropométricas (peso al nacer, duración del nacimiento y circunferencia de la cabeza al nacer), las pruebas de desarrollo neurológico y el número de partos pretérmino y niños PEG (datos en bruto). Se estableció contacto con algunos autores para obtener datos adicionales de los estudios.

La calidad de las publicaciones se evaluó mediante el criterio STROBE (Von Elm y cols., 2008) para estudios observacionales. Los artículos se clasificaron de la siguiente manera: calidad "alta" si el puntaje era ≥ 17 artículos ($\geq 80\%$ de la lista de verificación), calidad "moderada" si el puntaje era de 13-16 artículos (60-79% de la lista de verificación) y "bajo" calidad si el puntaje era ≤ 12 ítems ($<50\%$ de la lista de verificación). Artículos de baja calidad no fueron incluidos en el análisis.

2.3 Análisis estadístico

Las asociaciones entre el estado materno de la vitamina D y los resultados en el recién nacido se midieron por la diferencia en las medias (intervalos de confianza del 95%) y los niños PEG y los partos pretérminos se expresaron mediante Odds Ratio (OR) (intervalos de confianza del 95%) utilizando efectos aleatorios. En todos los casos, el modelo de efectos aleatorios se utilizó en el supuesto de que los estudios no compartieron un tamaño de efecto común. Después de que se eligió un modelo de efectos aleatorios, se calculó Tau. Se utilizó una parcela forestal para evaluar visualmente el efecto combinado. La heterogeneidad se calculó utilizando la prueba estadística Cochrane X^2 y el grado de heterogeneidad

se cuantificó mediante la prueba I^2 . Un $I^2 > 50\%$ ($p < 0.1$) fue considerado como una medida de alta heterogeneidad (Higgins y cols., 2003). Se utilizaron gráficos de embudos para evaluar el posible sesgo de publicación visualmente. El análisis de los datos se realizó con el software Review Manager (versión 5.3, Colaboración Cochrane) (Review Manager, 2014).

3. REVISIÓN SISTEMÁTICA: VITAMINA D MATERNA Y EL NEURODESARROLLO DEL NIÑO.

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo valorar el efecto de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño.

3.1 Estrategia de búsqueda

Los estudios seleccionados fueron identificados a través de una revisión sistemática de la literatura científica publicada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta enero del 2018. Nuestra estrategia de búsqueda fue siguiendo estas palabras claves: ("Vitamin D"[Mesh] OR "Ergocalciferols"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR "Calcifediol"[Mesh] OR "24, 25-Dihydroxyvitamin D 3"[Mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh]) AND ("pregnancy" OR "pregnant" OR gesta*) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "neonates" OR "birth outcomes" OR "Pregnancy Outcome"[Mesh]) AND ("neurodevelopment" OR "Neurobehavioral Manifestations" OR "Neurodevelopmental Disorders" OR "Cognition" OR "cognitive function" OR "neuropsychological development" OR "motor" OR "Behavior" OR "Infant Behavior" OR "Mental Disorders" OR "Psychomotor Performance" OR "motor development" OR "mental development" OR "cognitive development" OR "infant development"). Además, se buscaron artículos manualmente a través de la bibliografía de otros estudios. No se incluyeron los comentarios, editoriales, tesis y las revisiones sistemáticas y metaanálisis se utilizaron para citar algunos estudios. No se excluyeron los estudios por el idioma y la fecha de publicación.

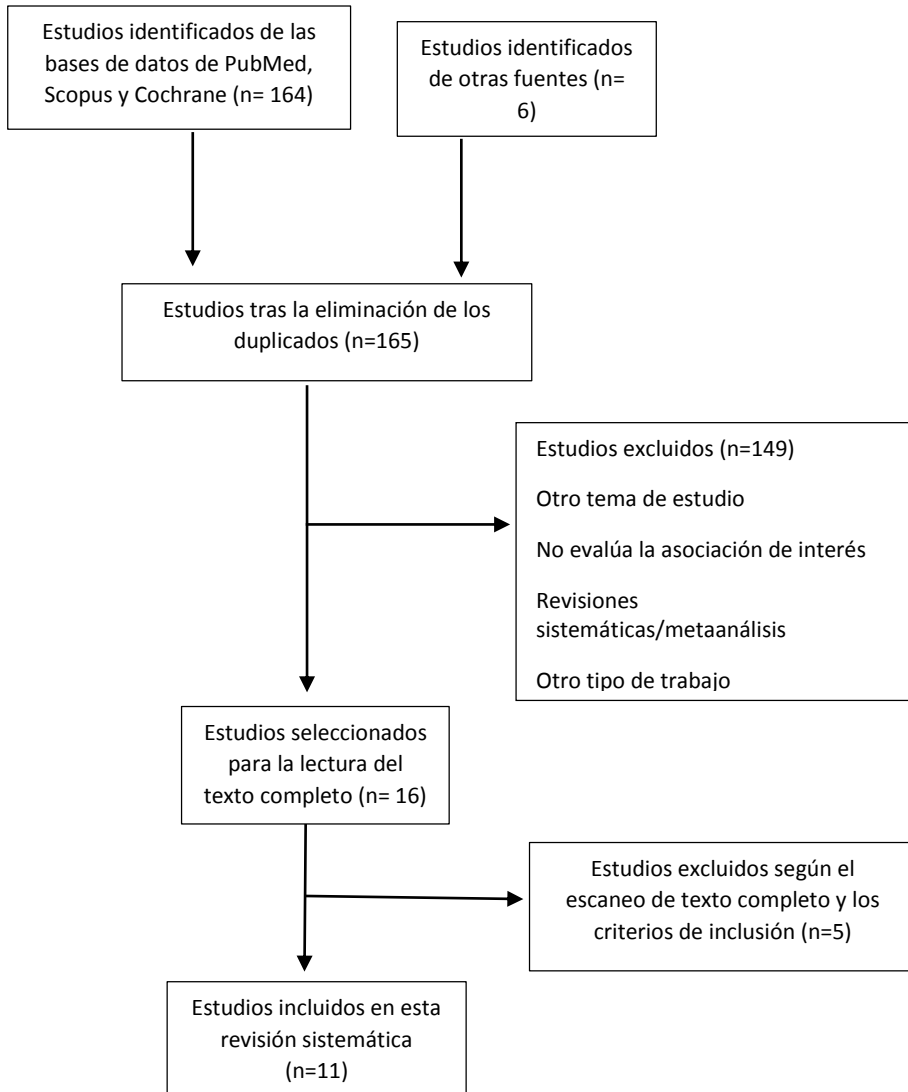


Figura 7. Diagrama de flujo de los estudios incluidos

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos de la búsqueda se filtraron mediante el título y el resumen; las publicaciones repetidas fueron excluidas (Figura 7). Se exploraron estudios que relacionaban el estado materno de vitamina D con el neurodesarrollo del niño. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) concentraciones de vitamina D medidos en suero o plasma durante el embarazo o cordón umbilical en el parto; b) niños lactantes, preescolares y escolares. Como criterios de exclusión: a) mujeres embarazadas con enfermedades crónicas; b) mujeres adolescentes.

De cada estudio seleccionado se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, diseño del estudio, localización geográfica, punto de corte de la vitamina D, edad gestacional en el momento en que se tomó la muestra de sangre, método de laboratorio utilizado para medir las concentraciones de vitamina D y la edad, áreas y test de evaluación del neurodesarrollo.

3.3 Codificación de las variables e instrumentación

Con el objetivo de analizar la fiabilidad del proceso de selección de los estudios, dos de los autores realizaron la búsqueda de la literatura de forma independiente en las diferentes bases electrónicas y se comprobó el grado de acuerdo.

La calidad de los estudios observacionales se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa, recomendado por la Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group. La puntuación se realiza en base a tres criterios: selección (máximo 4 estrellas), comparabilidad (máximo 2 estrellas) y resultados (máximo 3 estrellas). Los estudios con una puntuación entre 7 y 9 fueron considerados de calidad metodológica alta, entre 4 y 6, moderada, y menor de 4, baja (Wells et al., 2014).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

RESULTADOS

1. ESTUDIO COMUNITARIO: VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS Y EFECTO EN EL BEBÉ.

1.1 Artículo: Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in Spanish pregnant women

Tous M, Villalobos M, Jardi C, Serrat N, Fargas F, Basora J, Arija V. Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in Spanish pregnant women. *European Journal of Epidemiology*. 2019. (Artículo enviado).

FI: 7, 226; Q1 Public, environmental and occupational health.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

European Journal of Epidemiology

Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in Spanish pregnant women

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJEP-D-19-00427	
Full Title:	Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in Spanish pregnant women	
Article Type:	Original article	
Keywords:	Hypovitaminosis D; prevalence; vitamin D deficiency; vitamin D insufficiency; pregnancy; risk factors	
Corresponding Author:	Victoria Arija Universitat Rovira i Virgili SPAIN	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Universitat Rovira i Virgili	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Monica Tous	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Monica Tous	
	Marcela Villalobos	
	Cristina Jordi	
	Nuria Serrat	
	Josep Basora	
	Victoria Arija	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain) [Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo] (PI12/02777)	Dr. Victoria Arija
	Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain) [Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo] (PI17/01754)	Dr. Victoria Arija
Abstract:	<p>The aim of this study was to assess the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and their associated risk factors in pregnant women of the Mediterranean's eastern coast. Vitamin D levels were measured in a total of 793 pregnant women participating in the multicentre randomized trial ECLIPSES at the first trimester of gestation. Environmental risk factors including season at blood collection, sociodemographic, obstetric, anthropometric, life style variables and dietary intake at the first trimester of gestation were evaluated by face-to-face interviews using validated questionnaires. Vitamin D deficiency was set at <30 nmol/L and insufficiency from 30 to 50 nmol/L. Mean vitamin D levels were 33.9 ± 17.0 nmol/L. The prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women was 50.3% and insufficiency 30.2%. Blood collection at winter/spring sessions, low social class, arab or dark skin ethnic origin, excess weight, low physical activity and low dairy consumption were associated with lower levels of vitamin D in pregnancy and with a higher risk for vitamin D deficiency. All these factors, with the exception of ethnic origin, were indeed associated with a higher risk for Vitamin D insufficiency. The high prevalence of vitamin D</p>	

	deficiency and insufficiency detected in pregnant women of the Mediterranean's eastern coast suggests the need for effective strategies for the prevention and control of hypovitaminosis in pregnancy.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in Spanish pregnant women.

Monica Tous^{1,2}, Marcela Villalobos¹, Cristina Jardí^{1,2}, Nuria Serrat⁴, Josep Basora³, Victoria Arija^{1,2,3};

ECLIPSES Study Group.

¹ Research Group in Nutrition and Mental Health (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain.

² Pere Virgili Institute for Health Research (IISPV), URV, Tarragona, Spain.

³ Unit of Research Support Reus-Tarragona; Institut d'Investigació en Atenció Primària, IDIAP Jordi Gol, Barcelona, Spain.

⁴ Laboratory ICS Tarragona, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, Catalan Institute of Health (ICS), Tarragona, Spain.

ECLIPSES STUDY GROUP: Francesc Fargas¹, Francisca Ruiz¹, Gemma March¹, Susana Abajo¹, Gisela Mimbrero², Victoria Arija³, Josepa Canals³, Nuria Aranda³, Carmen Hernandez³, Monica Tous³, Estefania Aparicio³, Núria Voltas³, Cristina Bedmar³, Cristina Jardí³, Nuria Serrat⁴

¹ Sexual and reproductive health care services (ASSIR) of Tarragona, Spain

² Paediatric Service of the Catalan Institute of Health (ICS) in Tarragona, Spain

³ Research Group in Nutrition and Mental Health (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

⁴ Laboratory ICS Tarragona, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, Catalan Institute of Health (ICS), Tarragona, Spain.

Corresponding author

Victoria Arija

Universitat Rovira i Virgili

C/ Sant Llorenç 21

43201 Reus

Tarragona, España.

Telephone: +34977759334

E-mail: victoria.arija@urv.cat

ORCID: Monica Tous: 0000- 0003-0104-9511; Cristina Jardí: 0000-0002- 7946-1488; Josep Basora: 0000-0003-0278-1149; Victoria Arija: 0000- 0002-1758-0975.

Acknowledgments

Funding

The study ECLIPSES was financially supported by a grant (PI12/02777) and (PI17/01754) from the Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain) [Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo].

Abstract

The aim of this study was to assess the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and their associated risk factors in pregnant women of the Mediterranean's eastern coast. Vitamin D levels were measured in a total of 793 pregnant women participating in the multicentre randomized trial ECLIPSES at the first trimester of gestation. Environmental risk factors including season at blood collection, sociodemographic, obstetric, anthropometric, life style variables and dietary intake at the first trimester of gestation were evaluated by face-to-face interviews using validated questionnaires. Vitamin D deficiency was set at <30 nmol/L and insufficiency from 30 to 50 nmol/L. Mean vitamin D levels were 33.9 ± 17.0 nmol/L. The prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women was 50.3% and insufficiency 30.2%. Blood collection at winter/spring sessions, low social class, arab or dark skin ethnic origin, excess weight, low physical activity and low dairy consumption were associated with lower levels of vitamin D in pregnancy and with a higher risk for vitamin D deficiency. All these factors, with the exception of ethnic origin, were indeed associated with a higher risk for Vitamin D insufficiency. The high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency detected in pregnant women of the Mediterranean's eastern coast suggests the need for effective strategies for the prevention and control of hypovitaminosis in pregnancy.

Keywords: Hypovitaminosis D, prevalence, vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, pregnancy, risk factors.

Introduction

It is well established that vitamin D deficiency is an important public health problem worldwide in all age groups [1]. Current global estimates indicate that vitamin D deficiency affects 1 billion people in the world and that women of reproductive age and pregnant women are a high-risk population group to develop vitamin D deficiency [1,2]. Of note, vitamin D deficiency in pregnancy has been associated with maternal health problems such as preeclampsia [3] and gestational diabetes [4,5]. In addition, adverse outcomes on the newborn, including lower birth weight [4], height, cephalic circumference [6] and higher risk for small for gestational age [7], or preterm infants [8] have been related to vitamin D deficiency in pregnancy.

Although several studies have described the prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women, the prevalence reported varies across studies. Indeed, a direct comparison between studies is not possible since variations in the geographical area, study design, population of study, the cut-off point of 25 (OH) D used to define vitamin D deficiency, etc. Hence, the prevalence of vitamin D deficiency reported by previous epidemiological studies conducted in Europe ranged from 1 % to 78 % and appears to be lower in North European countries (1 to 26%) [9] compared to that reported in central and southern Europe (10 to 78%) [10,11]. For Spanish women, prevalences are relatively high and vary from 16 to 64.4% [12-14]. Although in Spain -closed to the Equator-, exposure to sunlight is greater than in northern countries, the elevated prevalence of vitamin D deficiency could be explained because less time is spent outdoor, not enough amount of skin exposed, the use of sunscreens or because in general sun exposure it's being avoided by the population [15]. In addition, other factors such as blood sampling during winter [13,16], excess weight [15], non-European ethnicity, physical inactivity, lower socio-economic or education level have been related to vitamin D deficiency in pregnant women in previous studies [15,17]. Evidence exists that the use of vitamin D supplements have a positive impact on vitamin D status in pregnant women and suggest a potential role in the prevention of hypovitaminosis D during pregnancy [9]. Whereas the WHO does not recommend vitamin D supplementation for pregnant women to improve maternal and perinatal outcomes it encourages women to receive an adequate nutrition, through consumption of a healthy and balanced diet [18].

Although some studies have analyzed the role of dietary intake on vitamin D status during pregnancy, to date there is little evidence of this. Furthermore, there is a high variability in the prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women in Europe as well as inconsistencies in the risk factors that influence vitamin D deficiency and insufficiency. Of note, in our country a few studies previously assessed the prevalence of both vitamin D deficiency and insufficiency according to the cut-off points defined by the Institute of Medicine [19]

Hence, we aim to evaluate the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency and the associated risk factors among pregnant women on the eastern coast of the Mediterranean to provide a greater level of understanding of vitamin D status in pregnancy and to determine the related risk factors in our population.

Materials and methods

Study population

Longitudinal study, part of a larger study (ECLIPSES) aimed to assess the maternal health status during pregnancy (considering nutritional, psychological and environmental factors) and their association with offspring outcomes (including physical and neurobehavioral development) [20]. Women were recruited during the first prenatal visit from 12 sexual and reproductive health care services (ASSIR) of Catalonia of the Catalan Institute of Health (ICS) in Tarragona, Spain. The ECLIPSES trial was registered in the EU Clinical Trial Register, EUCTR-2012-005480-28 and in ClinicalTrials.gov with identification number NCT03196882. This study was approved by the Ethical Committee of the Institut d'Investigació en Atenció Primària de Salut (IDIAP) and the Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Selection criteria

The inclusion criteria were as follows: healthy adult woman older than 18 years with ≤ 12 weeks of gestation, able to understand the official languages (Spanish or Catalan) and the characteristics of the study by herself or through her relatives and who signed the informed consent form.

The exclusion criteria were multiple pregnancy, or taking iron supplements during the months prior to enrolment, hypersensitivity to egg protein, previous severe illness (immunosuppressed state) or chronic disease that could affect nutritional development (cancer, diabetes), malabsorption, liver disease like chronic hepatitis or cirrhosis.

Study variables

Information about age, ethnicity, socio-economic level, education level estimated date of delivery, risk factors during pregnancy, family planning, use of contraceptives, clinical history, obstetric data, toxic habits (smoking, consumption of alcohol and drugs), blood pressure (the average of three records), height (cm), maternal weight (Kg), was obtained by interview using validated questionnaires. Based on the criteria proposed by the World Health Organization (WHO), BMI was classified as normal weight (BMI <25 kg/m²) and excess weight (BMI ≥ 25 kg/m²). In addition, eating habits were assessed through a self-administered questionnaire of food frequency of consumption previously validated in our population [21]. Participants were asked to complete the frequency of food consumption questionnaire (FFQ); therefore, the nutritionists reviewed it facilitating the resolution of doubts. From this information we extracted: energy intake (kcal/day), macronutrients (carbohydrates, lipids and proteins) (g/day), food consumption of vitamin D (μ g/day) and

g/day of food with high content of vitamin D (blue fish, milk, yogurt and cheese). The intake of vitamin D was compared with the recommended intake values of the Institute of Medicine of the National Academies of the United States and Canada.

Physical activity (PA) was measured using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-S). The type of PA (walking, moderate intensity and vigorous intensity PA), frequency (number of times a week) and duration (min/day) was obtained. In addition, to obtain the metabolic equivalents (MET) in minute per week of each type of PA, the usual frequency and duration were averaged (min/sem) and multiplied by a constant according to their energy expenditure (walking: 3.3 MET; PA of moderate intensity: 4.0 MET; PA of vigorous intensity: 8,0 MET) and MET/min/week were obtained. Total PA was obtained by summing up the MET/min/sem of each type of PA. In addition, the modified Craig algorithm [22] was used to establish its adequacy level (sedentary, irregularly active, active and very active). Therefore, women were classified into two groups: “sedentary women” including sedentary and irregularly active women and “active women” including active and very active women.

Measurement of maternal vitamin D levels

Blood extractions of pregnant women were performed at ≤ 12 weeks of gestation. Samples were processed immediately and stored at -80 °C in the BioBank of the reference hospital until their analysis. 25(OH)D concentrations were assessed by an automated chemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur VitD). The functional sensitivity of the assay is 3,3 ng/ml (8,3 nmol/l). The analytical specificity reflected through the percentage of cross-reactivity with other metabolites is 97,4% for 25 (OH) D₃, 106,2% for 25 (OH) D₂ and 1% C3 epimer of 25 (OH) D₃. According to levels of 25 (OH) D, women were classified into three groups: Vitamin D deficiency including women with levels of 25 (OH) D <30 nmol/L (<12 ng/mL), Vitamin D insufficiency including women with levels of 25 (OH) D between 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) and Vitamin D sufficient including women with levels of 25 (OH) D ≥ 50 nmol / L (≥ 30 ng/mL).

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation and qualitative variables in percentages. Comparative analysis between groups according to vitamin D levels were performed by using the Student's t test/ANOVA. Bonferroni Post-hoc test was used to compare more than two groups. The Chi Square test was used to assess the differences between groups for categorical variables.

In order to assess the association between the recognized risk factors (independent variables) and maternal vitamin D levels (nmol/L), (dependent variable), multiple linear regression analysis were performed through the ENTER method. The following variables were entered into the regression model: age (years), parity (no,

yes), ethnic group (0, 1, fictitious variables were created, where 0 was white, 1 arab ethnic origin or dark skin), social class (0, 1, fictitious variables were created, where 0 was the low/medium social class), season of the year at blood collection (0, 1, fictitious variables were created, where 0 was summer/fall), BMI (0, 1 fictitious variables were created, where 0 was normal weight and 1 excess weight), tobacco consumption (no, yes), alcohol consumption (no, yes), energy intake (kcal/day), vitamin D intake ($\mu\text{g}/\text{day}$), consumption of blue fish (g/day), eggs (g/day), milk (g/day), yogurt (g/day), cheese (g/day) and physical activity (total METS/week).

In addition, two logistic regressions were performed to know the association between risk factors (independent variable) and vitamin D status in pregnancy: deficiency (yes,no) / insufficiency (yes,no) (dependent variable). They were carried out using the same method and adjusted for the same variables as in the multiple linear regression analysis.

Statistical analysis were performed using the SPSS software for Windows, version 24.0 and the level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

General characteristics of pregnant women according to vitamin D status are shown in Table 1. A total of 793 women (mean age 30.5 ± 4.9 years) were enrolled in the study. Comparison of general characteristics of women by vitamin D status revealed significant differences in maternal age, ethnic group, socioeconomic status, maternal education level, season at blood collection, BMI, smoking and PA in first trimester of pregnancy.

According to the cut-off values defined for deficiency (vitamin D levels < 30 nmol/L), insufficiency (vitamin D levels from 30 to 50 nmol/L) and sufficiency (vitamin D levels > 50 nmol/L), 50.2% of pregnant women showed vitamin D deficiency, 30.3% insufficiency and 19.5% of women presented sufficient levels of vitamin D (**Figure 1**).

As shown in **Table 2** vitamin D levels among pregnant women differed significantly according to ethnic group, social class, season at blood collection, maternal's BMI, smoking status and physical activity during pregnancy.

Regarding intake of high vitamin D containing foods and energy and nutrients according to vitamin D status in pregnant women the first trimester of pregnancy, we found that vitamin D-insufficient and -sufficient women were more likely to consume dairy products ($p = 0.037$) and specifically milk and yogurt when compared with vitamin D-deficient women ($p = 0.022$ and $p = 0.047$, respectively) (**Table 3**).

As shown in **Table 4**, associations between maternal risk factors and vitamin D levels (nmol/L) were found in multiple linear regression analysis. Age, social class, ethnicity, season at blood collection, BMI, physical activity during pregnancy and intake of dairy products were independent predictor factors of vitamin D levels among pregnant women. Particularly, vitamin D levels were statistically lower when blood was collected in winter/spring sessions than summer/fall sessions ($\beta = -0.378$, EE 0.041; $p < 0,001$) in women of arab origin ($\beta = -0.722$, EE 0.076; $p < 0,001$) and in women of dark skin ($\beta = -0.193$, EE 0.073; $p = 0.008$), in women of low social class, with lower intake of dairy products, less active and with excess weight.

Multivariate logistic regression analyses of the association of risk factors with vitamin D deficiency are shown in **Table 5**. Predictor factors associated with Vitamin D deficiency were the arab ethnic group (compared to white ethnic group) ($\beta = 38$, 95% CI 8.5-169.4; $p < 0.001$), blood collection during winter/spring sessions (compared to blood collection during summer/fall) ($\beta = 5.2$, 95% CI 3.3-7.9; $p < 0.001$), excess weight ($\beta = 2.4$, 95% CI 1.6- 3.6; $p < 0.001$), and lower consumption of yogurt and milk (100g/day: $\beta = 0.678$, 95% CI 0.473-0.971; $p = 0.034$ and $\beta = 0.842$, 95% CI 0.733-0.966; $p = 0.014$, respectively).

Table 6 shows the results of the Logistic regression analysis of the relationship between risk factors and vitamin D insufficiency in pregnant women. Predictor factors associated with vitamin D insufficiency were blood collection during winter/spring sessions ($\beta = 6.5$, 95% CI 4.4-10.5; $p < 0.001$), have excess weight ($\beta = 2.2$, 95% CI 2.2- 1.3; $p = 0.003$), and lower consumption of milk (100g/day: $\beta = 0.755$, 95% CI 0.642-0.887; $p = 0.001$).

Discussion

In the present study, we observed a high prevalence of both vitamin D deficiency (50.2 %) and insufficiency (30.3 %) in healthy pregnant women in the first trimester of pregnancy. In addition, we found that the risk factors associated with lower levels of vitamin D in pregnancy and with a higher risk for vitamin D deficiency were arab or dark skin ethnic origin, blood collection at winter/spring sessions, low social class, excess weight, low physical activity and lower consumption of dairy products. All these factors, with the exception of arab/dark skin ethnic origin, were indeed associated with a higher risk for Vitamin D insufficiency.

The prevalence of both vitamin D deficiency and insufficiency among pregnant women in the first trimester of pregnancy is higher than that observed in other European countries and even in Spain. Thus, previous epidemiological studies conducted in northern European countries, where population is considered to have a high risk of Vitamin D deficiency due to less solar UVB exposure, revealed that the prevalence of vitamin D deficiency ranged from 1 % to 26 % [23, 24, 25, 26, 9]. Probably, the policies implemented in North European countries, have had a profound effect on the prevalence of vitamin D deficiency among their population, decreasing for instance from 60-70% to 1% among Norwegian pregnant women [9]. In fact, while in these studies at least 40 % of pregnant women were taking vitamin D supplements in our study no women reported use of supplements (only some used iodine, folic acid or vitamin B12 supplements). Although in a study conducted in Spain including 3 different areas (Valencia, Sabadell and Guipuzkoa of 39°N, 41 °N and

42 °N of latitudes, respectively), the overall prevalence of vitamin D insufficiency was found to be of 18.0 %, in particular the prevalence in the Sabadell cohort (40.9%), an area near to our area's population, was quite similar to that observed in our study [13]. In a recent study conducted in Spain, (Guipuzkoa; 39°N latitude), the prevalence of vitamin D insufficiency was indeed higher than in our study (64.4%). Of note, only 5.8% of pregnant women were taking vitamin D supplements and the latitude was considerably lower than ours [14]. In addition, previous epidemiological studies in our country also show a high prevalence of hypovitaminosis (32.6% of deficiency and 86.3% of insufficiency) in the general population [27,28,29] and this has been linked to low sun exposure and with low intake of food rich in vitamin D.

Another important contributing factor that has been associated with vitamin D deficiency is ethnicity. Of note, we found an strong association between ethnicity (arab origin and dark skin) and poorer vitamin D status (arab origin: $\beta=-0.722$, EE 0.076; $p < 0,001$) and (dark skin: $\beta=-0.193$, EE 0.073; $p=0.008$) and a higher probability of vitamin D deficiency ($\beta=38$, 95% CI 8.5-169.4; $p < 0,001$) in women of the arab group. In a recent multicenter epidemiological study investigating the association of maternal vitamin D concentrations and anthropometric parameters of the child, it was reported a higher prevalence of vitamin D deficiency (Vitamin D levels < 50 nmol/L) among women from the Middle East (36 %) compared to European women (1-7 %) [30]. Accordingly, Blarduni et al, reported that women of non-European origin had a higher risk of vitamin D deficiency compared to the other ethnic groups (OR: 13.09) [14]. Probably, women of arab, african and/or south american origin with darker skin tones, have higher concentration of melanin which may prevent the absorption of UVB rays and therefore, Vitamin D synthesis [31]. In addition, the use of excessive clothing may prevent sun exposure and consequently decrease endogenous synthesis of Vitamin D. Supporting this hypothesis, previous epidemiological studies conducted for instance in Turkey, a country where the majority of the population is Muslim, found an association between excess clothing and vitamin D deficiency [32]. Of note, in our study we have found that women of arab ethnic origin were more likely to have excess weight (54.1% vs 33.6%), to spend less time walking outside (251,3 METS among women of arab origin vs 357,1 METS among white women) and to a lower intake of milk, all of them risk factors for vitamin D deficiency and insufficiency, which in part could contribute to the higher prevalence of both vitamin D deficiency and insufficiency found in this ethnic group.

Another important factor that appeared to result in lower vitamin D levels and a higher risk for both vitamin D deficiency and insufficiency in pregnancy was the season of blood collection. Our results show lower vitamin D levels during the winter months ($\beta= -0.378$, EE 0.041; $p < 0,001$) and a higher risk for vitamin D deficiency ($\beta=5.2$, 95% CI 3.3-7.9; $p < 0,001$) and insufficiency ($\beta=6.5$, 95% CI 4.4-10.5; $p < 0,001$) and support the data of previous studies conducted in our country [13,14]. This phenomenon is known as seasonal variability. In fact, evidence exists that in white skin populations the ability to synthesize vitamin D through sun exposure varies every month and at different latitudes [33].

Excess weigh is another risk factor found to be associated with lower levels of vitamin D in our study. Specifically, we found that an excess of weight (BMI ≥ 25 kg/m²) increases the probability of presenting lower

levels of Vitamin D as well as a higher risk for both vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women ($\beta=2.4$, 95% CI 1.6- 3.6; $p <0.001$) and ($\beta=2.2$, 95% CI 2.2- 1.3; $p =0.003$), respectively. Although the association of BMI with vitamin D status has been analyzed in many countries, to date there are no consistent results [10, 34, 35]. and in our country previous studies reported no associations between maternal BMI and vitamin D deficiency [13, 14]. It has been hypothesized that obese individuals have larger adipose depots, leading to less bioavailability of this vitamin [36].

Another important source of vitamin D is dietary intake. On average, we found that the mean vitamin D intake among pregnant women in the first trimester of pregnancy was of 1.8 (1.1) $\mu\text{g/day}$, being similar between the different groups of women according to vitamin D status. Accordingly previous studies in our population have reported a daily consumption of vitamin D ranging from 2.9 μg [37] to 4.4 μg [38]. To our knowledge only a previous study in our country assessed the impact of dietary intake on vitamin D status [13] and indeed found that dietary intake of Vitamin D was far away from the recommendations for pregnant women proposed by the Institute of Medicine of 2011 (15 $\mu\text{g/day}$) [39]. Our study, conducted in pregnant women who didn't take vitamin D supplements, showed that a higher consumption of dairy products (milk and yogurt intake) was associated with higher levels of vitamin D: (100g/day milk: $\beta= 0.035$, EE 0.015; $p =0.021$) and (100g/day yogurt: $\beta= 0.088$, EE 0.037; $p =0.018$). In addition, a higher intake of dairy products (milk and yogurt) decreased the odds of both vitamin D deficiency and insufficiency. We however did not find associations between fish intake, the best source of Vitamin D, and vitamin D levels, probably explained by the low frequency of consuming fish among our population. Since income and education could be related to lower intake of fish, we assessed the intake of fish according to different social classes or ethnic groups. While we did not find differences in fish consumption among pregnant women of different social class or ethnic groups, our results showed that women of arab origin were less likely to consume dairy products compared to white women.

Multivariate analyses showed an association between vitamin D levels and physical activity. Previous studies conducted in Spain [13,14], Indonesia [39] and Saudi Arabia [40], have reported that physical activity in pregnant women could be a protective factor of vitamin D deficiency. Accordingly, a very recent randomized clinical trial carried out in pregnant women in Norway, shows how physical activity during pregnancy affects the vitamin D levels of the pregnant woman positively [41]. In fact, the benefits of outdoor physical activity have been attributed to sun exposure. Therefore we calculated the time spend walking outside as a measure of exercise outdoors (data not shown). It is important to note that we found that women of arab origin (251.3 METS/week) and dark skin (269.8 METS/week) spent less time walking outside compared to white women (357.1 METS/week; $p=0.056$), which could, in part, contribute to the increased prevalence of vitamin D deficiency found in these ethnic groups.

In line with previous reports, our study shows a high prevalence of hypovitaminosis D during pregnancy and confirms that vitamin D deficiency is a global epidemic affecting people of all age groups. In view of our results it is important that measurement of vitamin D status in pregnant women should be an integral part of

health exams in pregnant women in primary care. In addition, we suggest that health professionals take into account all these risk factors in order to ensure an adequate vitamin D status throughout the pregnancy and prevent adverse outcomes in offspring, considering the most vulnerable groups: women of arab ethnic origin or dark skin, women of low social class and low education level, pregnancy during winter/spring season, low consumption of dairy products, excess weight and low physical activity.

Our results indicate that increased intake of dairy products could in part prevent vitamin D deficiency. Although in Spain the vitamin D fortification is not systematic, a number of vitamin D-fortified milk products is currently available [42]. In view of our results, one potential strategy to improve vitamin D status in the general population in our country would be to systematically fortify dairy products as milk and yogurt available to people on low incomes. Accordingly, previous studies demonstrate that vitamin D-fortified milk products have a positive impact on vitamin D status [43]. In addition, studies of vitamin D supplementation in pregnancy are needed to determine the effects of vitamin D supplementation in pregnancy and also to identify the optimal dose for supplementation.

Strength and limitations

This research provides current information on the prevalence of both vitamin D deficiency and insufficiency among Spanish pregnant women in the Mediterranean area, including a total of 793 women of different ethnic groups, social class, level of education, etc. Hence, our results might be applied to another group of pregnant women. Furthermore, it provides information on the risk factors that may impact on vitamin D status in pregnancy, including for instance data analysis by season. Both dietary data and physical activity data was collected by using validated questionnaires, which increase the validity of our findings.

Among the limitations of this study is that we were not able to know the number of hours that women spend outdoor, or the use of sunscreens, the amount of skin exposed, or the exposure of pregnant women to particulate air pollution, etc.

Conclusions

In conclusion, a high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency has been detected among pregnant women on the Mediterranean's eastern coast. The factors most related to lower levels of vitamin D levels in pregnant women were arab ethnic group and dark skin (probably because of lack of exposure to sunlight related to life style factors and melanin content), the lower sunlight exposure and lower efficiency to dermal vitamin D synthesis during winter and spring sessions, lower consumption of dairy products, excess weight, low social class and low physical activity. We suggest including vitamin D assessments into already existing antenatal care settings in order to control and prevent vitamin D deficiency and the associated consequences, considering high-risk groups.

Compliance with ethical standards

Funding

The study ECLIPSES was financially supported by a grant (PI12/02777) and (PI17/01754) from the Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain) [Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo].

Conflict of interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval:

All procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the Institut d'Investigació en Atenció Primària de Salut (IDIAP) and the Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144 Pt A:138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
2. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12:647-68.
3. 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.
4. Santamaria C, Bi WG, Leduc L, Tabatabaei N, Jantchou P, Luo Z-C, et al. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2018; 25: 1–10.
5. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley P, Tough S, O'Beirne M, Rabi D. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes : systematic review and meta-analysis of. *BMJ.* 2013; 1169:1–14.
6. Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr.* 2013;16:687–92.
7. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2017;359:j5237
8. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arijia V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2019
9. Hauta-Alus HH, Viljakainen HT, Holmlund-Suila EM, Enlund-Cerullo M, Rosendahl J, Valkama SM, Helve OM, Hytinantti TK, Mäkitie OM, Andersson S. Maternal vitamin D status, gestational diabetes and infant birth size. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:420.
10. Courbebaisse M, Souberbielle JC, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV, Haidar H, Jani J, Guizani M, Jouannic JM, Haguët MC, Winer N, Masson D, Elie C, Benachi A. Vitamin D status during pregnancy and in cord blood in a large prospective French cohort. *Clin Nutr.* 2018. pii: S0261-5614(18)32429-4. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.035

11. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, Harizopoulou V, Tarlatzis BC, Persinaki A, Papadopoulou F, Goulis DG. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:864-9.
12. Perez Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M, Fernandez MD, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract.* 2012;18:676–84.
13. Rodriguez A, Santa Marina L, Jimenez AM, Esplugues A, Ballester F, Espada M, Sunyer J, Morales E. Vitamin D Status in Pregnancy and Determinants in a Southern European Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016 May;30:217-28.
14. Blarduni E, Arrospe A, Galar M, Castaño L, Mar J. [Factors associated with the prevalence of hypovitaminosis D in pregnant women and their newborns]. *An Pediatr (Barc).* 2018; pii: S1695-4033(18)30542-3. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.012.
15. Fenina H, Chelli D, Ben Fradj MK, Feki M, Sfar E, Kaabachi N. Vitamin D Deficiency is Widespread in Tunisian Pregnant Women and Inversely Associated with the Level of Education. *Clin Lab.* 2016;62:801-6.
16. Bonelli P, Buonocore R, Aloe R, Lippi G. Blood Sampling Seasonality as an Important Preanalytical Factor for Assessment of Vitamin D Status. *J Med Biochem.* 2016;35:113-7.
17. Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;110:1895-902.
18. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva, Switzerland, 2017 [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/]. Accessed 10 April 2019.
19. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
20. Arija V, Fargas F, March G, Abajo S, Basora J, Canals J, Ribot B, Aparicio E, Serrat N, Hernández-Martínez C, Aranda N. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:33.
21. Trinidad Rodríguez I, Fernández Ballart J, Cucó Pastor G, Biarnés Jordà E, Arija Val V. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2008;23:242-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000300011&lng=es.
22. Zapata CD, Granada EP, Giraldo JC. Caracterización de la población Risaraldense con relación a la práctica de la actividad física: 2006. *Rev Med Risaralda.* 2007; 13:13-21. <https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/viewFile/955/513>
23. Haggarty P, Campbell D, Knox D, Horgan G, Hoad G, Boulton E, McNeill G, y Wallace A. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *British Journal of Nutrition.* 2013;109:898-905.
24. Bjorn C, Torne-Lyman AL, Vadgard Hasen L, Strøm M, Odgaard Nielsen, Cohen A, y Frodi Olsen S. Development and validation of a vitamin D status prediction model in Danish pregnant women: A study of the Danish national birth cohort. *PLoS ONE.* 2013;8:e53059.

25. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:161-67.
26. Kiely ME, Zhang JJ, Kinsella M, Khashan AS y Kenny LC. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestation-age birth in large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104:354-61.
27. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta-Sánchez JM, Otero-Piñe A. [Vitamin D deficiency in a cohort over 65 years: prevalence and association with sociodemographic and health factors]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49(5):210-16.
28. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco Mdel V, Saavedra P, Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. [High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain)]. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(6):267-73.
29. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):164-9
30. Eggemoen ÅR, Jenum AK, Mdala I, Knutsen KV, Lagerløv P, Sletner L. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. *Br J Nutr.* 2017;117:985-93.
31. Webb AR, Kazantzidis A, Kift RC, Farrar MD, Wilkinson J, Rhodes LE. Colour Counts: Sunlight and Skin Type as Drivers of Vitamin D Deficiency at UK Latitudes. *Nutrients.* 2018;10.
32. Çuhaci-Çakır B, Demirel F. Effects of seasonal variation and maternal clothing style on vitamin D levels of mothers and their infants. *Turk J Pediatr.* 2014;56:475-81.
33. O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, Barber N, Sempos CT, Durazo-Arvizu RA, Jorde R, Grimnes G, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Kiely M, Webb AR, Cashman KD. Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients.* 2016;8.
34. Pratumvinit B, Wongkrajang P, Wataganara T, Hanyongyuth S, Nimmannit A, Chatsiricharenkul S, Manonukul K, Reesukumal K. Maternal Vitamin D Status and Its Related Factors in Pregnant Women in Bangkok, Thailand. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131126.;
35. Zhao Y, Yu Y, Li H, Chang Z, Li Y, Duan Y, Wang J, Jiang S, Yang Z, Yin SA. Vitamin D status and the prevalence of deficiency in lactating women from eight provinces and municipalities in China. *PLoS One.* 2017 Mar 23;12:e0174378.
36. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, Hess DT, Apovian CM, Holick MF. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:2228-34.
37. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, Plasencia A. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr.* 2007;10(11A):1354-67
38. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, Gil Á. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2017;9.
39. Aji AS, Yerizel E, Desmawati, Lipoeto NI. The association between lifestyle and maternal vitamin D during pregnancy in West Sumatra, Indonesia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27:1286-93.

40. Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, Al-Ajlan A, Sabico S, Alnaami AM, Wani K, Hussain SD, Alraqebah B, Al-Serehi A, Alshingetti NM, Al-Daghri N, McTernan PG, Wimalawansa SJ, Saravanan P. Vitamin D Deficiency Prevalence and Predictors in Early Pregnancy among Arab Women. *Nutrients*. 2018;10(4). pii: E489.
41. Gustafsson MK, Romundstad PR, Stafne SN, Helvik AS, Stunes AK, Mørkved S, Salvesen KÅ, Thorsby PM, Mosti MP, Syversen U. The effect of an exercise program in pregnancy on vitamin D status among healthy, pregnant Norwegian women: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:76.
42. González-Rodríguez L.G., Estaire P., Peñas-Ruiz C., Ortega R.M., UCM Research Group VALORNUT (920030) Vitamin D intake and dietary sources in a representative sample of Spanish adults. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2013;26:64–72.
43. Itkonen ST, Erkkola M, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D Fortification of Fluid Milk Products and Their Contribution to Vitamin D Intake and Vitamin D Status in Observational Studies-A Review. *Nutrients*. 2018;10:1054. doi: 10.3390/nu10081054.

Figure 1. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency in pregnant women in the first trimester of pregnancy.

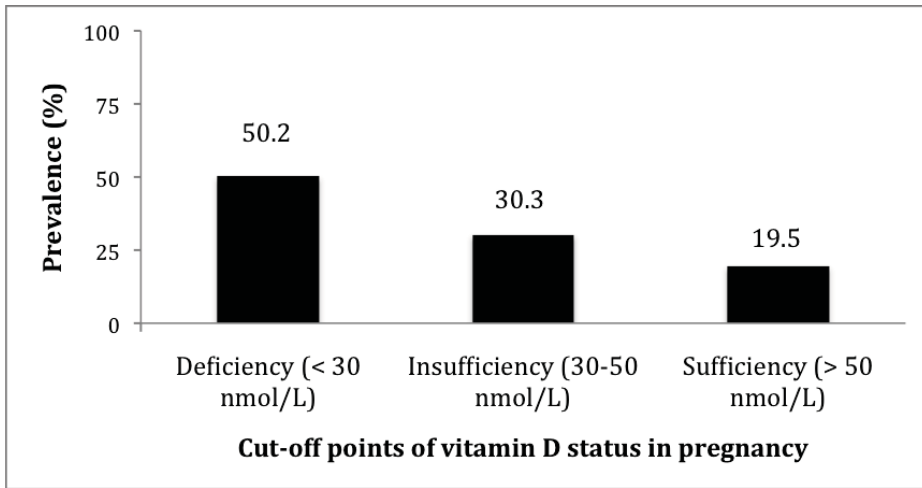


Table 1. General characteristics of pregnant women in the total sample and according to vitamin D status in the first trimester of pregnancy.

General characteristics	Total sample	Cut-off points of vitamin D status in pregnancy			p-value
		Deficiency (<30 nmol/L) n=398	Insufficiency (30-50 nmol/L) n=240	Sufficiency (≥50 nmol/L) n=155	
Maternal age (years)*	30.5 (4.9)	30.3 (4.9)	31.1 (5)	30.2 (4.9)	0.149
Maternal age categories (%)					
< 25 years	12.7	14.6	10.8	11.0	0.050
25-29 years	25.3	25.9	21.7	29.7	
30-34 years	40.1	40.2	38.8	41.9	
>35 years	21.8	19.3	28.8	17.4	
Ethnic group (%)					
White	84.1	75.6	90.4	96.1	<0.001
Arab	7.7	14.6	1.3	-	
Dark skin	8.2	9.8	8.3	3.9	
Social class (%)					
Low	16	19.3	12.9	10.3	0.012
Medium	68.3	67.8	67.5	71	
High	15.6	12.8	19.6	18.7	
Maternal education level (%)					
Primary studies	31.4	37.2	25.4	25.8	0.009
Secondary studies	40.9	38.4	42.1	45.2	
University studies	27.7	24.4	32.5	29.0	
Season at blood collection					
winter/spring (%)	61.9	77.4	57.1	29.7	<0.001
summer/fall (%)	38.1	22.6	42.9	70.3	
BMI (Kg/m²)	24.8 (4.4)	25.6 (4.8)	24.2 (3.9)	23.5 (3.6)	<0.001
BMI categories (%)					
Normal weight	63.4	55.5	69.6	74.2	<0.001
Excess weight	36.6	44.5	30.4	25.8	
Gestational age (weeks)*	39.7 (1.3)	39.7 (1.2)	39.6 (1.4)	39.8 (1.4)	0.407
Parity (%)					
No	37.5	35.7	39.2	39.4	0.584
Yes	62.5	64.4	60.8	60.6	
Maternal smoking categories (%)					
No smoker	73.3	77.6	69.9	66.5	0.028
Ex smoker (%)	11.7	8.5	14.2	16.1	
Smoker (%)	15.3	13.8	16.3	17.4	
Maternal alcohol consumption in pregnancy (%)					
No	99.5	99.2	99.6	100	0.518
Yes	0.5	0.8	0.4	-	
Physical activity in pregnancy (METS/week)*		623.7 (837.1)	689 (789.5)	860.5 (1082.7)	0.018
Physical activity categories (%)					
Sedentary	92.9	93.7	92.5	91.6	0.652
Active	7.1	6.3	7.5	8.4	

Values are expressed in means and (standard deviation) or % of pregnant women in each category. BMI= Body mass index; METS=Metabolic equivalents.

Table 2. Mean vitamin D levels in the total sample and according to vitamin D status in the first trimester of pregnancy.

General characteristics	Total sample	Cut-off points of vitamin D status in pregnancy		
		Deficiency (<30 nmol/L) n=398	Insufficiency (30-50 nmol/L) n=240	Sufficiency (≥50nmol/L) n=155
Vitamin D levels (nmol/L)*	33.9 (17.0)	20.2 (5.6)	38.6 (5.5)	61.5 (9.0)
Ethnic group				
White ^a	36 (17.0)	21.0 (5.2)	38.7 (5.6)	61.5 (9.0)
Arab ^b	17.1 (7.0)	16.2 (5.7)	35.3 (4.8)	-
Dark Skin ^c	28.4 (13.0)	19.6 (6)	37.5 (4.8)	54.9 (5.0)
p-value		<0.001 ^{ab} 0.007 ^{bc}	0.387	0.078
Social class				
Low ^a	29.7 (16.7)	19.1 (5.3)	38.1 (6.7)	65.1 (8.6)
Medium ^b	33.8 (16.8)	20.2 (5.7)	38.2 (5.1)	60.9 (8.6)
High ^c	38.1 (17.3)	21.7 (5.6)	40.6 (5.3)	62.7 (11.3)
p-value		0.037 ^{ac}	0.026 ^{ab}	0.230
Maternal education level				
Primary studies ^a	31.2 (16.7)	19.7 (5.5)	38.9 (5.7)	61.8 (7.7)
Secondary studies ^b	34.6 (17.2)	20.2 (5.3)	37.9 (5.4)	61.4 (9.3)
University studies ^c	35.8 (16.8)	21 (6.1)	39.4 (5.3)	61.5 (9.8)
p-value		0.199	0.180	0.973
Season at blood collection				
winter/spring	21.6 (14.1)	19.9 (5.6)	37.7 (5.4)	60.0 (8.9)
summer/fall	42.4 (17.4)	21.5 (5.4)	39.8 (5.3)	62.3 (9.0)
p-value		0.016	0.003	0.152
Body mass index, BMI				
Normal weight	36 (17.8)	20.3 (5.7)	38.46 (5.3)	63.2 (9.3)
Excess weight	30.1 (15.0)	20.1 (5.4)	39.1 (5.7)	58.2 (7.7)
p-value		0.790	0.411	0.003
Maternal smoking status in pregnancy				
No	33.5 (17.0)	19.8 (5.7)	38.5 (5.7)	61.8 (9.2)
Yes	36 (17.0)	21.4 (5.8)	39.1 (5.3)	62 (9.6)
p-value		0.027	0.428	0.890
Maternal alcohol consumption in pregnancy				
No	33.9 (17.0)	21.2 (6.5)	38.6 (5.4)	61.8 (9.1)
Yes	25.3 (16.5)	17.1 (3.5)	49.8	-
p-value		0.346	0.042	
Physical activity				
Sedentary	33.7 (16.8)	20.2 (5.7)	38.6 (5.6)	61 (9.27)
Active	35.9 (19.6)	17.6 (7.1)	41.4 (4.9)	63.4 (8.8)
p-value		0.035	0.045	0.372

*Values are expressed in means and (standard deviation); p-value: differences within each group of vitamin D status (deficiency, insufficiency or sufficiency) examined by means of the Student's t /ANOVA test and Bonferroni Post-hoc test.

Table 3. Consumption of high vitamin D containing foods and energy and nutrients intake according to vitamin D status in the first trimester of pregnancy.

Consumption of high vitamin D containing foods (g/day)	Total sample	Cut-off points of vitamin D status in pregnancy			p-value
		Deficiency (<30 nmol/L) ^a n=398	Insufficiency (30-50 nmol/L) ^b n=240	Sufficiency (≥50nmol/L) ^c n=155	
Blue Fish	19.6 (17.7)	19.2 (18.2)	19.6 (18.1)	20.2 (16.4)	0.866
Eggs	16.9 (11.8)	17.0 (13.1)	17.0 (10.1)	17.0 (11.4)	1.000
Dairy products	326.1 (179.3)	309.8 (177.3)	335.1(183.9)	361.21(177.7)	0.037; 0.036 ^{ac}
Milk	210.3 (150.3)	196.9 (147.4)	212.1 (155.9)	244.8 (145.2)	0.022; 0.017 ^{ac}
Yogurt	69.9 (60.2)	64.3 (58.7)	75.8 (59.6)	78.3 (65.7)	0.047; 0.134 ^{ab} ; 0.131 ^{ac}
Cheese	14.7 (13.1)	15.0 (13.4)	14.8 (13.7)	14.5 (11.9)	0.943
Intake of energy and nutrients					
Energy (kcal/day)	1791.0 (420.4)	1784.1 (455)	1840.8 (398.5)	1760.5 (358.9)	0.224
Carbohydrate (g/day)	176.3 (66.4)	177.4 (71.9)	182.0 (62.9)	168.0 (56.6)	0.211
Proteins (g/day)	57.7 (17.2)	56.4 (18.4)	60(16.5)	58.7 (15.1)	0.086
Lipids (g/day)	94.5 (13.2)	94.0 (14)	96.1 (13)	94.0 (11.2)	0.210
Vitamin D (µg)	1.8 (1.0)	1.8 (1.1)	1.8 (1.1)	1.8 (0.96)	0.891

Values are expressed in means and (standard deviation); g/day: grams/day; Kcal/day: kilocalories/day

^{ab} Diet intake of vitamin D-deficient women vs. vitamin D-insufficient women

^{ac} Diet intake of vitamin D-deficient women vs. vitamin D-sufficient women

Table 4. Risk factors associated with vitamin D levels in the first trimester of pregnancy.

Model 1	β	EE	p-value	
Age (years)	-0.010	0.004	0.020	
Social class (0,1)	0.117	0.056	0.038	
Ethnicity (0=white,1=arab)	-0.722	0.076	< 0.001	
Ethnicity(0=white,1=dark skin)	-0.193	0.073	0.008	
BMI (0,1)	-0.135	0.040	0.001	$R^2_C \times 100 = 28.8\%$; $F_{20,566} = 33.296$; $p < 0.001$
Season at blood collection (0=winter/spring, 1=summer/fall)	-0.378	0.041	< 0.001	
Physical activity in pregnancy (METS/week)	3.67E-5	0.000	0.054	
Milk intake (100g/day)	0.035	0.015	0.021	
Yogurt intake (100g/day)	0.088	0.037	0.018	

Lineal regression model:

Model 1, ENTER method: age (years), social class (low/medium=0, high=1), ethnicity (white=0, arab=1), ethnicity (white=0, dark skin=1), parity (no=0, yes=1), BMI (No excess weight=0, excess weight=1), season at blood collection (0=winter/spring, 1=summer/fall), maternal alcohol consumption (no=0, yes=1), maternal tobacco consumption (no=0, yes=1), Physical activity in pregnancy (METS/week), blue fish consumption (g/day), eggs consumption (g/day), dairy products consumption (g/day), consumption (g/day), yogurt consumption (g/day), cheese consumption (g/day), energy intake (kcal/day), carbohydrate intake (g/day), proteins intake (g/day), lipids intake (g/day), vitamin D intake (μ g).

Table 5. Risk factors associated with vitamin D deficiency (<30 nmol/L) in the first trimester of pregnancy.

Model 1	Exp (B)	95% CI	p-value	
BMI (0,1)	2.4	1.6-3.6	<0.001	
Ethnicity (0=white,1=arab)	38	8.5-169.4	<0.001	
Ethnicity(0=white,1=dark skin)	1.8	3.3-7.9	0.084	
Season at blood collection (0,1)	5.2	3.3-7.9	<0.001	R ² Nagelkerke x 100=231.9%; X ² _{16,629} = 160.66; p= <0.001
Yogurt intake (100g/day)	0.678	0.473-0.971	0.034	
Milk intake (100g/day)	0.842	0.733-0.966	0.014	

Logistic regression model:
Model 1, ENTER method: age (years), social class (low/medium=0, high=1), ethnicity (white=0, arab=1), ethnicity (white=0, dark skin=1), parity (no=0, yes=1), BMI (No excess weight=0, excess weight=1), season at blood collection (0=winter/spring, 1=summer/fall), maternal alcohol consumption (no=0, yes=1), maternal tobacco consumption (no=0, yes=1), Physical activity in pregnancy (METS/week), blue fish consumption (g/day), eggs consumption (g/day), dairy products consumption (g/day), consumption (g/day), yogurt consumption (g/day), cheese consumption (g/day), Energy intake (kcal/day), carbohydrate intake (g/day), proteins intake (g/day), lipids intake (g/day), vitamin D intake (µg)

Table 6. Risk factors associated with vitamin D insufficiency (<50 nmol/L) in the first trimester of pregnancy.

Model 1	Exp (B)	95% CI	p	
BMI (0,1)	2.2	2.2- 1.3	0.003	
Season at blood collection (0,1)	6.5	4.4-10.5	<0.001	R ² Nagelkerke x 100=29,9%;
Milk intake (100g/day)	0.755	0.642-0.887	0.001	X ² _{16,629} = 118.93; p= <0.001

Logistic regression model:

Model 1, ENTER method: age (years), social class (low/medium=0, high=1), ethnicity (white=0, arab=1), ethnicity (white=0, dark skin=1), parity (no=0, yes=1), BMI (No excess weight=0, excess weight=1), season at blood collection (0=winter/spring, 1=summer/fall), maternal alcohol consumption (no=0, yes=1), maternal tobacco consumption (no=0, yes=1), Physical activity in pregnancy (METS/week), blue fish consumption (g/day), eggs consumption (g/day), dairy products consumption (g/day), consumption (g/day), yogurt consumption (g/day), cheese consumption (g/day), Energy intake (kcal/day), carbohydrate intake (g/day), proteins intake (g/day), lipids intake (g/day), vitamin D intake (µg)

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

1.2 Efecto de la vitamina D materna y el desarrollo antropométrico y partos pretérmino en el recién nacido.

Como se puede observar en la tabla 10, no se observaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos según los diferentes puntos de corte de la vitamina D durante el primer trimestre del embarazo. Un resultado similar fue encontrado con los niveles de vitamina D durante el tercer trimestre. Solo se puede observar una relación con los partos pretérmino ($p=0,021$).

Tabla 10. Características generales y antropométricas del recién nacido según el nivel de vitamina D durante el primer y tercer trimestre del embarazo (n= 458).

	Total de la muestra	Puntos de corte del estado vitamina D			p
		<30 nmol/L	30-50 nmol/L	≥50 nmol/L	
Niños (%)	50,9				
Niñas (%)	49,1				
Primer trimestre del embarazo					
Peso (g)*	3285,9 (453,1)	3286,5 (450,6)	3282,4 (467)	3290,3 (453,1)	0,989
Talla (cm)*	49,1(2,2)	49,1 (2,4)	49,1 (2,1)	48,9 (2,1)	0,645
Perímetro cefálico (cm) *	34,5 (1,5)	34,5 (1,6)	34,4 (1,3)	34,5 (1,5)	0,828
Pequeños para la edad gestacional, %	9,2	4,4	2,2	2,6	0,259
Partos pretérmino, %	3,7	1,3	1,3	1,1	0,559
Tercer trimestre del embarazo					
Peso (g)*		3292,9 (461,4)	3309,2 (451,6)	3216,7 (432,9)	0,230
Talla (cm)*		49,1 (2,2)	49,2 (2,4)	48,9 (2,1)	0,543
Perímetro cefálico (cm) *		34,6 (1,7)	34,2 (1,3)	34,2 (1,3)	0,174
Pequeños para la edad gestacional, %		4,8	3,1	1,3	0,595
Partos pretérmino, %		0,9	1,3	1,5	0,021

*Valores expresados en media y (desviación estándar).

Se realizaron regresiones lineales múltiples para evaluar el efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre de embarazo sobre los parámetros antropométricos del recién nacido (Tabla 11). No se observó efecto de los niveles de vitamina D sobre el peso (β -3,091, EE 39,608, $p= 0,962$), la talla (β -0,115, EE 0,208, $p= 0,543$) y el perímetro cefálico al nacer (β -0,105, EE 0,139, $p= 0,885$). Asimismo, no se observó efecto de los niveles de vitamina D y el riesgo de niños PEG (OR 1,02; 95% CI 0,532 a 1,99; $p= 0,933$) y partos pretérmino (OR 1,81; 95% CI 0,567 a 5,83; $p= 0,294$). En el tercer trimestre, no se observó efecto de los niveles de vitamina D sobre el peso (β -21,989, EE 44,144, $p= 0,493$), la talla (β 0,161, EE 0,232, $p= 0,857$) y el perímetro cefálico al nacer (β -0,200, EE 0,154, $p= 0,195$). Asimismo, no se observó efecto de los niveles de vitamina D y el riesgo de niños PEG (OR 0,596; 95% CI 2,95 a 1,20; $p= 0,154$) y partos pretérmino (OR 2,1; 95% CI 0,580 a 7,7; $p= 0,255$).

Tabla 11. Efecto de la vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre antropométricas y partos pretérmino en el recién nacido.

	Modelo*	P
Primer trimestre del embarazo		
Peso (g)	$R^2_C \times 100 = 2\%$; $F_{1,334} = 0,006$	0,962
Talla (cm)	$R^2_C \times 100 = 2\%$; $F_{1,334} = 0,371$	0,543
Perímetro cefálico (cm)	$R^2_C \times 100 = 3\%$; $F_{1,334} = -0,021$	0,885
Pequeños para la edad gestacional, %	R^2 Nagelkerke $\times 100=0\%$; $X^2_{1,389}=0,007$	0,933
Partos pretérmino, %	R^2 Nagelkerke $\times 100=12\%$; $X^2_{1,389}= 1,099$	0,294
Tercer trimestre del embarazo		
Peso (g)	$R^2_C \times 100 = 3\%$; $F_{1,334} = 0,033$	0,493
Talla (cm)	$R^2_C \times 100 = 2\%$; $F_{1,334} = -0,003$	0,857
Perímetro cefálico (cm)	$R^2_C \times 100 = 2\%$; $F_{1,334} = 1,687$	0,195
Pequeños para la edad gestacional, %	R^2 Nagelkerke $\times 100=12\%$; $X^2_{1,389}= 2,037$	0,154
Partos pretérmino, %	R^2 Nagelkerke $\times 100=14\%$; $X^2_{1,389}= 1,352$	0,255

*Regresión lineal múltiple para peso, talla y perímetro cefálico. Método ENTER los niveles de vitamina D en nmol/L. Método STEPWISE se incluyeron en el primer paso: edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta); nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), tipo de parto (vaginal respecto a parto por cesárea), edad gestacional (semanas); en el segundo paso: consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), en el tercero: Ferritina ($\mu\text{g}/\text{mL}$), ingesta de energía de la madre ($\text{kcal}/\text{día}$), ingesta alimentaria de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$), sexo del niño (0, 1; se crean variables ficticias, donde 0 niño). *Regresión Logística para la frecuencia de pequeños para la edad gestacional y los partos pretérmino, utilizando el método ENTER y STEPWISE, ajustado por las mismas variables.

1.3 Efecto de la vitamina D materna y el neurodesarrollo a los 40 días de nacimiento.

Los índices del desarrollo mental, del lenguaje y motor del niño a los 40 días no se asociaron con los distintos puntos de corte de vitamina D en ninguno de los trimestres de gestación valorados (Tabla 12).

Tabla 12. Parámetros del neurodesarrollo del niño de acuerdo con los diferentes puntos de corte de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo (n= 455).

	Total de la muestra	Puntos de corte del estado de vitamina D			P
		<30 nmol/L	30-50 nmol/L	≥50 nmol/L	
Primer trimestre del embarazo					
Mental*	101,7 (8,7)	100,9 (8,0)	101,7 (9,7)	103,3 (8,7)	0,067
Lenguaje*	96,3 (8,4)	95,4 (8,5)	97,2 (8,1)	96,7 (8,4)	0,162
Motor*	107,6 (11,3)	107,2 (10,9)	108,9 (12,4)	108,2 (10,6)	0,292
Tercer trimestre de embarazo					
Mental*		101,6 (8,2)	101,6 (9,4)	102,2 (8,8)	0,842
Lenguaje*		95,9 (8,3)	96,6 (8,4)	96,6 (8,7)	0,774
Motor*		106,9 (11,9)	107,9 (10,7)	109 (11,2)	0,759

*Valores expresados en media y (desviación estándar).

En la tabla 13 se puede observar el efecto de los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre el índice del desarrollo mental. En el modelo 1, utilizando el método ENTER, observamos que los niveles de vitamina D durante el embarazo tienen un efecto favorable sobre el puntaje del índice del desarrollo mental ($p=0,040$). En el modelo 2, utilizando el método STEPWISE, observamos que tanto la vitamina D ($p=0,047$) como la edad gestacional ($p<0,001$) tienen un efecto favorable sobre los puntajes del índice del desarrollo mental. Con los niveles de vitamina D en el tercer trimestre no se encuentran asociación.

Tabla 13. Efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre el índice del desarrollo mental.

	Primer trimestre del embarazo			Tercer trimestre del embarazo		
Modelo 1	B	EE	P	β	EE	p
Vitamina D (nmol/L)	1,6	0,790	0,040	0,958	0,888	0,281
	R ² _C ×100 = 0,8%; F _{1,386} = 4,229; p 0,040			R ² _C ×100 = 0%; F _{1,386} = 1,163; p 0,281		
Modelo 2						
Vitamina D (nmol/L)	1,5	0,775	0,047	0,966	0,871	0,269
Edad gestacional (semanas)	1,3	0,332	<0,001	1,332	0,333	<0,001
	R ² _C ×100 = 26,3%; F _{2,386} = 10,022; p < 0,001			R ² _C ×100 = 38%; F _{2,386} = 8,596; p < 0,001		

*EE, error estándar. *Regresión lineal múltiple. ENTER los niveles de vitamina D en nmol/L. Posteriormente mediante el método STEPWISE edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta); nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), tipo de parto (vaginal respecto a parto por cesárea), edad gestacional (semanas); en el segundo paso: consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), en el tercero: Ferritina (µg/mL), tipo de lactancia (Lactancia materna respecto a la lactancia mixta/artificial), ingesta de energía de la madre (kcal/día), ingesta alimentaria de vitamina D (µg/día), sexo del niño (0, 1; se crean variables ficticias, donde 0 niño).

En la tabla 14 podemos observar el efecto de los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre el puntaje del índice del desarrollo del lenguaje. Se puede observar que los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre tienen un efecto favorable sobre el puntaje del índice del desarrollo del lenguaje, junto con la edad gestacional y la ferritina sérica.

Tabla 14. Efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre el índice del desarrollo del lenguaje.

	Primer trimestre del embarazo			Tercer trimestre del embarazo		
	B	EE	p	B	EE	p
Modelo 1						
Vitamina D (nmol/L)	2,2	0,739	0,002	1,629	0,834	0,051
	$R^2_c \times 100 = 2,1\%$; $F_{1,386} = 9,316$; $p < 0,002$			$R^2_c \times 100 = 7\%$; $F_{1,386} = 3,819$; $p < 0,051$		
Modelo 2						
Vitamina D (nmol/L)	2,2	0,732	0,003	1,634	0,825	0,048
Edad gestacional (semanas)	0,910	0,313	0,004	0,936	0,315	0,003
	$R^2_c \times 100 = 4\%$; $F_{2,386} = 8,962$; $p < 0,001$			$R^2_c \times 100 = 27\%$; $F_{2,386} = 6,350$; $p < 0,002$		
Modelo 3						
Vitamina D (nmol/L)	2,1	0,729	0,004	1,690	0,821	0,040
Edad gestacional (semanas)	0,895	0,312	0,004	0,919	0,314	0,004
Ferritina (ng/mL)	0,024	0,011	0,028	0,026	0,011	0,018
	$R^2_c \times 100 = 3,9\%$; $F_{3,386} = 7,667$; $p < 0,001$			$R^2_c \times 100 = 39\%$; $F_{3,386} = 6,156$; $p < 0,001$		

*EE, error estándar. *Regresión lineal múltiple. ENTER los niveles de vitamina D en nmol/L. Posteriormente mediante el método STEPWISE edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta); nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), tipo de parto (vaginal respecto a parto por cesárea), edad gestacional (semanas); en el segundo paso: consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), en el tercero: Ferritina ($\mu\text{g/mL}$), tipo de lactancia (Lactancia materna respecto a la lactancia mixta/artificial), ingesta de energía de la madre (kcal/día), ingesta alimentaria de vitamina D ($\mu\text{g/día}$), sexo del niño (0, 1; se crean variables ficticias, donde 0 niño).

El efecto de los niveles de la vitamina D durante el embarazo sobre el puntaje del índice del desarrollo motor se pueden observar en la tabla 15. No se encontró efecto significativo entre los niveles de vitamina D del primer trimestre de gestación y el puntaje del índice del desarrollo motor, pero sí en el tercer trimestre, independientemente de la edad gestacional y el consumo de tabaco.

Tabla 15. Efecto de los niveles de vitamina D en el primer y tercer trimestre del embarazo sobre el índice del desarrollo motor.

Modelo 1	Primer trimestre de embarazo			Tercer trimestre de embarazo		
	β	EE	P	β	EE	p
Vitamina D (nmol/L)	0,677	1,055	0,521	3,192	1,172	0,007
	$R^2_c \times 100 = 2\%$; $F_{1,386} = 0,412$; $p = 0,521$			$R^2_c \times 100 = 16\%$; $F_{1,386} = 7,416$; $p = 0,007$		
Modelo 2						
Vitamina D (nmol/L)	0,589	1,043	0,573	3,200	1,157	0,006
Edad gestacional (semanas)	1,463	0,447	0,001	1,405	0,492	0,005
	$R^2_c \times 100 = 2,3\%$; $F_{2,386} = 5,577$; $p < 0,004$			$R^2_c \times 100 = 41\%$; $F_{2,386} = 9,345$; $p < 0,001$		
Modelo 3						
Vitamina D (nmol/L)	0,365	1,031	0,723	3,175	1,283	0,006
Edad gestacional (semanas)	1,522	0,411	0,001	1,466	0,490	0,001
Consumo de tabaco (no, sí)	4,190	1,645	0,011	4,196	1,625	0,010
	$R^2_c \times 100 = 3,7\%$; $F_{3,386} = 5,934$; $p = 0,001$			$R^2_c \times 100 = 55\%$; $F_{3,386} = 8,544$; $p < 0,001$		
Modelo 4						
Vitamina D (nmol/L)	0,365	1,031	0,723			
Edad gestacional (semanas)	1,522	0,441	0,001			
Consumo de tabaco (no, sí)	4,174	1,633	0,011			
Ingesta alimentaria de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$)	1,347	0,535	0,012			
	$R^2_c \times 100 = 5\%$; $F_{4,386} = 5,095$; $p < 0,001$					

*EE, error estándar. *Regresión lineal múltiple. ENTER los niveles de vitamina D en nmol/L. Posteriormente mediante el método STEPWASE edad (años), paridad (no, sí), etnia (0, 1, 2; se crean variables ficticias, donde 0 eran las mujeres de raza caucásica), clase social (baja/media respecto a la clase alta); nivel de estudios (Primarios respecto a los medios/superiores), tipo de parto (vaginal respecto a parto por cesárea), edad gestacional (semanas); en el segundo paso: consumo de tabaco (no, sí), alcohol (no, sí), en el tercero: Ferritina ($\mu\text{g}/\text{mL}$), tipo de lactancia (Lactancia materna respecto a la lactancia mixta/artificial), ingesta de energía de la madre (kcal/día), ingesta alimentaria de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$), sexo del niño (0, 1; se crean variables ficticias, donde 0 niño).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

2. REVISIÓN SISTÉMICA Y METAANÁLISIS: VITAMINA D MATERNA Y EL DESARROLLO DEL NIÑO.

2.1 Artículo: Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies.

Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2019. (Artículo publicado).

FI: 2.954; Q2 Nutrition and Dietetics



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez



Epidemiology

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies

Monica Tous^{1,2} · Marcela Villalobos¹ · Lucia Iglesias^{1,2} · Sílvia Fernández-Barrés^{1,3} · Victoria Arija^{1,2,4}Received: 14 June 2018 / Revised: 9 November 2018 / Accepted: 26 November 2018
© Springer Nature Limited 2019

Abstract

Background/objectives Vitamin D deficiency during pregnancy may influence adverse outcomes in offspring. The aim of this systematic review and meta-analysis of observational studies was to assess the association between low prenatal concentrations of 25(OH)D (by using three different cut-off levels), preterm birth (PTB) and anthropometric and neurodevelopmental outcomes in offspring.

Subjects/methods Studies reporting data on the association between maternal vitamin D concentrations and offspring outcomes identified through a systematic review of scientific literature published in PubMed/MEDLINE, Scopus and the Cochrane Library databases up to April 2017.

Results We included 54 eligible studies. Vitamin D-deficient mothers (<30 nmol/L) had offspring with lower birthweight (MD -87.82 g; 95% CI -119.73, -55.91 g), head circumference (MD -0.19 cm; 95% CI -0.32, -0.06 cm) and a higher risk of small for gestational age (SGA) infants and PTB (OR 1.59; 95% CI 1.24, 2.03) compared to mothers with concentrations ≥30 nmol/L. Vitamin D insufficiency (<50 nmol/L) was associated with a higher risk of SGA and PTB (OR 1.43; 95% CI 1.08, 1.91 and OR 1.28; 95% CI 1.08, 1.52, respectively). Concentrations of 25(OH)D ≥75 nmol/L were not found to be associated with birthweight, SGA or PTB. Offspring of vitamin D-insufficient mothers had lower scores in mental (MD -1.12 points; 95% CI -1.82, -0.42 cm) and language developmental tests (MD -0.35 points; 95% CI -1.00, 0.31 cm).

Conclusion Maternal vitamin D deficiency is associated with offspring adverse anthropometric outcomes and PTB; insufficiency with a higher risk of SGA, PTB and adverse neurodevelopmental outcomes.

Introduction

Vitamin D is a necessary nutrient required for development and vitamin D deficiency has become a major health problem worldwide, affecting over 1 billion people, across all racial, ethnic and age groups [1–3]. In particular, vitamin D deficiency is a highly prevalent condition among pregnant women and has been estimated to affect 20–40% of them [4]. Since foetal and neonatal vitamin D status relies on the mother, vitamin D deficiency during prenatal period has been associated with several negative consequences for offspring health. Accordingly, accumulating research highlights the relationship between low prenatal concentrations of vitamin D and an increased risk of adverse neonatal outcomes, such as low birthweight and length [5–12], small for gestational age (SGA) [5, 6, 8–10, 12–15], preterm birth (PTB) [10, 13, 15], lower head circumference (HC) [7, 8, 11]—a risk factor for neuropsychiatric disorders of developmental origins— [16, 17], asthma, wheeze and

supplementary information The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41430-018-0373-x>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Victoria Arija
victoria.arija@urv.cat

¹ Research Group in Nutrition and Mental Health (NUTRISAM), Nutrition and Public Health Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

² Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

³ ISGlobal, Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain

⁴ Unitat de Suport a la Recerca Tarragona-Reus, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Tarragona, Spain

respiratory tract infections, among others [18–21]. Furthermore, a poorer vitamin D status in pregnancy has been associated with adverse neurodevelopmental outcomes and behavioural problems in some previous studies [17, 22–27].

Despite many studies in this field and the number of systematic reviews and meta-analyses [28–37] trying to summarize the available evidence, there are still numerous conflicting results regarding the relationship between maternal vitamin D concentrations and optimal offspring outcomes, including anthropometric and neurodevelopmental outcomes and behavioural problems.

In addition, very few studies have focussed on the minimum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) from which vitamin D supplementation will be recommended for pregnant women to reduce the risk of adverse outcomes in their children. Given the accumulation of new evidence since the publication of recent reviews, and considering that most meta-analysis have used a single cut-off level for vitamin D deficiency and that, to date, no meta-analysis has quantitatively assessed the effect of low prenatal concentrations of vitamin D on neurodevelopmental outcomes (cognitive, language, and motor development), and there is a need to synthesize research evidence from individual studies. This synthesis would enable health-care providers to agree on the optimal vitamin D status in pregnancy to reduce adverse outcomes in offspring and contribute in our understanding of the effects of both maternal vitamin D deficiency and insufficiency on specific health outcomes.

The aim of this systematic review and meta-analysis of observational studies was to assess the association between low prenatal concentrations of vitamin D (by using three different cut-off values of 25(OH)D concentrations) and anthropometric measures (including birthweight, length, HC, SGA) and other outcomes on their offspring (PTB, mental, language and motor development).

Methods

This study has been recorded in PROSPERO (2017: CDR2017055607), an international database of prospectively registered systematic reviews in health and social care:

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017055607

This systematic revision and meta-analysis has been carried out following the MOOSE guidelines[38] and specific items from the PRISMA guidelines [39] (items 5, 10 and 14 of the checklist).

Literature search

The studies selected were identified through a systematic review of scientific literature published in PubMed/

MEDLINE, Scopus and the Cochrane Library databases to up April, 2018. We searched for the following keywords: (“Vitamin D”[Mesh]) AND (“Pregnancy”[Mesh] OR “pregnant”) AND (“Infant”[Mesh] OR “Child”[Mesh]) AND (“Birth weight”[Mesh] OR “Body Height”[Mesh] OR “head circumference” OR “cephalic perimeter” OR growth OR “Premature Birth”[Mesh] OR “Infant, Small for Gestational Age”[Mesh] OR “Neurobehavioral Manifestations”[Mesh] OR “Neurodevelopmental Disorders”[Mesh] OR “Cognition”[Mesh] OR “Child Development”[Mesh] OR “Child Behavior”[Mesh] OR “Psychomotor Performance”[Mesh])). No date or language restrictions were applied. Case reports, comments, editorials, letters, reviews, systematic reviews and meta-analyses were excluded. Additional articles were identified after citation tracking and manual search.

Study selection

The studies were first filtered by title and then by the abstract (Fig. 1) and duplicate publications were removed. We reviewed the studies and selected if they met following inclusion criteria: (a) Original study articles that explored the relationship between maternal vitamin D status and offspring outcomes (anthropometric measures or PTB or neurodevelopment); (b) the study population was adult

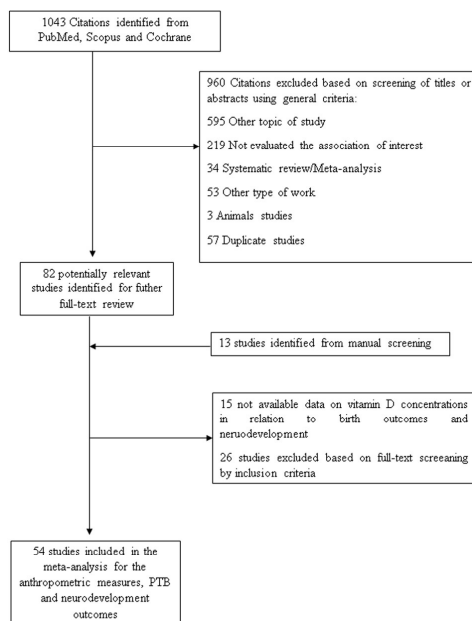


Fig. 1 Flowchart of study search and selection

healthy pregnant women; (c) 25(OH) assays were conducted in maternal or cord blood samples during pregnancy or at delivery; (d) Studies providing information about the newborns, infants or children: anthropometric measurements (birthweight, birth length, birth HC and SGA), PTB and neurodevelopment domains. The excluded criteria were: (a) case reports, comments, editorials and letters; (b) animal studies; (c) duplicated studies; and (d) pregnant women with serious specific diseases. From each study selected, we extracted the relevant information shown in Table 1. The articles were categorized based on the result of interest: birthweight, birth length and birth HC, SGA (below the 10th percentile), PTB (before 37 weeks of gestation), and neurodevelopment domains.

Two reviewers (MV and MT) independently reviewed the literature searches and acquired the full-length articles for all citations meeting the predefined selection criteria. We resolved any disagreements through consensus or arbitration by a third reviewer (VA).

We defined vitamin D deficiency and insufficiency as 25(OH)D concentrations <30 and <50 nmol/L, respectively, defined by the Institute of Medicine [40] and suboptimal concentration (<75 nmol/L) proposed by the American Society of Endocrinology [41]. Therefore the analyses were made in three subgroups depending on the cut-off used (<30 vs ≥ 30 nmol/L; <50 vs ≥ 50 nmol/L and <75 vs ≥ 75 nmol/L). If studies reported 25(OH)D concentrations in ng/mL, we multiply by 2.5 to convert into nmol/L ($\text{nmol/L} = 2.5 \times \text{ng/mL}$) [42].

We extracted the means and standard deviations of the anthropometric measurements (birthweight, birth length and birth HC), the neurodevelopmental tests and the number of PTB infants and SGA infants (raw data). We contacted some authors to obtain additional data from the studies.

The quality of the publications was assessed using the STROBE [43] criterion for observational studies. The articles were categorized as follows: “high” quality if the score was ≥ 17 items ($\geq 80\%$ of the checklist), “moderate” quality if the score was 13–16 items (60–79% of checklist) and “low” quality if the score was ≤ 12 items ($<50\%$ of the checklist). Low-quality articles were not included in the analysis.

Statistical analysis

The associations between maternal vitamin D status and the offspring outcomes were measured by difference in means (95% confidence intervals (CIs)) and SGA and PTB were expressed by odds ratio (OR) (95% CIs) using random effects. A forest plot was used to visually evaluate the pooled effect. Heterogeneity was calculated by using Cochrane X^2 statistical test and the degree of heterogeneity was quantified by I^2 test. An $I^2 > 50\%$ ($p < 0.1$) was considered as a measure of high heterogeneity [44]. Sensitivity

analyses were used to investigate the origin of heterogeneity by assessing the effect of studies on outcomes by performing the analyses after excluding one or more studies. In addition, univariate meta-regression analysis were performed to assess whether the heterogeneity observed may be further explained by differences in ethnic diversity for birthweight and SGA, outcomes with more than three studies in each subgroup. Publication bias was first assessed with the Egger’s test [45] (STATA software, version 12.0) and then tested with the funnel plot to confirm the presence or absence of bias, because a result in the non-significant Egger’s test does not indicate an asymmetry, and it is recommended to complement the analysis with the vision of the distribution of the studies emitted by the funnel plot [46]. Data analysis was made using the Review Manager Software (version 5.3, Cochrane Collaboration) [47].

Results

A flowchart of the study selection process is depicted in Fig. 1. A total of 54 studies were included in the meta-analysis. There were a total of 67,484 participants and the age of women ranged from 18 to 45 years. The characteristics of the studies included in this meta-analysis are shown in Table 1.

The overall score on the STROBE checklist ranged from 15 to 18, with a mean score of 17 out of 22 points; as a result, 34 studies were of “high” quality (≥ 17 items) and 20 were rated as “moderate” quality (Supplemental Table 1).

Maternal status of vitamin D and anthropometric measures at birth

Mothers with vitamin D concentrations <30 vs ≥ 30 nmol/L had newborns with a lower weight and lower HC, whereas no differences were found in infants’ length (Fig. 2). There was significant heterogeneity ($I^2 = 58, 69$ and 66% , respectively). Regarding birthweight and HC, as shown in Supplemental Fig. 6, the study of Dalgård et al. caused asymmetry in the funnel plot. The heterogeneity decreased significantly when this study was excluded ($I^2 = 38$ and 18% , respectively), maintaining the estimated effect (birthweight: mean difference (MD) -98.33 g, 95% CI -125.74 to -70.92 g) (HC: MD -0.27 cm, 95% CI -0.35 to -0.20 cm) (Supplemental Fig. 1).

Meta-regression analysis showed that the heterogeneity observed cannot be explained by differences in the ethnic group of the studies included, although we observed a trend to lower effects of maternal vitamin deficiency on birthweight in the Asian ethnic group (Supplemental Table 2).

Regarding birth length, the study of Reichetzeder et al. caused asymmetry in the funnel plot and the heterogeneity

Table 1 Characteristics of studies included in meta-analysis

Study	Country/ethnicity	Study design	Sample	Specimen, gestational age at time of sampling (weeks), assay method and 25(OH)D cut-off used (nmol/L)	Child outcomes
Studies included in anthropometric measures and preterm birth					
Arija et al. [72]	Spain	Cohort study	428	Maternal blood, <12 weeks of gestation ELISA Deficiency <50 nmol/L	SGA and PTB
Ates et al. [49]	Turkey	Cohort study	229	Maternal blood, 11–13 weeks of gestation LC-MS/MS Severe deficiency 25 nmol/L; moderate deficiency 25–47.5 nmol/L; mild deficiency 50–74.5 nmol/L; desirable reference limit >75 nmol/L	Birthweight
Aydogmus et al. [5]	Turkey	Cohort study	180	Maternal blood, >28 weeks of gestation ELISA Deficiency <37.5 nmol/L; insufficiency 37.5–74 nmol/L; sufficient >75 nmol/L	Birthweight, SGA
Baker et al. [93]	United States Black White	Nested case–control	160	Maternal blood, 14 weeks of gestation LC-MS Deficiency <50 nmol/L; insufficiency 50–74.9 nmol/L; sufficiency ≥75 nmol/L	PTB
Bärebring et al. [94]	Sweden	Cohort study	2052	Maternal blood, 8–12 weeks of gestation LC-MS/MS High status ≥75 or 100 nmol/L, sufficiency ≥50 nmol/L, insufficiency 30–50 nmol/L	SGA and PTB
Bodnar et al. [62]	United States	Case–control	413	Maternal blood, <22 weeks of gestation ELISA Deficiency <37.5 nmol/L; insufficiency 37.5–75 nmol/L; sufficiency >75 nmol/L	SGA
Bodnar et al. [80]	United States	Nested case–control	2327	Maternal blood, <20 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency <50 nmol/L; insufficiency 50–74.9 nmol/L; sufficiency ≥75 nmol/L	PTB
Bowyer et al. [90]	Australia	Cohort study	971	Maternal blood, 30–32 weeks of gestation CLIA Deficiency <50 nmol/L; sufficiency ≥25 nmol/L	Birthweight
Boyle et al. [13]	New Zealand, Europe/ other ethnicities	Cohort study	1710	Maternal blood, 15 weeks of gestation LC-MS Severe deficiency <25 nmol/L; deficiency <50 nmol/L; insufficiency <75 nmol/L	SGA
Burris et al. [6]	United States White Black	Cohort study	1303	Maternal blood, 26–28 weeks of gestation CLIA and RIA Severe deficiency <25 nmol/L; deficiency 25–<50 nmol/L; insufficiency 50–<75 nmol/L; sufficiency ≥75 nmol/L	Birthweight, SGA
Chen et al. [61]	China	Cohort study	3658	Maternal blood, any stage of pregnancy RIA Deficient <50 nmol/L; insufficient 50–75 nmol/L; sufficient ≥75 nmol/L	SGA
Chi et al. [23]	China	Cohort study	160	Maternal blood, 28 weeks of gestation EIA Deficiency <50 nmol/L	Birthweight, birth Length and HC
Choi et al. [81]	Korea	Cohort study	282	Maternal blood, any trimester their of pregnancy LC-MS/MS Deficiency <50 nmol/L; suboptimal 50–75 nmol/L; sufficient ≥75 nmol/L	SGA and PTB
Dalgård et al. [50]	Denmark	Cohort study	1038	Cord blood, delivery LC-MS/MS <12 nmol/L; 12–<25 nmol/L; 25–<50 nmol/L; ≥50 nmol/L	Birthweight, birth HC
Ertl et al. [95]	United Kingdom	Case–control	1150	Maternal blood, 11–13 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency <50 nmol/L and insufficiency <75 nmol/L	SGA
Eckhardt et al. [7]	United States White, Black	Cohort study	2473	Maternal blood, ≥26 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency <30 nmol/L	Birthweight, birth length and HC
Eggemoen et al. [51]	Norway	Cohort study	719	Maternal blood, 15 and 37 weeks RIA <37 nmol/L; ≥37 nmol/L	Birthweight
Farrant et al. [52]	India	Cohort study	559		Birthweight

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of...

Table 1 (continued)

Study	Country/ethnicity	Study design	Sample	Specimen, gestational age at time of sampling (weeks), assay method and 25(OH)D cut-off used (nmol/L)	Child outcomes
Fernandez Alonso et al. [89]	Spain	Cohort study	466	Maternal blood, ≥ 37 weeks of gestation RIA Hypovitaminosis < 50 nmol/L Maternal blood, 11–14 weeks of gestation CLIA Deficient < 50 nmol/L; insufficient 50–74.5 nmol/L; sufficient ≥ 75 nmol/L	PTB
Flood-Nichols et al. [82]	United States	Cohort study	235	Maternal blood, 5 and 12 weeks ELISA Severe deficiency 50 nmol/L; 51–74 nmol/L; sufficiency 75 nmol/L	PTB
Gale et al. [53]	United Kingdom Caucasian	Cohort study	466	Maternal blood, 32.6 weeks of gestation RIA Deficiency < 27.5 nmol/L; insufficiency 27.5–50 nmol/L; sufficiency > 50 nmol/L	Birthweight, birth length and HC
Gernand et al. [8]	United States White Black	Cohort study	2146	Maternal blood, < 26 weeks of gestation LC-MS/MS < 37.5 nmol/L; ≥ 37.5 nmol/L	Birthweight and SGA
Gernand et al. [83]	United States White Black	Cohort study	792	Maternal blood, ≥ 26 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency < 30 nmol/L; inadequacy 50 nmol/L;	SGA
Gould et al. [17]	Australia	Data from RCTs	334	Cord blood, delivery LC-MS/MS Deficiency < 25 nmol/L; insufficiency 25–50 nmol/L; sufficiency > 50 nmol/L	Birthweight, birth length, HC and SGA
Hanieh et al. [25]	Vietnam	Cohort study	960	Maternal blood, 32 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency < 37.5 nmol/L, insufficiency ≤ 37.5 and < 75 nmol/L, ≥ 75 nmol/L	Birthweight, birth length, HC
Leffelaar et al. [9]	Netherlands	Cohort study	3730	Maternal blood, 13.5 weeks of gestation EIA Deficiency ≤ 29 nmol/L; insufficiency 30–49.9 nmol/L; sufficiency ≥ 50 nmol/L	Birthweight, SGA
Miliku et al. [10]	Netherlands	Cohort Study	7098	Maternal blood, 20.3 weeks of gestation LC-MS/MS Severely deficient < 25 nmol/L; deficient 25–49.9 nmol/L; sufficient 50–74.9 nmol/L; optimal ≥ 75 nmol/L	Birthweight, birth length and HC, SGA
Morgan et al. [84]	Canada	Nested case– control	1656	Cord blood, delivery CLIA < 50 nmol/L; 50–75 nmol/L; ≥ 75 nmol/L	SGA and PTB
Morley et al. [54]	Australia	Cohort study	374	Maternal blood, 28–32 weeks of gestation RIA Low < 28 nmol/L and high ≥ 28 nmol/L	Birthweight and birth HC
Mcdonnell et al. [91]	United States	Cohort study	1064	Maternal blood, 24–28 weeks LC/MS < 50 nmol; 50–75 nmol/L; 75–100 nmol/L	PTB
Ong et al. [55]	Singapore	Cohort study	910	Maternal blood, 26–28 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency ≤ 29 nmol/L; insufficiency 30–49.9 nmol/L; sufficiency ≥ 50 nmol/L	Birthweight, length, HC at birth and at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24 months; SGA and PTB
Perez Ferre et al. [14]	Spain	Cohort Study	266	Maternal blood, 26–28 weeks CLIA Deficiency < 50 nmol/L	Birthweight, SGA, PTB
Reichetzedter et al [92]	Germany	Cohort Study	547	Maternal blood, NA ELISA < 1 , severe deficiency ≥ 1 and 25 nmol/L, moderate deficiency ≥ 25 nmol/L	Birthweight, birth length and HC
Rodriguez et al. [56]	Spain	Cohort Study	2382	Maternal blood, 13.5 weeks of gestation HLPC Deficiency < 50 nmol/L; insufficiency 50–74 nmol/L; sufficiency > 75 nmol/L	Birthweight, birth length and HC, SGA
Seto et al. [96]	United States	Cohort study	438	Cord blood, delivery CLIA Sufficient ≥ 50 nmol/L and deficient < 50 nmol/L	SGA
Song et al. [11]	China	Cross- sectional	70	Maternal blood, delivery ELISA Severe deficiency < 25 nmol/L; deficiency 20 and	Birthweight, birth length and HC

Table 1 (continued)

Study	Country/ethnicity	Study design	Sample	Specimen, gestational age at time of sampling (weeks), assay method and 25(OH)D cut-off used (nmol/L)	Child outcomes
Shand et al. [85]	Canada	Cohort study	227	50 nmol/L; insufficiency 50 and 75 nmol/L; 75 nmol/L normal Maternal blood, 10–20 weeks of gestation RIA <37.5 nmol/L; <50 nmol/L; >75 nmol/L	PTB
Schneuer et al. [15]	Australia	Nested case–control	5109	Maternal blood, 10–14 weeks of gestation CLIA <15; <25; <37.5; <50; <75 nmol/L	SGA and PTB
Tabatabaei et al. [97]	Canada	Case–control		Maternal blood, 8–14 weeks of gestation LC-MS <50, 50–75 and >75 nmol/L	PTB
Thorp et al. [86]	United States	Nested case–control	265	Maternal blood, 16–22 weeks of gestation LC-MS <50 nmol/L; >50 nmol/L	PTB
Viljakainen et al. [59]	Finland	Cohort study	98	Maternal blood, 37–42 weeks of gestation EIA Deficiency <50 nmol/L; insufficiency 51–74 nmol/L; sufficiency >75 nmol/L	Birthweight, birth length and HC
Wang et al. [48]	China	Cohort study	747	Maternal blood, 1 trimester ECLIA Deficiency <50 nmol/L; insufficiency 50–74 nmol/L; sufficiency >75 nmol/L	Birthweight, birth HC and SGA
Wagner et al. [87]	United States	Data from RCTs	50	Maternal blood, delivery RIA ≤50 nmol/L; <50–100 nmol/L; ≥100 nmol/L	PTB
Weinert et al. [57]	Brazil	Cohort study	184	Maternal blood, third trimester of pregnancy CLIA <50 nmol/L and >50 nmol/L	Birthweight and SGA
Wetta et al. [98]	United States	Nested case–control	200	Maternal blood, 15–21 weeks of gestation LC-MS Deficiency <37.5 nmol/L and insufficiency <75 nmol/L	PTB
Yang et al. [88]	China	Cohort study	138	Maternal blood, NA HLPC <50 nmol/L, ≥50 nmol/L; and 25, 50, 30, ≥30 nmol/L	PTB
Zhou et al. [99]	China	Cohort study	2960	Maternal blood, 16–20 weeks of gestation CLIA Low level ≤50 nmol/L; medium level 52.5–74.5 nmol/L; high level ≥75 nmol/L	Birthweight, birth length and SGA
Zhu et al. [12]	China	Cohort study	1491	Cord blood, delivery RIA Deciles 1–10; 11–20; 21–30; 31–40; 41–50; 51–60; 61–70; 71–80; 81–90; 91–100 nmol/L	Birthweight and SGA
Zhu et al. [100]	China	Cohort study	821	Maternal blood, before delivery ELISA Severe deficiency ≤25 nmol/L, mild deficiency 25–50 nmol/L, insufficiency 50–75 nmol/L	PTB
Studies included in neurodevelopmental outcomes					
Arija et al. [72]	Spain	Cohort study	428	Maternal blood, <12 weeks for gestation ELISA Deficiency <50 nmol/L	40 days Mental, motor and language development (BSDI III)
Chi et al. 2018 [23]	China	Cohort study	160	Maternal blood, 28 weeks of gestation EIA Deficiency <50 nmol/L	6 months Mental and motor development (BSDI III)
Darling et al. [26]	United Kingdom	Cohort study	7065	Maternal blood, ≥22 weeks of gestation HLPC Deficiency <50 nmol/L	6–42 months and 7, 8, 9 years Fine-motor and gross-motor development (ALSPAC test), behaviour (SDQ test), intelligence quotient (WISC test), reading (NARA test)
Gale et al. [53]	United Kingdom	Cohort study	466	Maternal blood, 32.6 weeks of gestation RIA <27.5, 27.5–50 and >50 nmol/L	9 years Intelligence quotient (WISC test) and behaviour (SDQ test)
Gould et al. [17]	Australia	Data from an RCT	337	Cord blood, delivery LC-MS/MS	18 months and 4 years Mental, motor, social-emotional

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of...

Table 1 (continued)

Study	Country/ethnicity	Study design	Sample	Specimen, gestational age at time of sampling (weeks), assay method and 25(OH)D cut-off used (nmol/L)	Child outcomes
Hanieh et al. [25]	Vietnam	Cohort study	960	Deficiency <25 nmol/L; insufficiency 25–50 nmol/L; sufficiency >50 nmol/L Maternal blood, 32 weeks of gestation LC-MS/MS Deficiency <37.5 nmol/L, insufficiency ≤37.5 and <75 nmol/L, ≥ 75 nmol/L	(BSDI III) and language (BSDI III, DAS II and CELF-P2) 6 months. Mental, motor, social-emotional and language (BSDI III)
Keim et al. [101]	United States	Cohort study	363	Maternal blood, ≤26 weeks of gestation RIA <25, 25–<50, 50–<75 and 75 nmol/L	8 months, 4 and 7 years Mental and motor development (BSDI II) Intelligence quotient (Stanford-Binet Intelligence and WISC tests) Achievement (WRAT test)
Morales et al. [22]	Spain	Cohort study	1820	Maternal blood, 13.5 weeks of gestation HPLC <50, 50–75 and >75 nmol/L	14 months Mental and motor development (BSDI II)
Tylasky et al. [27]	United States	Cohort study	1020	Maternal blood, second trimester of gestation EIA <50 nmol/L, 50–74.9 nmol/L and ≥75 nmol/L	24 months Mental and language development (BSDI III)
Zhu et al. [78]	China	Cohort study	363	Cord blood, delivery RIA Quintile 1: 5.56–20.8; Quintile 2: 20.9–30.9; Quintile 3: 31.0–39.8; Quintile 4: 39.9–51.0; Quintile 5: 51.3–111	16 and 18 months Mental and motor development (BSDI II)

25(OH)D 25-hydroxyvitamin, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, CLIA chemiluminescence immunoassay, RIA radioimmunoassay, LC-MS/MS liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC high performance liquid chromatography, EIA enzyme immunoassay, ECLIA electro-chemiluminescence immunoassay, NA not available, SGA small for gestational age, HC head circumference, BSDI (II and III) Bayley scales 2 and 3 edition, ALSPAC The Avon Longitudinal Study of Parents and Children Preschool Test, SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire, NARA Neale Analysis of Reading Ability, WISC Intelligence Scale for Children, WRAT Wide Range Achievement Test, DAS II Differential Ability Scales, CELF-P2 Clinical Evaluation of Language Fundamentals Preschool, PLS-TL Preschool Language Scale, CBCL Child Behavior Checklist, K-BIT Kauffman Brief Intelligence Test, KABC Kauffman Assessment Battery for Children

decreased significantly when this study was excluded ($I^2 = 46\%$), maintaining the estimated effect (MD -0.43 cm, 95% CI -0.75 to -0.10 cm) (Supplemental Fig. 1).

Anthropometric measures according to maternal vitamin D concentrations <50 or ≥50 nmol/L are shown in Fig. 3. There were no significant differences in birthweight, birth length or HC between babies born to vitamin D-insufficient mothers compared to babies born to vitamin D-sufficient mothers. Regarding birthweight, although there was significant heterogeneity ($I^2 = 84, 63$ and 98% , respectively), it decreased when the studies by Leffelaar et al. and Wang et al., which caused asymmetry in the funnel plot (Supplemental Fig. 7), were excluded ($I^2 = 40\%$), maintaining the estimated effect (MD 3.23 g, 95% CI -24.31 to 30.77 g; Supplemental Fig. 2). Regarding birth length, the heterogeneity decreased significantly when the study by Chi et al., which caused asymmetry, was excluded ($I^2 = 57\%$), maintaining the estimated effect (MD -0.06 cm, 95% CI -0.14 to 0.26 cm). Regarding HC, the heterogeneity decreased significantly when the studies by Chi et al. and Wang et al., which caused asymmetry, were excluded ($I^2 = 66\%$), maintaining the estimated effect (MD -0.06 cm, 95% CI -0.25 to 0.13 cm; Supplemental Fig. 2).

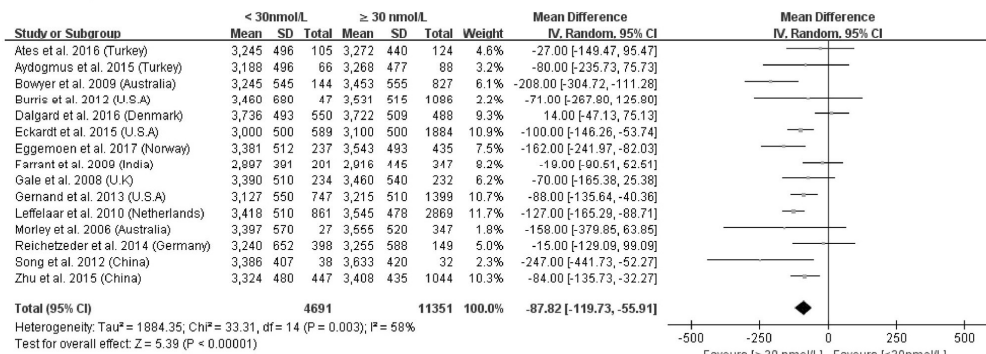
Maternal status of vitamin D and SGA and PTB

Mothers with vitamin D concentrations <30 vs >30 nmol/L (Fig. 4) had a 59% probability of having SGA infants, although with high heterogeneity ($I^2 = 71\%$). The heterogeneity decreased significantly when the study by Bodnar et al. (2010), which caused asymmetry in the funnel plot, was excluded ($I^2 = 52\%$), maintaining the estimated effect (OR 1.72, 95% CI 1.41 to 2.10; Supplemental Fig. 3).

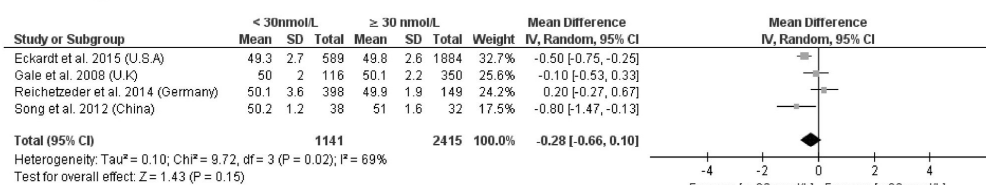
No significant association was found between vitamin D deficiency and PTB (Fig. 4), although with high heterogeneity. It decreased significantly when the studies by Fernández Alonso et al. and Shand et al., which caused asymmetry, were excluded ($I^2 = 0\%$), observing a significant relationship between maternal vitamin D deficiency and PTB (OR 1.23, 95% CI 1.05 to 1.43; Supplemental Fig. 3).

As shown in Fig. 5, maternal vitamin D insufficiency was associated with an increased risk of SGA, although with high heterogeneity ($I^2 = 89\%$). The heterogeneity decreased significantly when the studies by Leffelaar et al., Chen et al. (2015) and Choi et al., which caused asymmetry in the funnel plot, were excluded ($I^2 = 47\%$), maintaining

Birthweight



Birth Length



Birth Head Circumference

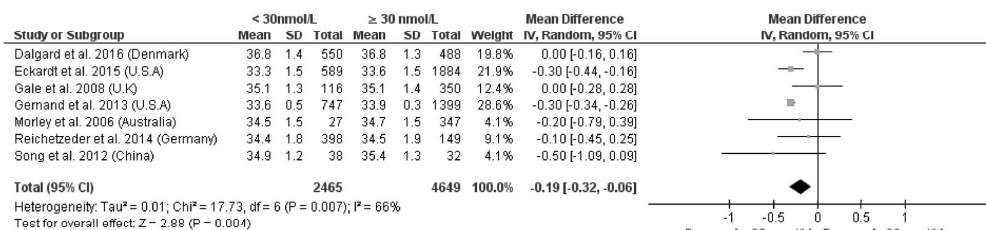


Fig. 2 Forest plots showing the association of maternal vitamin D concentrations (<30 and ≥30 nmol/L) with anthropometric measures at birth

the estimated effect (OR 1.31, 95% CI 1.12 to 1.54; Supplemental Fig. 4).

Meta-regression analysis showed that the heterogeneity observed cannot be explained by differences in the ethnic group of the studies included, although we observed a trend towards increased effects of maternal vitamin D insufficiency (<50 nmol/L) on SGA in the Asian ethnic group (Supplemental Table 2).

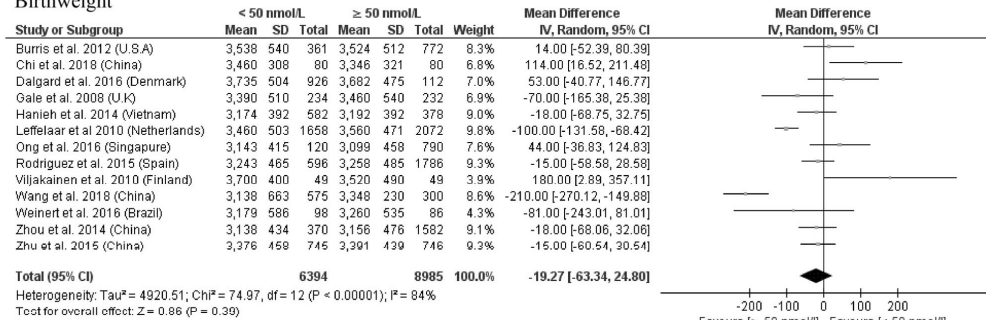
Regarding PTB, a significant relationship was observed, although with high heterogeneity. It decreased significantly when the study by Bodnar et al. (2015) was excluded ($I^2 = 24\%$), maintaining the estimated effect (OR 1.21, 95% CI 1.07 to 1.38; Supplemental Fig. 4).

Maternal status of vitamin D (<75 or ≥75 nmol/L) and anthropometric measures and PTB

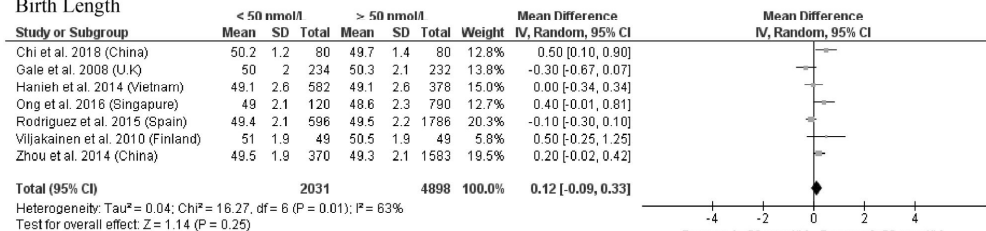
Anthropometric measures according to the maternal vitamin D concentrations <75 or ≥75 nmol/L are shown in Fig. 6. No significant differences were found when comparing birthweight, SGA or PTB in offspring born to mothers with vitamin D concentrations <75 nmol/L vs those born to mothers with vitamin D concentrations ≥75 nmol/L. Although there was no significant heterogeneity in birthweight or SGA outcomes ($I^2 = 27, 39\%$, respectively), in PTB the heterogeneity was significantly high (72%). It decreased when the study by Bodnar et al. (2015), which

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of...

Birthweight



Birth Length



Birth Head Circumference

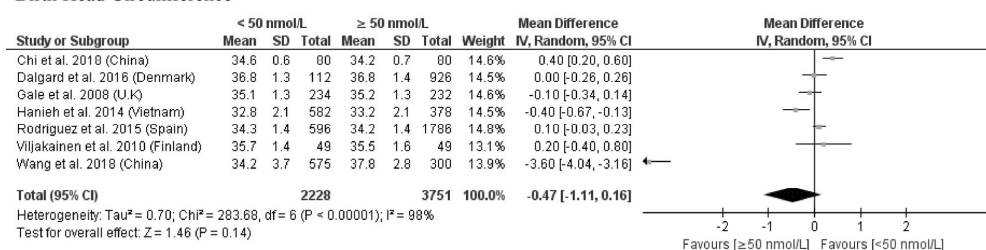


Fig. 3 Forest plots showing the association of maternal vitamin D concentrations (<50 and ≥50 nmol/L) with anthropometric measures at birth

caused asymmetry, was excluded ($I^2 = 52\%$), maintaining the estimated effect (Supplemental Fig. 4).

Maternal status of vitamin D and neurodevelopment

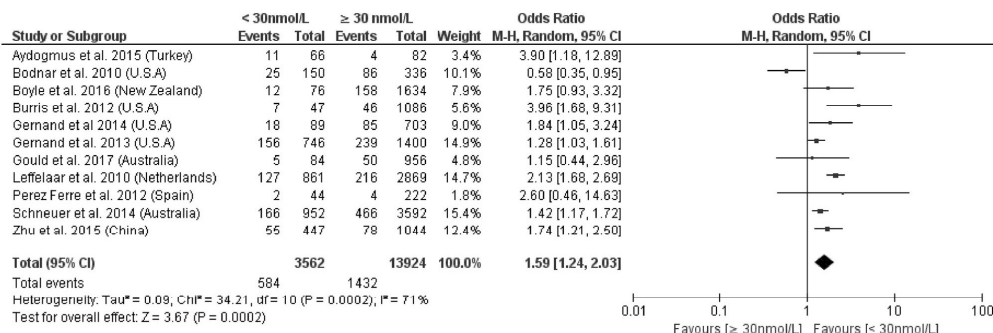
Vitamin D-insufficient mothers had children with lower scores in the mental development test (Fig. 7). Although here there was significant heterogeneity ($I^2 = 70\%$), the heterogeneity decreased significantly when the study by Chi et al., which caused asymmetry, was excluded ($I^2 = 5\%$), maintaining the estimated effect (MD -0.67 points, 95% CI -0.95 to -0.40 ; Supplemental Fig. 5).

There were no significant differences in language development scores when comparing children of vitamin D-

insufficient mothers with vitamin D-sufficient mothers, with significant heterogeneity ($I^2 = 78\%$). The heterogeneity decreased significantly when the study by Darling et al. (6 months), which caused asymmetry, was excluded ($I^2 = 43\%$), observing a significant effect in the association between maternal vitamin D status and language development (MD -1.12 points, 95% CI -1.82 to -0.42 ; Supplemental Fig. 5).

There were no significant differences in the motor development scores between children born to vitamin D-insufficient mothers and children of vitamin D-sufficient mothers with significant heterogeneity ($I^2 = 65\%$). The heterogeneity decreased significantly when the study by Zhu et al. (2015), which caused asymmetry, was excluded ($I^2 = 48\%$), maintaining the estimated effect (MD -0.13 points, 95% CI -0.50 to 0.23 ; Supplemental Fig. 5).

Small for Gestational Age



Preterm Birth

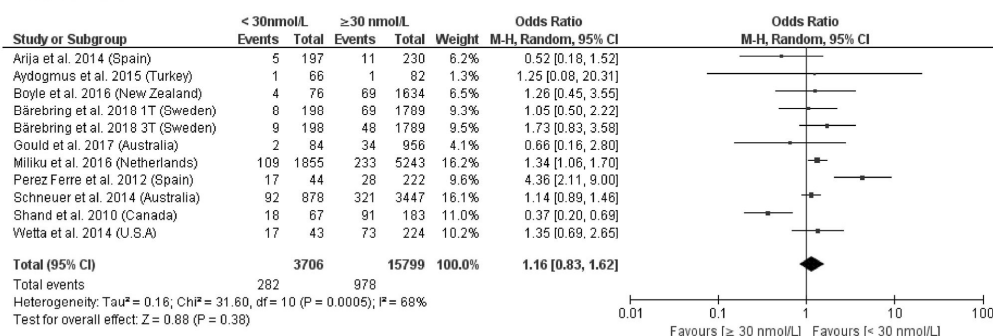


Fig. 4 Forest plots showing the association of maternal vitamin D concentrations (<30 and ≥30 nmol/L) with small for gestational age (SGA) and preterm birth (PTB)

Discussion

The findings of the present meta-analysis indicate that the adverse neonatal outcomes of low 25(OH)D concentrations during pregnancy depends on the level of deficiency. Maternal vitamin D deficiency (<30 nmol/L) has an effect on offspring anthropometric parameters, being associated with lower birthweight and HC in their offspring (compared to mothers with concentrations ≥30 nmol/L); both vitamin D deficiency and insufficiency (<50 nmol/L) are related to a higher risk of SGA and PTB. Maternal 25(OH)D concentrations ≥75 nmol/L were not observed to be associated neither with birthweight, nor SGA nor PTB. Meanwhile, in this meta-analysis we have observed that maternal vitamin D insufficiency is related to poorer neurodevelopmental outcomes in their offspring.

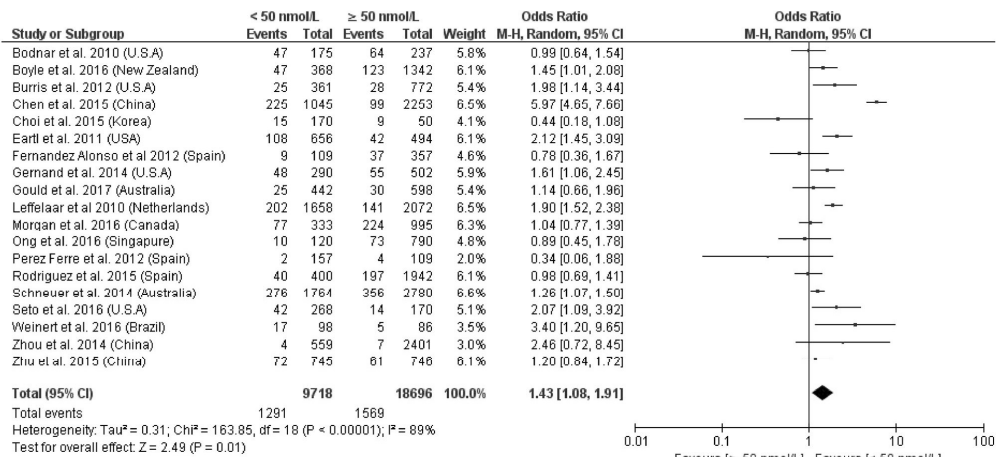
Regarding birthweight and HC, maternal vitamin D deficiency was associated with a reduction of 87.82 g (−119.73 to −55.91) of infant birthweight and with a reduction of 0.19 cm (−0.32 to −0.06) of HC, respectively. No difference was

observed neither in birthweight nor in HC of newborns whose mothers were vitamin D insufficient and those with 25(OH)D concentrations ≥50 nmol/L during pregnancy. Our results support the conclusions of some previous research [31, 32, 34, 36, 48], although this association has not been found in other previous studies [17, 25, 36, 37, 49–58]. Certainly, differences in the specific criteria used to define the cut-off point for vitamin D deficiency could contribute to the differences observed. Particularly, in our study we have used three cut-off points according to the recommendations of the IOM and the Society of Endocrinology [40].

Regarding HC, to date, very few studies have linked maternal vitamin D status to child HC, with mixed findings [7, 8, 11, 32, 50, 52, 54, 56, 59]. Although to date there is no cut-off point associated with lower HC in offspring, recent studies confirm that vitamin D supplementation during pregnancy increases both infant length and HC at birth (MD: 0.43, 95% CI: 0.03 to 0.83) [60]. To date, the mechanisms implied in the role of vitamin D in birthweight have been proposed and previous work evidences that

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of...

Small for gestational Age



Preterm Birth

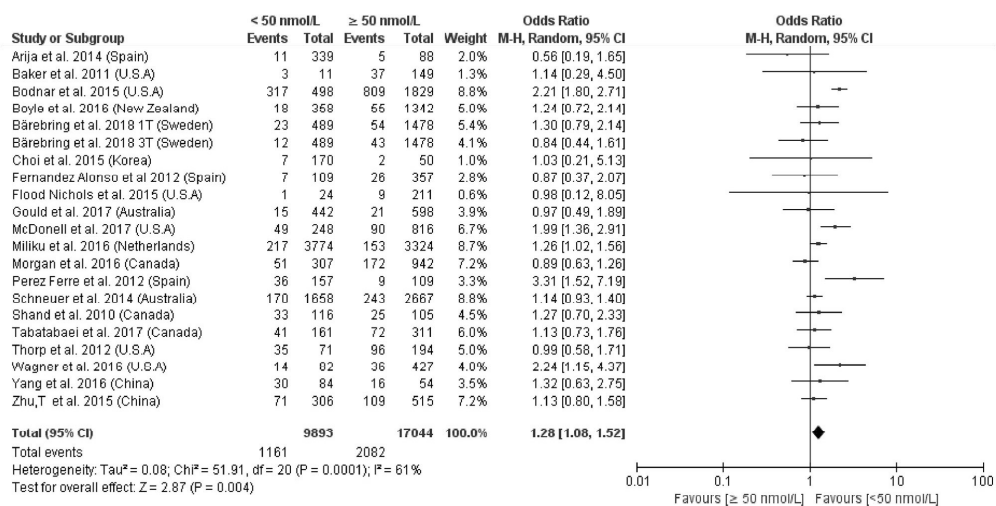


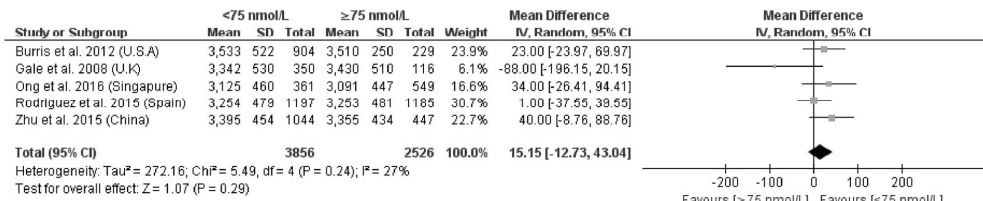
Fig. 5 Forest plots showing the association of maternal vitamin D concentrations (<50 and ≥50 nmol/L) with small for gestational age (SGA) and preterm birth (PTB)

vitamin D has a crucial role in the foetal bone development [61]. Placental vitamin D receptor (VDR) plays a pivotal role during pregnancy and maternal VDR gene polymorphisms have been demonstrated to influence birth-weight with differential effects accruing across racial groups [62, 63]. Recently, it has been proposed that maternal vitamin D concentrations during pregnancy is determinant of offspring telomere length, which is correlated positively

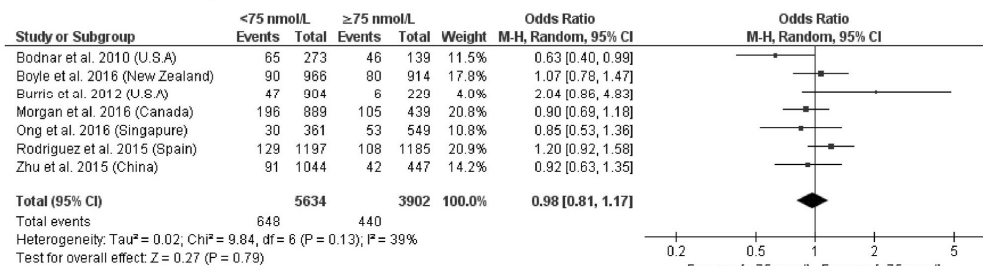
with newborn body weight [64]. Further studies are warranted to clarify the mechanisms behind it.

In this meta-analysis, no effect was observed in birth length (by using two different cut-off levels). These results are in line with two previous systematic review and meta-analysis of observational studies that did not find associations [32, 37, 65], suggesting that maternal vitamin D status has no effect on birth length.

Birthweight



Small for Gestational Age



Preterm Birth

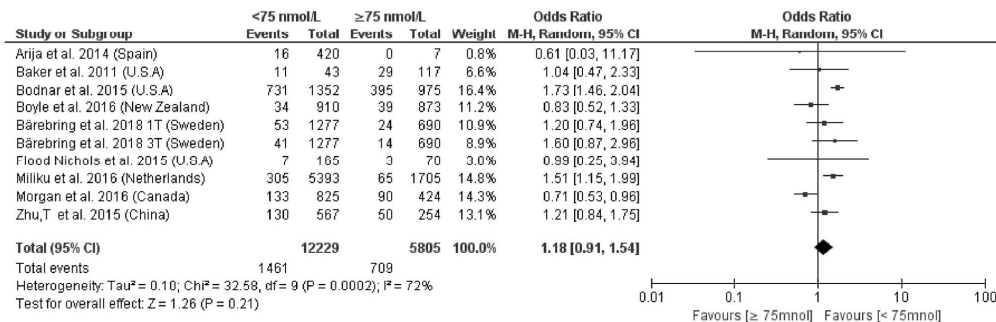


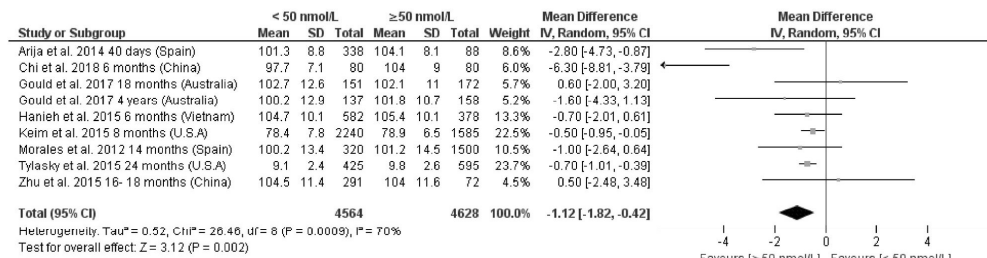
Fig. 6 Forest plots showing the association of maternal vitamin D concentrations (<75 and ≥75 nmol/L) with birthweight, small for gestational age (SGA) and preterm birth (PTB)

In our systematic review, we found an increased risk of SGA in offspring born to women with both maternal vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy, showing that having serum 25(OH)D concentrations <50 nmol/L in pregnancy are sufficient to increase the risk of SGA infants. It is noteworthy that four out of five previous meta-analysis that focussed on vitamin D status during pregnancy and SGA [32, 34, 36, 37, 60] confirm our results and that the only one that found no significant effect of vitamin D supplementation on the risk of SGA included analyses that were heterogeneous in terms of dose, type, duration and the 25(OH)D concentrations assessed at delivery and varied from 7.5 to 147 nmol/L [31].

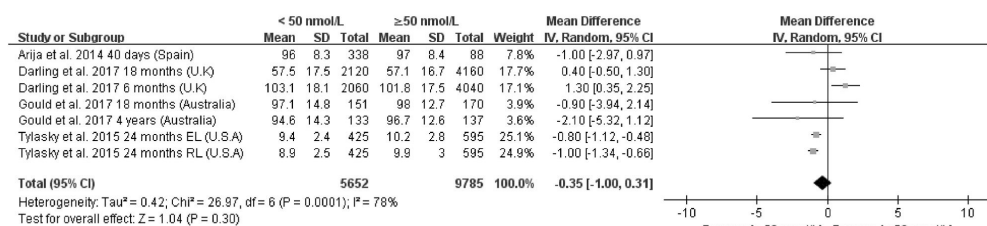
The discrepancies observed in anthropometric parameters could be in part explained by inconsistencies across published studies in definition of cut-offs for 25(OH)D deficiency (i.e. <10 [49], <20 [57], <37.5 [25] and <50 [52, 55]), time of sampling (i.e. early [56] or late pregnancy [53, 54]), specimens used to assess 25(OH)D concentrations (most of them in maternal blood [25, 36, 49, 51–58] and some of them in cord blood [17, 50]), heterogeneous populations involved (i.e. African [49], Caucasian [17, 36, 53, 54, 56, 57], Indian [52] or Vietnamese [25] women) seasonal differences (summer vs winter), the number of subjects and significant heterogeneity found in previous meta-analysis [37]. Meta-regression analyses were

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of...

Mental Development



Language Development



Motor Development

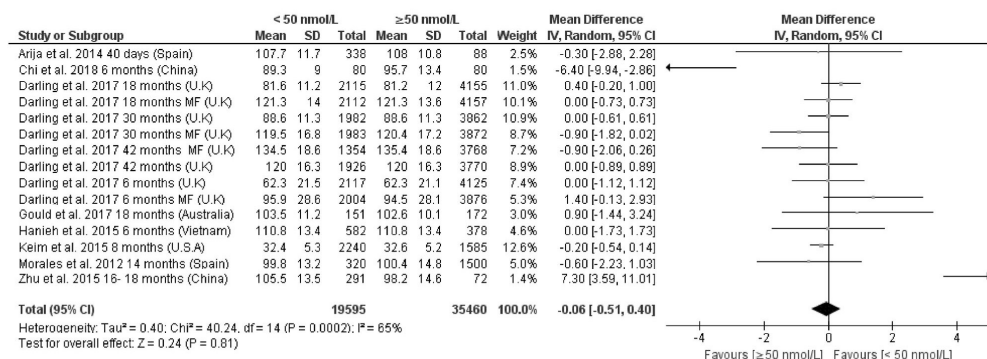


Fig. 7 Forest plots showing the association of maternal vitamin D concentrations (<50 and ≥50 nmol/L) with children's neurodevelopmental scores (mental, language and motor)

performed to assess whether the heterogeneity observed may be further explained by differences in ethnic diversity. However, we only were able to study this relationship in two anthropometric outcomes. Particularly, we found that ethnic differences did not influence the association between maternal vitamin D concentrations and birthweight or risk of SGA infants, although a trend to lower effects of maternal vitamin D deficiency on birthweight in the Asian ethnic group and a trend to lower effects of maternal vitamin D insufficiency on SGA in the white ethnic group was

observed. We hypothesize that other variables, such as poverty, food deprivation, etc., may affect vitamin D-deficient groups more than vitamin D-sufficient groups and that may affect birth anthropometric outcomes more than vitamin D. Since there are many ongoing or planned trials of prenatal vitamin D taking into account confounding factors and different cut-offs, these data will help us to improve the available evidence about this issue.

Overall, in this particular meta-analysis, both maternal vitamin D insufficiency and deficiency were found to be

associated with an increased risk of PTB. Despite the fact that three previous meta-analysis of randomized controlled trials RCTs found that the incidence of PTB was not influenced by vitamin D supplementation during pregnancy [31, 34, 36], none of them assessed maternal vitamin D concentrations before and after supplementation. PTB is believed to result from an inflammatory response for approximately 30% of PTB cases. In fact, labour is an inflammatory process and a balance between innate and adaptive immune cells is required to sustain pregnancy and an alteration of this balance may lead to PTB [66]. It has already been said that vitamin D deficiency may activate inflammatory pathways and alter spontaneous PTB risk [67, 68]. Increased production of inflammatory cytokines has been reported in pregnant women with vitamin D deficiency [69]. It would have been interesting to assess concentrations of pro-inflammatory cytokines or C-reactive protein in these women to test this hypothesis. Although dietary intake of vitamin D has been associated with the normal function of the immune system, the mechanisms that lead to PTB/labour are poorly understood and more studies are needed to determine benefits of vitamin D to immune function during pregnancy. Recently, both maternal and foetal VDR polymorphisms have been related to PTB [70].

To date, few studies have assessed the impact of vitamin D deficiency at preconception period on neurodevelopmental outcomes in their offspring. In our meta-analysis, we only found that children born to vitamin D-insufficient mothers showed a poorer mental and language development. Associations between 25(OH)D deficiency during pregnancy and cognitive and language development have been also previously reported in previous studies involving women from China, Australia, Vietnam, USA and Spain [17, 22–25, 27]. Although other studies found no significant associations between maternal 25(OH)D concentrations and behaviour or verbal intelligence quotient (IQ) in children [26, 53], maternal vitamin D concentrations were assessed at different time points. In line with this, previous studies have identified poorer outcomes on offspring of pregnancies in which the first and second trimesters were in winter or spring [71]. Indeed, regarding both mental and language developmental outcomes, there was a trend to larger effect sizes in the studies that measured maternal 25(OH)D concentrations early in pregnancy, coinciding with prenatal brain development when cell differentiation and the formation of nervous system structures occur [22, 72]. Furthermore, inconsistent results may also be explained by different time points of neurodevelopmental assessments. Indeed, the interactions between the prefrontal cortex and hippocampus play an important role in various cognitive and language functions [73] and the frontal lobe has been demonstrated to show a peak rate growth rate from 9 to 12 months of age [74]. Therefore, we suggest that the

adverse effects of maternal vitamin D status during pregnancy on neurocognitive development could more likely affect early child development and even some of them would persist into childhood, and other postnatal factors (including breastfeeding duration, socioeconomic status (SES), maternal mental health, IQ, nutrition, gut microbiota, etc.) could exert beneficial effects on the developing brain [75–77], minimizing the impact of prenatal vitamin D insufficiency on offspring outcomes. Although in our meta-analysis-stratified analysis in mental development did not confirm this hypothesis, sample size was limited (<6 studies) and we were not able to control for this factor.

Regarding motor development, we did not find associations between maternal 25(OH)D concentrations and motor development. Our findings are consistent with two previous studies [13, 78], conducted in Australia and China, respectively, which found that cord blood 25(OH)D concentrations were not correlated with motor development assessed at 18 months of age. On the contrary, two previous studies suggested that prenatal vitamin D deficiency could be related to poorer motor development [27, 30]. One potential explanation could be differences in time of neurodevelopmental assessments (40 days, 6, 8, 14, 18, 30 and 42 months of age). For some authors, the development of motor functions in children is related to a greater degree of neural maturation and synaptic plasticity [79] and myelination has been used as a criteria to assess the level of brain maturation. Despite the fact that myelination begins during early life, at birth only some areas are myelinated and the different regions of the cerebral cortex are myelinated at different stages. In particular, the gross-motor development has been correlated with a good myelination of the pyramidal tract (50% myelinated by 1 year), whereas the fine-motor development of children that develops later has been related with the myelination of the association areas.

Our study suffers from several limitations in large part due to the nature of the studies and the data available. Some studies have adjusted for possible confounding factors [6, 10, 12–15, 17, 48, 50, 51, 54–56, 61, 62, 80–88], while others have not [5, 49, 53, 59, 89]. It is well known that poverty, ethnicity and other deprivation affect vitamin D-deficient groups more than vitamin D-sufficient groups and these social factors may affect birth outcomes more than vitamin D does. Differences in women's adiposity may also contribute to 25(OH)D concentrations and could in part explain the high heterogeneity of pooled data for some variables studied. However, most of the studies included in our meta-analysis showed that the association between maternal 25(OH)D concentrations and child's outcomes remains statistically significant after adjusting for confounding variables [6, 8–10, 14, 15, 51, 57, 61, 62, 80, 83, 87, 90–92]. Different assay techniques were used to measure maternal vitamin D concentrations. Some of our

analyses included few studies. Although there is no minimal number of studies to be used in a meta-analysis, we provide results using <6 in order to observe those results, and even <6 is too low to draw conclusions from. It would be interesting to study the association between maternal 25(OH)D concentrations ≥ 30 and ≥ 75 nmol/L during pregnancy and neurodevelopmental outcomes in the offspring. However, we were unable to find more than three studies in the literature that fit our criteria. Future studies should consider different cut-off levels of vitamin D in predicting the risk for adverse neurodevelopmental outcomes in the offspring. Accordingly, previous data suggest an inverted-U-shaped relation between neonatal vitamin D status and neurocognitive development in toddlers [78]. Future research is needed to understand the implications of these associations in neurodevelopmental outcomes.

There are several methodological strengths of the present study. To our knowledge, this is the first meta-analysis that assessed the effect of maternal vitamin D insufficiency on neurodevelopmental outcomes and, in particular, in mental, language and motor domains. The number of studies included in this review ($n = 54$), including data on $>67,484$ women-child pairs, the diversity of cultures, ethnic groups, latitudes, seasons and women's age, could make these results generalizable to a wider population. The data were pooled based on three different cut-off values for 25(OH)D concentrations (30, 50 and 75 nmol/L). From the funnel plots in this study, we conclude that there was no obvious publication bias. Study quality assessed using the STROBE criterion was high in 2/3 of the studies. We controlled for heterogeneity among studies included in our meta-analysis.

In conclusion, the present work highlights the inter-generational impact of vitamin D deficiency, insufficiency and suboptimal vitamin D status during pregnancy and indicates that the adverse neonatal outcomes of low 25(OH)D concentrations during pregnancy depends on the level of deficiency. In particular, we found that maternal 25(OH)D deficiency during pregnancy is associated with lower birthweight, HC (not being affected by concentrations ≤ 50 nmol/L), SGA and PTB; insufficiency is related with a higher probability of having infants with SGA and PTB and suboptimal levels (≥ 75 nmol/L) are not related with birthweight, SGA and PTB. Furthermore, this meta-analysis shows for the first time that maternal vitamin D insufficiency is associated with a poorer cognitive and language development in the offspring. Further investigation at different stages of pregnancy and development, by using different cut-off levels, etc., is needed to confirm these results.

Assessing vitamin D status in pregnant women and identifying the factors responsible for vitamin D deficiency during pregnancy (SES, ethnicity, inadequate sunlight exposure, environmental pollution, low dietary consumption of vitamin D, etc.) are essential for both maternal and offspring health.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2017;357:266–81.
- Gordon CM, Depeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:531–7.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245–54.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:429.e1–9.
- Aydogmus S, Kelekci S, Aydogmus H, Eriş S, Desdicioğlu R, Yılmaz B, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women in a Turkish population and impact on perinatal outcomes. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28:1828–32.
- Burris HH, Rifas-shiman SL, Camargo CAJ, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small for gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol*. 2012;22:581–6.
- Eckhardt CL, Gernand AD, Roth DE, Bodnar LM. Maternal vitamin D status and infant anthropometry in a US multi-centre cohort study. *Ann Hum Biol*. 2015;42:215–22.
- Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, Bodnar LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:398–404.
- Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, 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.
- Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LME, Mcgrath JJ, Eyles DW, Burne TH, et al. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1514–22.
- Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr*. 2011;16:687–92.
- Zhu P, Tong S, Hu W, Hao J, Tao R, Huang K, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D and fetal growth in the China-Anhui Birth Cohort Study. *Sci Rep*. 2015;5:14930.
- Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LME, Kenny LC, et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr*. 2016;116:1409–15.
- Perez Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M, Fernandez MD, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract*. 2012;18:676–84.
- Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Alpert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:287–95.
- Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruihof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency

- and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry*. 2016;0:1–7.
17. Gould JF, Anderson AJ, Yelland LN, Smithers LG, Skeaff CM, Zhou SJ, et al. Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *J Paediatr Child Health*. 2017;53:75–83.
 18. Chawes BL, Bønnelykke K, Jensen PF, Schoos AM, Heickendorff L, Bisgaard H. Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9:e99856.
 19. Feng H, Xun P, Pike K, Wills A, Chawes B, Bisgaard H, et al. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1508–17.
 20. Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology*. 2012;23:64–71.
 21. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:243–53.
 22. Morales E, Guxens M, Llop S, Rodríguez-Bernal CL, Tardon A, Riano I, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics*. 2012;130:e913–20.
 23. Chi M, Zhu L, Zhang Z-L, Jin F-F, Shao H-R, Zheng J-Y, et al. The relationship between maternal serum vitamin D levels and infant neurodevelopment and anthropometry: a prospective observational study. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2018;64:161–7.
 24. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012;129:485–93.
 25. Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, Thoang DD, et al. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural vietnam: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9:e99005.
 26. Darling AL, Rayman MP, Steer CD, Golding J, Lanham-New SA, Bath SC. Association between maternal Vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr*. 2017;117:1682–92.
 27. Tylavsky FA, Kocak M, Murphy LE, Graff JC, Palmer FB, Völgyi E, et al. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients*. 2015;7:9918–30.
 28. Chakhtoura M, Ghandour SEI, Shawwa K, Akl EA, Arabi A, Mahfoud Z, et al. Vitamin D replacement in children, adolescents and pregnant women in the Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2017;70:160–76.
 29. Qin L, Lu F, Yang S, Xu H, Luo B. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8:E301.
 30. Abe S, Balogun O, Ota E, Takahashi K, Mori R. Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby (Review). *Cochrane Databases Syst Rev*. 2016;CD010647.
 31. Perez López F, Pasupuleti V, Mezones Holguin E, Benites Zapata V, Thota P, Deshpande 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.
 32. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley P, Tough S, O'Beirne M, Rabi D. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of. *BMJ*. 2013;1169:1–14.
 33. Wei S, Qi H, Luo Z, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Matern Neonatal Med*. 2013;26:889–99.
 34. Thorne-lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:75–90.
 35. Papapetrou P. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones*. 2010;9:136–44.
 36. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2017;359:j5237.
 37. Santamaria C, Bi WG, Leduc L, Tabatabaei N, Jantchou P, Luo Z-C, et al. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2018;25:1–10.
 38. Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson D, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. *JAMA*. 2000;19:2008–12.
 39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:332–6.
 40. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
 41. 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.
 42. Vitamin D Council. <https://www.vitaminDcouncil.org/for-health-professionals-position-statement-on-supplementation-blood-levels-and-sun-exposure/> (accessed 22 May 2018).
 43. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344–9.
 44. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
 45. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP; 2011.
 46. Sedgwick P. Meta-analyses: how to read a funnel plot. *BMJ*. 2013;1342:1–2.
 47. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2014.
 48. Wang H, Xiao Y, Zhang L, et al. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:146–50.
 49. Ates S, Sevket O, Ozcan P, Ozkal F, Kaya MO, Dane B. Vitamin D status in the first-trimester: effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *Afr Health Sci*. 2016;16:36–43.
 50. Dalgård C, Petersen MS, Steuerwald U, Weihe P, Grandjean P. Umbilical cord serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and relation to birthweight, head circumference and infant length at age 14 days. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:238–45.
 51. Eggemoen A, Jenum A, Mdala I, Knutsen K, Langelov P, Sletner L. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. *Br J Nutr*. 2017;117:985–93.

Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of...

52. Farrant HJW, Krishnaveni G, Hill J, Boucher B, Fisher D, 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.
53. 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.
54. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:906–12.
55. Ong YL, Quah PL, Tint MT, Aris IM, Wei L. The association of maternal vitamin D status with infant birth outcomes, postnatal growth and adiposity in the first two years of life in a multi-ethnic Asian population: the GUSTO cohort study. *Br J Nutr.* 2016;116:621–31.
56. Rodriguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG.* 2015;122:1695–704.
57. Weinert S, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann R, Camargo JL, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in gestational diabetes. *PLoS ONE.* 2016;11:1–11.
58. Shor DB-A, Barzel J, Tauber E, Amital H. The effects of maternal vitamin D on neonatal growth parameters. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1169–74.
59. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1749–57.
60. Chen Y, Zhu B, Wu X, Li S, Tao F. Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2017;27:1–10.
61. Chen Y-H, Fu L, Hao J-H, Yu Z, Zhu P, Wang H, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1912–9.
62. Bodnar L, Catov J, Zmuda J, Cooper M, Parrott M, Roberts J, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *Am J Clin Nutr.* 2010;140:999–1006.
63. Swamy G, Garret M, Miranda M, Ashley-Koch A. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birth-weight among black mothers. *Am J Med Genet A.* 2011;155:1264–71.
64. Kim JH, Jun G, Donghee K, Jae L, Ko H, Lim I, et al. Higher maternal vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomeres in newborns. *Matern Child Nutr.* 2017;14. <https://doi.org/10.1111/mcn.12475>.
65. De Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane Databases Syst Rev.* 2016;CD008873.
66. Bollopragada S, Youssef R, Jordan F, Greer I, Norman J, Nelson S. Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium and cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:104.e1–11.
67. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25 hydroxyvitamin D3. *Immunol Lett.* 1991;28:115–20.
68. Muller K, Odum N, Bendtzen K. 1,25 hydroxyvitamin D3 selectively reduce interleukin 2 levels and proliferation of human T cell lines in vitro. *Immunol Lett.* 1993;35:177–82.
69. Azzieh F, Alyahya K, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res.* 2016;9:51–7.
70. Tolppanen A-M, Sayers A, Fraser WD, Lawlor DA. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with academic performance in childhood: findings from a prospective birth cohort. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:1137–42.
71. Staples J, Ponsonby A-L, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ.* 2010;340:c1640.
72. Arija V, Fargas F, March G, Abajo S, Basora J, Canals J, et al. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:33.
73. Sigurdsson T, Duvarci S. Hippocampal-prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Front Syst Neurosci.* 2016;9:1–18.
74. Nie J, Li G, Wang L, Gilmore JH, Lin W, Shen D. A computational growth model for measuring dynamic cortical development in the first year of life. *Cereb Cortex.* 2012;22:2272–84.
75. Raizada R, Kishiyama M. Effects of socioeconomic status on brain development, and how cognitive neuroscience may contribute to leveling the playing field. *Front Hum Neurosci.* 2010;4:1–11.
76. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Guthrie LB, Bellingier DC, Taveras EM, et al. Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: effects of breastfeeding duration and exclusivity. *JAMA Pediatr.* 2013;167:836–44.
77. Kingston D, Tough S. Prenatal and postnatal maternal mental health and school-age child development: a systematic review. *Matern Child Health J.* 2014;18:1728–41.
78. Zhu P, Tong S, Hao J, Tao R, Huang K, Hu W, et al. Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J Nutr.* 2015;145:1232–8.
79. Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, et al. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics.* 2007;7:769–80.
80. Bodnar L, Platt R, Simhan H. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol.* 2015;125:439–47.
81. Choi R, Kim S, Yoo H, Cho YY, Kim SW, Chung JH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2015;7:3427–48.
82. Flood Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS ONE.* 2015;10:1–15.
83. Gernad A, Simhan HN, Caritis S, Bodnar L. Maternal vitamin D status and small for gestational age offspring in women at high risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;123:40–48.
84. Morgan C, Dodds L, Langille D, Weiler H, Armson B, Forest J, et al. Cord blood vitamin D status and neonatal outcomes in a birth cohort in Quebec, Canada. *Arch Gynecol Obs.* 2016;293:731–8.
85. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117:1593–8.
86. Thorp J, Camargo C, McGee P, Harper M, Klebanoff M, Sorokin Y, et al. Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high risk women. *BJOG.* 2012;119:1617–23.
87. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly KA, French CB, Baggerly L, et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–11 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;155:245–51.

88. Yang L, Pan S, Zhou Y, Wang X, Qin A, Huang Y, et al. The correlation between serum vitamin D deficiency and preterm birth. *Med Sci Monit.* 2016;22:4401–5.
89. Fernández Alonso AM, Dionis Sánchez EC, Chedraui P, González Salmerón MD, Pérez López FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D 3 status and pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;116:6–9.
90. 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.* 2009;70:372–7.
91. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, et al. Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLoS ONE.* 2017;12:1–12.
92. Reichetzeder C, Chen H, Föller M, Slowinski T, Li J, Chen YP, et al. Maternal vitamin D deficiency and fetal programming - lessons learned from humans and mice. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:315–29.
93. Baker A, Haeri S, Camargo C, Stuebe A, Boggess K. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 2011;28:667–71.
94. 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.
95. Ertl R, Yu KH, Samaha R. Maternal serum vitamin D at 11 - 13 weeks in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2011;31:103–8.
96. Seto TL, Tabangin ME, Langdon G, Mangeot C, Dawodu A, Steinhoff M, et al. Racial disparities in cord blood vitamin D levels and its association with small-for-gestational-age infants. *J Perinatol.* 2016;36:623–8.
97. Tabatabaei N, Auger N, Herba CM, Wei S, Allard C, Fink GD, et al. Maternal vitamin D insufficiency early in pregnancy is associated with increased risk of preterm birth in ethnic minority women. *J Nutr.* 2017;147:1–7.
98. Wetta L, Biggio J, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita A. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol.* 2014;31:541–6.
99. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:925–30.
100. Zhu T, Liu T-J, Ge X, Kong J, Zhang L-J, Zhao Q. High prevalence of maternal vitamin D deficiency in preterm births in northeast China. Shenyang. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;28:1828–32.
101. Keim SA, Bodnar LM, Klebanoff MA. Maternal and cord blood 25(OH)-vitamin D concentrations in relation to child development and behaviour. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28:434–44.

3. REVISIÓN SISTEMÁTICA: VITAMINA D Y EL NEURODESARROLLO.

3.1 Artículo: Vitamina D durante el embarazo y neurodesarrollo del niño: revisión sistemática.

Villalobos M, Tous M, Canals J, Arijá V. "Vitamina D durante el embarazo y el neurodesarrollo del niño". Anales de Psicología. 2019. (Artículo aceptado).

FI: 0,756; Q4 Psychology.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez



SERVICIO DE PUBLICACIONES
ISSN edición impresa: 0212-9728
ISSN edición web: 1695-2294
<http://revistas.um.es/analesps/>

© Copyright: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Murcia (España)

Revista científica de Psicología
Periodicidad cuatrimestral (un volumen anual con tres números en enero, mayo y octubre).
Sistema estandarizado de revisión científica externa de originales

anales de psicología se encuentra en los siguientes **repertorios de factor de impacto**:

- JCR (*Journal Citation Reports*):
Factor de impacto (jun 2011): **1.338**
Ranking: 47 de 120 (en *Psychology-Multidisciplinary*)
- SJR (*Scimago Journal Rank*, de Elsevier).
Factor de impacto 2011: 0.028
(<http://sc3.ugr.es/in-recs/i/Psicologia-2010.htm>)
- In-Recs (Granada, España):
Factor de impacto 2010 (publ. 2011): 1.068
Ranking: nº 2 en Psicología

Principales repertorios de índices/sumarios y bases de datos en que se encuentra indexada:

- SSCI (*Social Sciences Citation Index*), SCITexp (*Science Citation Index Expanded*), Web of Knowledge, Web of Science (todas de ISI Thomson Reuters)
- SCOPUS (de Elsevier)
- PsycInfo database, Psychological Abstracts y PsycLit (de A.P.A., American Psychological Ass., Washington, U.S.A.)
- Índice Español de Ciencias Sociales A: Psicología y Educación (CINDOC, CSIC, Madrid),
- PSICODOC (Col. Ofic. Psicólogos, España).
- Anuario de Psicología Clínica producida en lengua española (Madrid),
- Ulrich's International Periodicals Directory
- PIO (Periodical Index Online)
- En la web (open Access): Open Science Directory (EBSCO), DOAJ, SCIRUS, Psylime, PsychSpider, Google Scholar, Dialnet, e-revistas, Recolecta, RedAlyc

Principales índices de calidad editorial y sistemas de evaluación de revistas:

- ERIH (European Reference Index for the Humanities, de la European Science Foundation)
- Evaluación FECYT-RECYT (Madrid): Sello de excelencia, edición 2011
- Criterios Latindex
- Criterios CNEAI
- DICE (Difusión y Calidad Editorial de las Revistas Españolas de Humanidades y Ciencias Sociales y Jurídicas; CSIC, CINDOC, ANECA)
- RESH (Revistas Españolas de Ciencias Sociales y Humanas: Valoración integrada; IEDCYT-CSIC)
- MIAR (Matriu d'informació per a l'avaluació de Revistes. Base de datos con la que se obtiene el ICDS)

DIRECCIONES:

Envío y recepción de originales:

Director de "Anales de Psicología"
Facultad de Psicología,
Universidad de Murcia
Campus de Espinardo
Apto. 4021, 30080 Murcia (España).
Correo electrónico: analesps@um.es

Solicitud de canje con otras revistas:

Servicio de Intercambio Científico.
Universidad de Murcia
Biblioteca General (Campus de Espinardo)
Apto. 4021, 30080 Murcia (España).
Correo electrónico: mдем@um.es

Internet, dirección World Wide Web:<http://revistas.um.es/analesps/>

DATOS DEL ARTÍCULO:

Título: "Vitamin D during pregnancy and neurodevelopment of the child: systematic review".

Autores: Marcela Villalobos, Monica Tous, Josefa Canals, Victoria Arijia

CÓDIGO: 326411

Recibido: 03/04/2018

Asunto: ACEPTACIÓN DEL ARTÍCULO

Agustín Romero Medina
Director de **anales de psicología**
Facultad de Psicología, Universidad de Murcia
Apto. 4021, 30080 Murcia
Tlf.: 868 883483, Fax: 868 884115
E mail: analesps@um.es

Murcia, a 11 de julio de 2018

Estimado compañero:

Por la presente, te comunico que, con fecha de hoy, el artículo enviado a **anales de psicología** cuyos datos son los mencionados más arriba, **ha sido aceptado** para su publicación en esta revista. La separata del artículo la obtendrás en formato pdf en la página web de la revista (<http://revistas.um.es/analesps/>) en cuanto sea publicado en el número correspondiente.

Gracias por tu colaboración y espero que sigas contando con esta revista para publicar tus trabajos.

Recibe un cordial saludo,



Fdo.: Agustín Romero Medina

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

Vitamina D durante el embarazo y neurodesarrollo del niño: revisión sistemática.

Resumen

Antecedentes: El déficit de vitamina D durante el embarazo tiene un impacto negativo en la salud materno-infantil. **Objetivo:** Evaluar el efecto del estado de vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño. **Selección de estudios:** Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta enero del 2018. Se seleccionaron los estudios que relacionaban el estado de la vitamina D durante el embarazo con algún dominio del neurodesarrollo del niño (mental, motor, lenguaje, cociente intelectual y comportamiento). La calidad de los estudios incluidos se evaluó a través de la escala Newcastle-Ottawa. **Resultados:** De los 164 estudios encontrados en la búsqueda, once estudios cumplieron los criterios y fueron considerados diez de alta calidad metodológica y uno de moderada. La revisión sistemática mostró que niveles prenatales de vitamina D <50 nmol/L se asocian frecuentemente a un peor desarrollo mental, motor y del lenguaje de sus hijos en comparación con las madres con concentraciones ≥ 50 nmol/L. **Conclusión:** Aunque existe poca evidencia científica que corrobore la relación entre la deficiencia de vitamina D prenatal y su impacto en el neurodesarrollo de los hijos, los datos actuales sugieren un perjuicio sobre el desarrollo mental, motor y del lenguaje del niño.

Palabras clave: Embarazo; Vitamina D; Niños; Neurodesarrollo

Introducción

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que cerca de 1000 millones de personas en el mundo presentan deficiencia de vitamina D (Holick, 2017), afectando a un número considerable de mujeres durante el embarazo y la lactancia (Sánchez, 2010). Estudios previos indican que en Estados Unidos, hasta un 50 % de las mujeres embarazadas puede presentar deficiencia de vitamina D (Mulligan, Felton, Riek, & Bernal-Mizrachi, 2010) y en algunos países de Europa esta deficiencia oscila entre el 10 y el 30 % (Bodnar et al., 2007; Holick, 2017; Johnson, Wagner, & Hulsey, 2011).

La vitamina D juega un papel importante en la diferenciación celular, la respuesta inmune y en el crecimiento y desarrollo fetal (Boullion, Verstuyf, Branisteanu, Waer, & Mathieu, 1995). La deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) se ha relacionado con problemas en la gestante (preeclampsia y diabetes gestacional) y en el niño (bajo peso y menor circunferencia cefálica al nacer, pequeños para la edad gestacional, niños pre términos, etc.) (Amegah, Klevor, & Wagner, 2017; Wei, Qi, Luo, & Fraser, 2013). Asimismo, en estudios con modelos animales se han observado cambios en la morfología y fisiología del cerebro de las crías como consecuencia de la deficiencia de vitamina D durante la gestación (Eyles, Brown, Mackay-Sim, McGrath, & Feron, 2003).

Los resultados del estudio de cohortes prospectivo (INMA) realizado en 4 poblaciones de España (Sabadell, Valencia, Asturias y Guipúzcoa) indicaron que niveles de vitamina D <50 nmol/L en el embarazo se asocian con menores puntuaciones en el índice del

desarrollo mental y motor de los niños a los 14 meses (Morales et al., 2012). Asimismo, una investigación reciente realizada en Australia demostró que el 19,6 % de los niños, cuyas madres eran deficientes en vitamina D, presentaban un peor desarrollo del lenguaje a los 4 años de edad. Además, en este mismo estudio, se observó que niveles mayores de vitamina D en el cordón umbilical se asociaban con un incremento en el nivel de lenguaje del niño (Gould et al., 2017).

No obstante, la investigación realizada hasta la fecha sobre el efecto de la deficiencia de vitamina D durante la gestación es limitada y no existen suficientes evidencias científicas sobre el efecto que podría tener en el neurodesarrollo del niño. En este sentido, una revisión sistemática reciente ha evaluado el efecto de la deficiencia materna de vitamina D sobre la aparición de diferentes alteraciones psicológicas en la descendencia, incluyendo 9 artículos que valoraron estudios realizados en animales y 10 en humanos, entre los cuales había un extenso rango de grupos de edad (desde la lactancia hasta la edad adulta). Concretamente, los estudios realizados en humanos valoraron la relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo cognitivo, motor y trastornos psicológicos (hiperactividad, autismo y depresión) (Pet & Brouwer-Brolsma, 2016). La falta de homogeneidad de los estudios incluidos en esta revisión, con diferentes edades y enfoques diagnósticos, impidió a los autores extraer conclusiones concretas, aunque sugirieron una posible relación entre la deficiencia de vitamina D materna y los déficits en el lenguaje y la aparición de los trastornos del espectro autista.

Centrándonos en el efecto que la deficiencia de la vitamina D durante el

embarazo puede tener sobre el neurodesarrollo en la etapa infantil, nos planteamos el objetivo de realizar una revisión sistemática para evaluar el efecto del estado de vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño. Nuestra hipótesis es que la deficiencia de vitamina D materna podría tener un impacto negativo en el neurodesarrollo del niño.

Métodos

Estrategia de búsqueda

Los estudios seleccionados fueron identificados a través de una revisión sistemática de la literatura científica publicada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta enero del 2018. Nuestra estrategia de búsqueda fue siguiendo estas palabras claves: ("Vitamin D"[Mesh] OR "Ergocalciferols"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR "Calcifediol"[Mesh] OR "24, 25-Dihydroxyvitamin D 3"[Mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh]) AND ("pregnancy" OR "pregnant" OR gesta*) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "neonates" OR "birth outcomes" OR "Pregnancy Outcome"[Mesh]) AND ("neurodevelopment" OR "Neurobehavioral Manifestations" OR "Neurodevelopmental Disorders" OR "Cognition" OR "cognitive function" OR "neuropsychological development" OR "motor" OR "Behavior" OR "Infant Behavior" OR "Mental Disorders" OR "Psychomotor Performance" OR "motor

development" OR "mental development" OR "cognitive development" OR "infant development"). Además, se buscaron artículos manualmente a través de la bibliografía de otros estudios. No se incluyeron los comentarios, editoriales, tesis y las revisiones sistemáticas y meta análisis se utilizaron para citar algunos estudios. No se excluyeron los estudios por el idioma y la fecha de publicación.

Criterios de Inclusión y exclusión

Los artículos de la búsqueda se filtraron mediante el título y el resumen; las publicaciones repetidas fueron excluidas (Figura 1). Se exploraron estudios que relacionaban el estado materno de vitamina D con el neurodesarrollo del niño. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) concentraciones de vitamina D medidos en suero o plasma durante el embarazo o cordón umbilical en el parto; b) niños lactantes, preescolares y escolares. Como criterios de exclusión: a) mujeres embarazadas con enfermedades crónicas; b) mujeres adolescentes.

De cada estudio seleccionado se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, diseño del estudio, localización geográfica, punto de corte de la vitamina D, edad gestacional en el momento en que se tomó la muestra de sangre, método de laboratorio utilizado para medir las concentraciones de vitamina D y la edad, áreas y test de evaluación del neurodesarrollo.

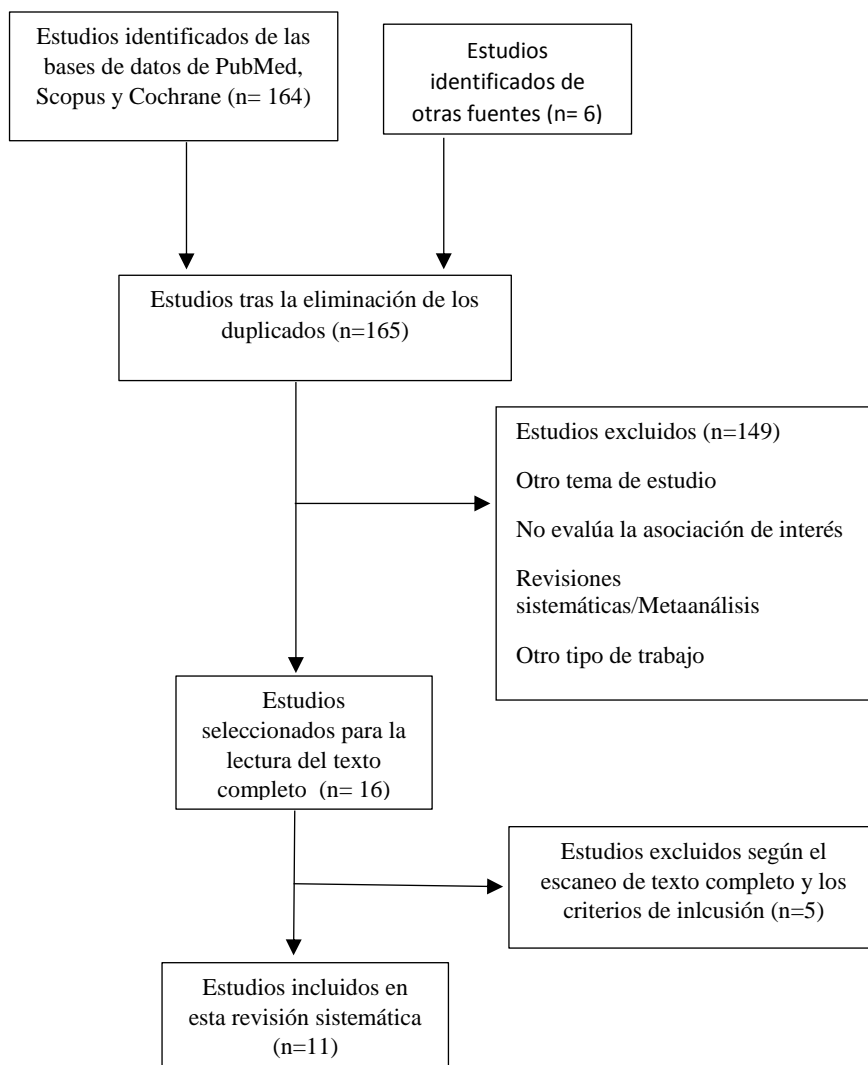


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos

Codificación de las variables e instrumentación

Con el objetivo de analizar la fiabilidad del proceso de selección de los estudios, dos de los autores realizaron la búsqueda de la literatura de forma independiente en las diferentes bases electrónicas y se

comprobó el grado de acuerdo.

La calidad de los estudios observacionales se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa, recomendado por la Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group. La puntuación se realiza en base a tres

criterios: selección (máximo 4 estrellas), comparabilidad (máximo 2 estrellas) y resultados (máximo 3 estrellas). Los estudios con una puntuación entre 7 y 9 fueron considerados de calidad metodológica alta, entre 4 y 6, moderada, y menor de 4, baja (Wells et al., 2014)

Resultados

Se identificaron 164 artículos de las bases de datos que cumplían los criterios de inclusión especificados y en esta revisión sistemática se incluyeron 11 artículos. Los artículos revisados fueron publicados entre el año 2008 y el 2017 y a pesar de que estos diferían en alguna característica en su metodología, los estudios seleccionados examinaron la relación entre la vitamina D materna y el neurodesarrollo en sus hijos.

La Tabla 1 presenta las características de los estudios seleccionados. En esta revisión se incluyeron ocho estudios realizados en países desarrollados: dos en Estados Unidos (Keim, Bodnar, & Klebanoff, 2014; Tylavsky et al., 2015), dos en Australia (Gould et al., 2017; Whitehouse et al., 2012), dos en Inglaterra (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008), uno en España (Morales et al., 2012) y uno en China (Zhu et al., 2015) y solo tres estudios fueron realizados en países en vías de desarrollo: Vietnam, India y Republica de Seychelles (Hanieh et al., 2014; Laird et al., 2017; Veena et al., 2017).

Se incluyeron diez estudios de cohorte observacional (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Laird et al., 2017; Morales et al., 2012; Tylavsky et al., 2015; Veena et al., 2017; Whitehouse et al., 2012; Zhu et al., 2015). Solo se encontró un estudio de procedencia de un ensayo clínico (Gould et al., 2017).

En ocho estudios el neurodesarrollo del niño fue evaluado durante la lactancia y la etapa preescolar (Darling et al., 2017; Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Morales et al., 2012; Tylavsky et al., 2015; Whitehouse et al., 2012; Zhu et al., 2015) y en siete estudios fue evaluado en la etapa escolar (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008; Gould et al., 2017; Keim et al., 2014; Laird et al., 2017; Veena et al., 2017; Whitehouse et al., 2012)

Seis estudios valoraron el desarrollo mental (Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Morales et al., 2012; Veena et al., 2017; Zhu et al., 2015), seis estudios el motor (Darling et al., 2017; Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Morales et al., 2012; Zhu et al., 2015), dos el desarrollo social-emocional (Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014), cinco el lenguaje (Darling et al., 2017; Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Tylavsky et al., 2015; Whitehouse et al., 2012) y cinco el cociente intelectual (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008; Keim et al., 2014; Laird et al., 2017; Veena et al., 2017).

Autor, año	País	Diseño	Muestra	Muestra, edad gestacional (semanas) y método de evaluación de los niveles de 25(OH)	Edad de evaluación	Áreas de evaluación del neurodesarrollo	Test de Neurodesarrollo	Conclusiones
Darling et al. 2017	Inglaterra	Cohorte	7065	Sangre materna, ≤ 22 semanas de gestación. HLPC	6- 42 meses y 7, 8, 9 años	Motor fino, Motor grueso Comportamiento Cociente Intelectual (CI) Lectura	ALSPAC test Strengths and Difficulties Questionnaire(SDQ) Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Neale analysis of reading ability (NARA)	El estado materno de la vitamina D en el embarazo está asociado con variables del neurodesarrollo.
Gale et al. 2008	Inglaterra	Cohorte	440	Sangre materna, 32.6 semanas de gestación RIA	9 años	Cociente intelectual Comportamiento	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)	La exposición a mayores concentraciones de 25 (OH)D (>75 nmol/L) no tiene una influencia sobre el crecimiento, función cognitiva, salud

								psicológica y sistema cardiovascular.
Gould et al. 2017	Australia	Cohorte de un Ensayo aleatorizado	337	Cordón umbilical, en el parto. LC-MS/MS	18 meses y 4 años	Mental Motor Social-emocional Lenguaje	Bayley scales (BSID III) Differential ability scales (DAS II) Clinical evaluation of language fundamentals preschool (CELF-P2)	Los niveles de vitamina D en el cordón umbilical fueron positivamente asociados con desarrollo del lenguaje a los 18 meses (p= 0,04) y a los 4 años (p= 0,03).
Hanieh et al. 2014	Vietnam	Cohorte	960	Sangre materna, 32 semanas de gestación. LC-MS/MS	6 meses	Mental Motor Social Emocional Lenguaje	Bayley scales (BSID III) traducido al vietnamita)	Concentraciones bajas de vitamina D durante el embarazo se asocian a dificultades en el lenguaje en el niño.
Keim et al. 2014	Estados Unidos	Cohorte	363	Sangre Materna, ≤ 26 semanas de gestación.	8 meses, 4 y 7 años	Mental Motor Cociente intelectual	Bayley scales (BSID I) Stanford-Binet Intelligence Wechsler	Asociación positiva entre el estado materno de la vitamina D y el CI,

				RIA				Intelligence Scale for Children (WISC)	rendimiento escolar entre los 4 y 7 años.
						Rendimiento escolar	Wide Range Achievement test (WRAT)	Range test	Asociación negativa con problemas de internalización a los 4 años.
						Comportamiento	Standardized behavioral symptom		
Laird et al. 2017	Seychelles	Cohorte	189	Sangre materna, en el parto. LC-MS/MS	5 años	Lenguaje	Preschool Language scale-revised edition (PLS-TL)	Alta	concentraciones de vitamina D no es un factor limitante para el crecimiento o neurodesarrollo en los primeros 5 años.
						Rendimiento escolar	Woodcock-Johnson scholastic achievement second edition		
						Comportamiento	Child Behavior Checklist (CBCL)		
						Cociente Intelectual	Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT)		
Morales et al. 2012	España	Cohorte	1820	Sangre materna, 13.5 semanas de gestación	14 meses	Mental Motor	Bayley scales (BSID II)	Mayores concentraciones de 25 (OH)D en el embarazo se asocia con una mejora en el desarrollo mental y psicomotor en los infantes.	
				HLPC					

Tylasky et al. 2015	Estados Unidos	Cohorte	1020	Sangre materna, segundo trimestre de gestación. EIA	24 meses	Lenguaje	Bayley scales (BSID III)	Mayores concentraciones de 25 (OH)D en el segundo trimestre está positivamente relacionado con el desarrollo del lenguaje receptivo a los 2 años.
Veena et al. 2017	India	Cohorte	468	Sangre materna, ND RIA	9-10 años	Funciones cognitivas	Kaufman Assesment Battery for children	El estado materno de la vitamina D no se relacionó con la función cognitiva en los niños.
Whitehouse et al. 2012	Australia	Cohorte	743	Sangre materna, 18 semanas de gestación. EIA and LC-MS/MS	2, 5, 8, 10, 14 y 17 años	Comportamiento Lenguaje	Child Behavior checklist (CBCL) Peabody picture vocabulary (PPVT-R)	La insuficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas caucásicas está asociada con dificultades en el lenguaje de sus hijos.
Zhu et al. 2015	China	Cohorte	363	Cordón Umbilical, en el parto.	16 a 18 meses	Mental Motor	Bayley scales para población China (BSID-CR)	Se encontró una asociación no lineal entre las concentraciones

RIA

neonatales de
vitamina D y el
desarrollo
neurocognitivo.

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; CLIA, chemiluminescence immunoassay; RIA, radioimmunoassay; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; HPLC, high performance liquid chromatography; EIA, enzyme immunoassay; ECLIA, electro-chemiluminesce immunoassay; ND, no disponible; ALSPAC (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children, 2007) ; BSID (Bayley, 1993); SDQ (Goodman, 1997); WISC (Wechsler, 1999); NARA (Neale, 1997); Stanford-Binet (Terman & Merrill, 1960); DAS (Colin, 1990); CELF (Wiig, Secord & Semel, 2004); PLS (Zimmerman, Steiner & Evett, 2011); Woodcock-Johnson Scholastic Achivement (Woodcock, McGrew & Mather, 2001) K-BIT (Kaufman & Kaufman, 2004); CBCL (Achenbach & Edelcrock1987; Achenbach, 1991); PPVT-R (Dunn & Dunn, 1981)

Evaluación de la calidad

De acuerdo con la puntuación obtenida en la escala Newcastle-Ottawa, diez de los estudios observacionales fueron

considerados de alta calidad metodológica, mientras que solo un estudio fue de calidad moderada (Tabla 2).

Tabla 2. Calidad metodológica de los estudios incluidos NewCastle-Ottawa.

Estudio	Selección	Comparabilidad	Resultado	Total
Darling et al., 2017	****	**	***	9
Gale et al., 2008	***		***	6
Gould et al., 2017	**	**	***	7
Hanieh et al., 2014	****	*	***	8
Keim et al., 2014	***	*	***	7
Laird et al., 2017	***	*	***	7
Morales et al., 2012	**	**	***	7
Tylavsky et al., 2015	****	*	***	8
Veena et al., 2017	***	**	***	8
Whitehouse et al., 2012	***	*	***	7
Zhu et al., 2015	***	*	***	7

Discusión

Esta revisión sistemática incluyó once estudios de cohorte (diez estudios de alta calidad metodológica y uno de moderada), que valoraban el impacto de los niveles de vitamina D en el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño. Los resultados de la revisión sistemática indican que niveles de vitamina D < 50 nmol/L durante el embarazo tienen un efecto/impacto negativo sobre el neurodesarrollo de los niños; siendo el desarrollo del lenguaje uno de los dominios que se vió más afectado.

La mayoría de los estudios incluidos (81 %) se han llevado a cabo en países desarrollados y un 88 % de los estudios evaluaron los efectos de los niveles de vitamina D materna sobre el neurodesarrollo en la lactancia y en la etapa preescolar.

Estado de la vitamina D en la gestación

La prevalencia de mujeres embarazadas con deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) en los estudios incluidos en la presente revisión puede oscilar entre el 19-49 % según las características de la población. En un estudio reciente realizado en población estadounidense, las mujeres embarazadas presentaron una concentración media de vitamina D por debajo de los límites considerados como suficientes (45 nmol/L) (Keim et al., 2014), mientras que en otro estudio cifran la prevalencia de déficit de vitamina D en el 42 % (Tylavsky et al., 2015). En dos estudios realizados en el Reino Unido encontraron similares prevalencias de déficit de vitamina D en embarazadas, uno con un 41 % (Darling et al., 2017) y otro con un 47 % (Gale et al., 2008). Sin embargo, en España este déficit fue bastante menor, del 19 % (Morales et al., 2012). En el continente australiano, estas prevalencias se sitúan

en el 42 % (Gould et al., 2017) y el 25 % (Whitehouse et al., 2012). En Asia, se observan las mayores prevalencias de insuficiencia entre 60 y el 62 % (Hanieh et al., 2014; Veena et al., 2017). En concreto, cabe destacar la alta prevalencia de niños con deficiencia de vitamina D (78 %) en China (Zhu et al., 2015), cuyos valores se correlacionan con las concentraciones maternas (Maghbooli et al., 2007; Markestad, Aksnes, Ulstein, & Aarskog, 1984). La moderada exposición al sol es la principal fuente de vitamina D para los seres humanos (Rodríguez-Dehli et al., 2015). La estación del año, la latitud, el clima, el uso de protector solar, el color de la piel y la ropa tienen una influencia en la cantidad de rayos ultravioleta que penetran en la piel y, por lo tanto, en la síntesis de vitamina D (Holick, 2004). Por otro lado, el consumo alimentario de vitamina D también interviene en los niveles de vitamina D, sin embargo, existen muy pocos alimentos con este nutriente. La ubicación geográfica, la época de extracción de sangre, el color de piel y la baja ingesta de alimentos con vitamina D podrían ser los factores más relacionados con las altas prevalencias de déficit de vitamina D encontradas en los estudios.

Actualmente, no existe un consenso sobre los niveles adecuados o inadecuados de la vitamina D en la población general y menos durante el embarazo y la etapa infantil. En 2010, el Instituto de Medicina de Estados Unidos, definió la deficiencia de vitamina D en niveles de la 25 (OH)D <30 nmol/L (12 ng/mL), insuficiencia entre 30 y 50 nmol/L (12 a 20 ng/mL) y niveles suficientes ≥ 50 nmol/L (≥ 20 ng/mL) (Institute of Medicine, 2010). Por otro lado, la Sociedad Americana de Endocrinología definió como deficiencia niveles de la 25 (OH)D <50nmol/L (20

ng/mL), insuficiencia entre 52,5 y 72,5 nmol/L (21-29 ng/mL) y niveles óptimos o adecuados >75 nmol/L (>30 ng/mL) (Holick et al., 2011). Independientemente de los puntos de corte propuestos, se ha observado que los niveles de vitamina D <50 nmol/L durante el embarazo se asocian con un incremento en el riesgo de preclamsia (Wei et al., 2013), diabetes gestacional (Wei et al., 2013), niños pequeños para la edad gestacional (Santamaria et al., 2018; Wei et al., 2013) y niños prematuros (Qin, Lu, Yang, Xu, & Luo, 2016; Wei et al., 2013); mientras que los niveles de 25 (OH)D <30 nmol/L se asocian con bajo peso al nacer (Santamaria et al., 2018).

En esta revisión sistemática no todos los estudios definen la deficiencia de vitamina D en el mismo punto de corte. Se observó que en los estudios realizados en España (Morales et al., 2012), Estados Unidos (Keim et al., 2014; Tylavsky et al., 2015), Reino Unido (Darling et al., 2017), Australia (Gould et al., 2017), China (Zhu et al., 2015) e India (Veena et al., 2017) definen la deficiencia de vitamina como la Sociedad Americana de Endocrinología (<50 nmol/L); mientras que estudios en Vietnam (Hanieh et al., 2014), Republica de Seychelles (Laird et al., 2017) y además de otros estudios realizados en Reino Unido (Gale et al., 2008) y Australia (Whitehouse et al., 2012) utilizan el punto de corte de deficiencia de vitamina D propuesto por el Instituto de Medicina. En algunos de los estudios se utilizaron los dos puntos de corte (<30 o <50 nmol/L) y se pueden observar, en ambos casos, un impacto negativo en el neurodesarrollo del niño.

Asociación del estado de vitamina D y el desarrollo cognitivo y motor

A la edad de 6 meses, Hanieh et al. (2014) no encontraron una asociación entre los niveles de vitamina D y el dominio mental, motor y social-emocional, aunque en esta investigación se observaron puntuaciones disminuidas en el lenguaje. Con el mismo test de evaluación, tampoco Keim et al. (2014) encontraron relación entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y el neurodesarrollo a los 8 meses.

Los estudios observacionales incluidos en esta revisión sugieren que tener niveles de 25 (OH) D <50 nmol/L en el embarazo comporta un efecto negativo en el desarrollo mental y motor de sus niños entre los 14 y 30 meses. En concreto, en un estudio de cohorte prospectivo realizado en 4 poblaciones de España (Sabadell, Valencia, Asturias, y Guipúzcoa) se observó que los hijos de mujeres con niveles de vitamina D <50 nmol/L tuvieron desventaja en la puntuación de los índices de desarrollo mental y motor, en comparación con las mujeres con niveles >75 nmol/L a los 14 meses (Morales et al., 2012). En el estudio llevado a cabo en China se encontró que los niños a los 18 meses con niveles de vitamina D del cordón umbilical <21 nmol/L presentaban una reducción de 7.06 puntos en el dominio mental y 8.04 en el motor en comparación con los que tenían niveles >40 nmol/L (Zhu et al., 2015). Ambos estudios, como los dos anteriores, valoraron el neurodesarrollo a través del test BSID II. En el Reino Unido, Darling et al. (2017) encontraron que niveles deficientes de vitamina D (<50 nmol/L) aumentan el riesgo de presentar dificultades en el desarrollo motor grueso a los 18 y 30 meses y en el desarrollo motor fino a los 30 meses; a

diferencia de las investigaciones anteriores este estudio evaluó el desarrollo motor a través de los cuestionarios para preescolares ALSPAC.

El desarrollo cognitivo se evaluó a través de cociente intelectual. En el Reino Unido, Gale et al. (2008) fueron los primeros en evaluar la asociación entre los niveles maternos de vitamina D y el cociente intelectual del niño. Este estudio no encontró asociación entre los niveles de vitamina D en el embarazo y el cociente intelectual. Cabe destacar, que en este estudio la cohorte fue pequeña (178 madres e hijos) y los resultados no se ajustaron por variables confusoras. En un estudio reciente del mismo país y con una cohorte de 7065 madres e hijos, se encontró una asociación significativa entre los niveles de vitamina D durante la gestación <50 nmol/L y la inteligencia verbal evaluada a los 8 años (OR 1.19 95% CI 1,02 a 1.39, $p=0,03$). Asimismo, en Estados Unidos se encontró una asociación positiva entre los niveles maternos de vitamina D y el cociente intelectual, lectura y deletreo a la edad de 4 y 7 años; y el rendimiento aritmético a los 7 años (Keim et al., 2014). No obstante, en este mismo rango de edad, un estudio realizado en la India y otro desarrollado en la República de Seychelles no encontraron asociación (Laird et al., 2017; Veena et al., 2017). En el estudio de la India, aunque utilizaron una batería más amplia de test neuropsicológicos no encontraron asociaciones. En el estudio de la República de Seychelles, la falta de asociación podría deberse a que la mayoría de las mujeres presentaron niveles suficientes de vitamina D.

Actualmente se desconocen los mecanismos biológicos en los que una deficiencia de vitamina D puede afectar

el desarrollo del cerebro. Sin embargo, la vitamina D regula el 3 % de los genes del ser humano que se conocen hasta el momento (Mizwicki & Norman, 2009), por lo que, niveles deficientes de vitamina D podrían afectar el proceso de expresión de genes que codifican proteínas que controlarían la función motora y cognitiva. En una reciente revisión sistemática de modelos animales, se ha observado que la expresión genética (de genes que codifican para proteínas involucradas en la plasticidad sináptica) se ve afectada en crías de madres expuestas a una deficiencia de vitamina D (Pet & Brouwer-Brolsma, 2016). Además, una alteración en la 1,25 dihidroxivitamina D_3 puede intervenir en el desarrollo motor a través de la vía dopaminérgica. Modelos experimentales en ratas sugieren que la vitamina D juega un papel importante en los sistemas dopaminérgicos (Pet & Brouwer-Brolsma, 2016).

Por otra parte, el desarrollo motor y el desarrollo de las funciones ejecutivas (partes frontales del cerebro) están relacionados con el proceso de mielinización (Rosselli, 1997; Rosselli 2003). La vitamina D, como esteroide neuroactivo, juega un papel esencial en la mielinización, importante para la conectividad del cerebro (Wang et al., 2016). El proceso de mielinización comienza tres meses después de la concepción, sin embargo, al nacer pocas zonas del cerebro se encuentran mielinizadas. Una deficiencia de vitamina D durante el embarazo probablemente podría interferir al inicio de este proceso y dificultar la maduración en edades posteriores. Cabe señalar, que es un proceso complejo y que la deficiencia de otros nutrientes durante el embarazo también podría influir.

Solo dos estudios encuentran una relación entre las concentraciones de vitamina D y el desarrollo del cociente intelectual. Una posible explicación podría ser la procedencia de los estudios incluidos en la presente revisión. Los estudios que no muestran relación se han llevado a cabo en países en vías de desarrollo, donde las deficiencias de micronutrientes rara vez se producen de forma aislada. En la mayoría de las poblaciones desnutridas, es probable que también estén presentes varias deficiencias de nutrientes (hierro, folato, cobre, zinc, vitamina A, B12, etc.) que afectan el desarrollo del cerebro, y por lo tanto es difícil determinar qué nutriente es responsable de los efectos particulares estudiados. Otro posible mecanismo que se ha estimado que puede influir en el retraso de ciertas capacidades cognitivas es el retraso en el crecimiento intrauterino, por ejemplo, una circunferencia cefálica menor al nacer. En diversos estudios se ha observado que niños de madres con niveles deficientes de vitamina D (<30 nmol/L) presentan menor circunferencia cefálica en comparación con niños de madres con niveles superiores (Eckhardt et al. 2015; Morley et al. 2012; Song et al. 2011).

Asociación del estado de vitamina D y el desarrollo del lenguaje

El estudio de Hanieh et al. (2014) encontró ya en el inicio del desarrollo del lenguaje (lactantes de 6 meses) una menor puntuación en la escala del lenguaje (BSID III) en los niños cuyas madres presentaban niveles de vitamina D <37.5 nmol/L. En Estados Unidos, Tylasky et al. (2015) evaluaron el desarrollo del lenguaje a los 2 años (BSID II) y observaron que los hijos de madres con niveles de vitamina D <50

nmol/L tenían puntuaciones menores tanto en el lenguaje receptivo como en el expresivo, en comparación con las que tenían niveles >75 nmol/L. En el estudio realizado en Australia en el 2012, se observó que los hijos de mujeres con niveles de vitamina D <37 nmol/L presentaban hasta el doble de riesgo de ser categorizados en la categoría de severas dificultades del lenguaje, en comparación con los hijos de mujeres con niveles >75 nmol/L (OR 2.04 95% CI 1.14 a 3.68); aunque después del ajuste por las variables confusoras, el incremento del riesgo fue similar en ambos grupos (OR 1.92 95% CI 1.01 a 3.62) (Whitehouse et al., 2012). Un estudio reciente en ese país, observó que un incremento de 10 nmol/L en los niveles de vitamina D en el cordón umbilical se asocia con un aumento de 0.6 puntos en la escala del lenguaje a los 18 meses, valorado por el BSID III y un incremento de 0.67 puntos a los 4 años evaluado por el CELF-P2 (Gould et al., 2017).

En resumen, son varios los estudios que parecen observar un impacto negativo en el desarrollo del lenguaje en los niños cuyas madres presentan niveles bajos de vitamina D. El desarrollo del lenguaje dependerá de las relaciones afectivas e intelectuales del niño, de los procesos de aprendizaje y de la maduración de la estructura anátomo-funcional. Una exposición deficiente de vitamina D en el útero podría afectar el desarrollo de las estructuras perisilvianas responsables del lenguaje (Binder et al., 1997). Estas se ven afectadas en niños con dificultades del desarrollo del lenguaje (Webster et al. 2004; Whitehouse et al. 2008). En modelos animales, se ha observado que una deficiencia de vitamina D durante la gestación puede afectar la morfología y fisiología del cerebro (Pet & Brouwer-Brolsma, 2016). Además, en un estudio

en ratones se observó una reducción del volumen del ventrículo lateral del cerebro y la expresión de los genes implicados en la supervivencia neuronal como, el factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf), el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (Tgf- $\beta 1$) y la proteína Foxp2 (Forkhead box protein P2). Esta última se relaciona con la formación de regiones del cerebro asociadas con el lenguaje y el habla. Las personas que tienen una única copia funcional del factor de transcripción codificado por este gen presentan diferentes dificultades en el lenguaje (aprendizaje y control de movimientos del habla) (Gaceta Médica, 2014).

Por otro lado, se conoce que las estructuras perisilvianas incluyendo el plano temporal, la porción triangular y el giro frontal inferior del cerebro se desarrollan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (Quarello, Stirnemann, Ville, & Guibaud, 2008). Sin embargo, no todos los estudios que evalúan el lenguaje miden la vitamina D durante este periodo. Dos estudios miden la vitamina D durante el segundo trimestre (Tylavsky et al., 2015; Whitehouse et al., 2012), un estudio durante el tercer trimestre (Hanieh et al., 2014) y un estudio durante el parto a través del cordón umbilical (Gould et al., 2017). Podría ser que los estudios que miden la vitamina D durante el tercer trimestre o al final del embarazo no reflejen los niveles de vitamina D en las etapas tempranas del embarazo.

Asociación del estado de vitamina D y el comportamiento

En los estudios donde se valoró el comportamiento y su relación con los niveles de vitamina D durante la gestación no se encontró que existiera asociación. En Estados Unidos, Keim et

al., 2014 hallaron que los niños de madres con el nivel más alto de vitamina D tienen un menor riesgo de problemas de internalización a los 4 años. Aunque, no se han observado resultados consistentes sobre la relación de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el comportamiento; se ha visto que bajos niveles de vitamina D pueden afectar la producción de serotonina. Se conoce que la vitamina D activa la transcripción del gen que sintetiza la serotonina en el cerebro (triptófano hidroxilasa 2) y afecta a la producción de serotonina en los tejidos periféricos (Patrick & Ames, 2014). Sin embargo, es difícil determinar si una deficiencia durante la gestación puede afectar el comportamiento o el riesgo de psicopatología durante etapas tempranas, debido a la multiplicidad de factores que explican el comportamiento del niño (factores genéticos, entorno prenatal, entorno familiar, social u otros factores individuales y ambientales).

Fuerza y limitaciones

Se realizó una amplia estrategia de búsqueda de estudios sobre la relación del estado de la vitamina D en el embarazo con el neurodesarrollo en niño. No se hizo restricciones en cuanto al año de publicación durante el proceso de inclusión de los estudios, por lo que nuestra revisión sistemática recopila toda la información publicada hasta la fecha sobre el tema de estudio. Para controlar el riesgo de sesgo y que los resultados fueran fiables se evaluó la calidad metodológica de cada estudio. Sin embargo, las diferentes metodologías utilizadas en este tipo de estudio, como el método de laboratorio para cuantificar la vitamina D, los diferentes puntos de corte de la vitamina D, el trimestre de embarazo y la época del año en que se hizo la extracción de sangre materna, las

diferentes edades en que se realizaron las evaluaciones psicológicas y las distintas baterías de test neuropsicológicos pueden influir en la obtención de resultados consistentes y convertirse en una limitación en este tipo de estudios.

Como bien se sabe, las concentraciones de vitamina D son menores en primavera y en invierno y además la extracción de sangre en un trimestre específico no refleja el estado de la vitamina D durante todo el embarazo. Asimismo, en los diferentes estudios de esta revisión se ha evaluado algún dominio del neurodesarrollo en diferentes etapas (lactancia, preescolar y escolar) hecho que dificulta la interpretación de los resultados. Se sugiere la realización de estudios que controlen los factores citados para obtener una visión más clara sobre el impacto de la deficiencia materna de vitamina D en el neurodesarrollo del niño.

Conclusiones

Aunque la investigación del efecto del estado de la vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo aún es limitada, los resultados de esta revisión sugieren que los niveles bajos de vitamina D tienen un impacto negativo en el neurodesarrollo durante la etapa de la lactancia, preescolar y escolar, principalmente en el desarrollo del lenguaje. Los niños de madres con concentraciones superiores de vitamina D tienen mejores puntuaciones en los diferentes test del neurodesarrollo. Estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que se basa en la evidencia de estudios observacionales con posibles factores de confusión. Se sugieren recomendaciones para futuras investigaciones (estudios de ensayo) para comprender como el déficit materno de vitamina D puede afectar el desarrollo del cerebro en el niño y sobre el punto de corte ideal de vitamina D durante en el embarazo para evitar un efecto negativo en el desarrollo del cerebro.

Bibliografía

- Amegah, A. K., Klevor, M. K., & Wagner, C. L. (2017). Maternal Vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE*, 12(3), 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0173605. eCollection 2017.
- Binder, J., Frost, J., Hammeke, T., Cox, R., Rao, S., & Prieto, S. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 17(1), 353–362.
- Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., & Roberts, J. M. (2007). Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(9), 3517–3522. doi: 10.1210/jc.2007-0718
- Bouillon, R., Verstuyf, A., Branisteanu, D., Waer, M., & Mathieu, C. (1995). Immune modulation by vitamin D analogs in the prevention of autoimmune disease. *Verhandelingen - Koninklijke Academie Voor Geneeskunde Van Belgie*, 57, 371–385.
- *Darling, A. L., Rayman, M. P., Steer, C. D., Golding, J., Lanham-New, S. A., & Bath, S. C. (2017). Association between maternal Vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *British Journal of Nutrition*, 117(12), 1682–1692. doi: 10.1017/S0007114517001398
- Eyles, D., Brown, J., Mackay-Sim, A., McGrath, J., & Feron, F. (2003). Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*, 118(3), 641–653. doi:10.1016/S0306-4522(03)00040-X
- Gaceta Médica. (2014). El gen Foxp2 continúa acercando al ser humano hacia el origen del lenguaje. Retrieved March 1, 2018, from <https://revistageneticamedica.com/2014/09/21/el-gen-foxp2-continua-acercando-al-ser-humano-hacia-el-origen-del-lenguaje/>
- *Gale, C. R., Robinson, S. M., Harvey, N. C., Javaid, M. K., Jiang, B., Martyn, C. N., ... Cooper, C. (2008). Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(1), 68–77. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602680
- *Gould, J. F., Anderson, A. J., Yelland, L. N., Smithers, L. G., Skeaff, C. M., Zhou, S. J., ... Makrides, M. (2017). Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 53(1), 75–83. doi: 10.1111/jpc.13308
- *Hanieh, S., Ha, T. T., Simpson, J. A., Thuy, T. T., Khuong, N. C., Thoang, D. D., ... Biggs, B. A. (2014). Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: A prospective cohort study. *PLoS ONE*, 9(6), e99005. doi: 10.1371/journal.pone.0099005
- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular. *American Journal of Clinical Nutrition*, (80), 1678S–1688S.
- Holick, M. F. (2017). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357, 266–281.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M.

(2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. (2010). Washington, DC: National Academy Press.

Johnson, D., Wagner, G., & Hulsey, T. (2011). Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *American Journal of Perinatology*, 28, 7–12.

*Keim, S. A., Bodnar, L. M., & Klebanoff, M. A. (2014). Maternal and cord blood 25(OH)-vitamin D concentrations in relation to child development and behaviour. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 28(5), 434–444. doi: 10.1111/ppe.12135

*Laird, E., Thurston, S. W., van Wijngaarden, E., Shamlaye, C. F., Myers, G. J., Davidson, P. W., ... Strain, J. J. (2017). Maternal vitamin D status and the relationship with neonatal anthropometric and childhood neurodevelopmental outcomes: Results from the Seychelles child development nutrition study. *Nutrients*, 9(11). doi:10.3390/nu9111235

Maghbooli, Z., Hossein-Nezhad, A., Shafaei, A., Karimi, F., Madani, F., & Larijani, B. (2007). Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth*, 7, 1. doi: 10.1186/1471-2393-7-1

Markestad, T., Aksnes, L., Ulstein, M., & Aarskog, D. (1984). 25-Hydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in

human pregnancy. *American Journal Clinical of Nutrition*, 40, 1057–1063.

Mizwicki, M., & Norman, A. (2009). The vitamin D sterol-vitamin d receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signal*, 2.

*Morales, E., Guxens, M., Llop, S., Rodriguez-Bernal, C. L., Tardon, A., Riano, I., ... Sunyer, J. (2012). Circulating 25-Hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics*, 130(4), e913–e920. doi:10.1542/peds.2011-3289

Mulligan, M., Felton, S., Riek, A. E., & Bernal-Mizrachi, C. (2010). Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(5), 429.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2009.09.002.Implications

Patrick, R.P., & Ames, B.N. (2014). Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 28(6):2398-413. doi: 10.1096/fj.13-246546

Pet, M. A., & Brouwer-Brolsma, E. M. (2016). The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a Systematic Review. *Advanced in Nutrition*, 7:665–78. doi: 10.3945/an.115.010330.To

Qin, L., Lu, F., Yang, S., Xu, H., & Luo, B. (2016). Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, 8(5). doi: 10.3390/nu8050301

Quarello, E., Stirnemann, J., Ville, Y., & Guibaud, L. (2008). Assessment of fetal

Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, (32), 44–49.

Rodríguez-Dehli, A., Riaño Galan, I., Fernández-Somoano, A., Naverrete-Muñoz, E., Espada, M., Vioque, J., & Tardón, A. (2015). Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutrición Hospitalaria*, 31(4), 1633–1640. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8448

Roselli, M., Ardila, A., Lopera, F., & Pineda, D. (1997). Neuropsicología Infantil. Medellín: Prensa Creativa.

Roselli, M. (2003). Maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*, 1(1), 125-144. Recuperado el 11 de Julio del 2018, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692715X2003001010005

Sánchez, A. (2010). Vitamina D: Actualización. *Revista Médica de Rosario*, 76(2), 70–87.

Santamaria, C., Bi, W. G., Leduc, L., Tabatabaei, N., Jantchou, P., Luo, Z.-C., ... Wei, S. Q. (2018). Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 25(12), 1–10. doi: 10.1017/S0007114517003646

*Tylavsky, F. A., Kocak, M., Murphy, L. E., Graff, J. C., Palmer, F. B., Völgyi, E., ... Ferry, R. J. (2015). Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: A 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients*, 7(12), 9918–9930. doi: 10.3390/nu7125499

*Veena, S. R., Krishnaveni, G. V., Srinivasan, K., Thajna, K. P., Hegde, B. G., Gale, C. R., & Fall, C. H. D. (2017). Association between maternal vitamin D status during pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26(3), 438–449. doi: 10.6133/apjcn.032016.07

Wang, T., Shan, L., Du, L., Feng, J., Xu, Staal, W., & Jia, F. (2016). Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Child Adolescent Psychiatry*, 25(4):341-50. doi: 10.1007/s00787-015-0786-1

Wei, S., Qi, H., Luo, Z., & Fraser, W. D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(9), 889–899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849

Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. Recuperado de: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

*Whitehouse, A. J. O., Holt, B. J., Serralha, M., Holt, P. G., Kusel, M. M. H., & Hart, P. H. (2012). Maternal Serum Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Neurocognitive Development. *Pediatrics*, 129(3), 485–493. doi:10.1542/peds.2011-2644

*Zhu, P., Tong, S., Hao, J., Tao, R., Huang, K., Hu, W., ... Tao, F. (2015). Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *The Journal of Nutrition*, 145, 1232–38. doi:10.3945/jn.114.208801.the

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

DISCUSIÓN

Esta tesis la conforman un estudio comunitario con datos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. A través de estos trabajos se determinó la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas de nuestro entorno y sus factores de riesgo durante el primer trimestre del embarazo. Además, se evaluó el efecto de los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre el niño.

En el estudio comunitario se encontró una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el primer trimestre de embarazo. Los factores asociados a la hipovitaminosis D encontrada en las mujeres embarazadas de nuestro entorno fueron: la etnia árabe o de piel morena, un exceso de peso, nivel socioeconómico bajo, la extracción de la muestra de sangre en los meses de invierno y primavera, un menor consumo de leche y menor realización de actividad física. Por otro lado, en este estudio no se encontró asociación significativa entre los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre los parámetros antropométricos del bebé y la frecuencia de los partos pretérminos. Sin embargo, se observó una asociación significativa entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y el neurodesarrollo del niño a los 40 días.

Asimismo, en el metaanálisis se encontró asociación significativa entre los niveles deficientes de vitamina D en el embarazo y los parámetros antropométricos del niño. Este trabajo encontramos evidencia científica sobre el efecto de los niveles de vitamina D durante el embarazo en el neurodesarrollo del niño en diferentes edades.

Aspectos generales

La población del estudio comunitario forma parte de un estudio más extenso que valora el estado de salud de las mujeres embarazadas desde varios entornos (nutricional, psicológico, medioambiental) y su relación con el desarrollo físico y neuroconductual de sus bebés. Este estudio cuenta con un diseño metodológico estricto y fue aprobado por el comité de ética del Institut d'Investigació en Atenció

Primaria (IDIAP) y por el Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV); Además, está registrado en las principales bases de datos de ensayos clínicos EU Clinical Trial Register EUCTR-2012-005480-28 y ClinicalTrials.gov NCT03196882.

Nuestro estudio comunitario de diseño longitudinal fue realizado en 12 centros de Asistencia a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) de la comarca de Tarragona, del Instituto Catalán de la Salud.

La recolección de la información y el seguimiento fue realizada por un equipo multidisciplinario. Además, durante este proceso se utilizaron cuestionarios validados en nuestra población y aplicados por personal estandarizado con la finalidad de disminuir la variabilidad de la información.

La extracción de sangre fue realizada por las enfermeras de cada centro a través de las técnicas de laboratorio estandarizadas. Mientras que, la determinación de los niveles de la 25 (OH) D se realizó a través del método bioquímico de inmunoensayo. Si bien, este método no es el “*gold estándar*” para la determinación bioquímica de este parámetro; es un método confiable y utilizado con frecuencia en otros estudios sobre el tema (Laffelaar y cols., 2010; Viljakainen y cols., 2010; Reichetzeder y cols., 2014; Song y cols., 2012).

A través de análisis bivariantes se determinó la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en esta población. Se realizaron análisis multivariantes para la determinar los factores riesgo involucrados en la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el primer trimestre del embarazo y el efecto en el niño, dichos análisis incluyeron varias características sociodemográficas y maternas asociadas con la vitamina D; así como factores relacionados con el niño ya descritos en estudios anteriores (Rodríguez y cols., 2016; Rodríguez y cols., 2015; Bladurni y cols., 2018).

Por otro lado, la revisión sistemática y metaanálisis fue registrada en la base de datos internacional PROSPERO. Este trabajo fue realizado siguiendo los lineamientos MOOSE (Stroup y cols., 2000) y puntos incluidos en el PRISMA (Moher y cols., 2009). Los lineamientos metodológicos incluidos en las propuestas

antes mencionadas fueron seguidos con la finalidad de realizar una revisión sistemática y metaanálisis de alta calidad científica.

La búsqueda de la literatura científica se realizó en las principales bases de datos (PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane Library). Para aportar evidencia científica de calidad, a cada estudio incluido se le evaluó siguiendo los lineamientos para estudios observacionales STROBE (Von Elm y cols., 2008) y el Newcastle Ottawa (en caso de la revisión sistemática) (Wells y cols, 2014).

El análisis estadístico se realizó con el programa Review Manager, elaborado por la *Cochrane database*, específicamente para la realización de los análisis estadísticos en metaanálisis y que también ha sido utilizado ampliamente revisiones sistemáticas y metaanálisis anteriores sobre del tema (Santamaría y cols., 2017; Wei y cols., 2013; Thorne-Lyman y Fawzi, 2013). Además, se realizaron todas las pruebas estadísticas sugeridas por la literatura para explicar la presencia de heterogeneidad en nuestros resultados.

1. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el primer trimestre del embarazo

En nuestro estudio encontramos una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas en el primer trimestre que corresponde al 50,2% y el 30,3%, respectivamente. Estos porcentajes son altos en comparación a otros países de Europa (Suecia, Noruega, Holanda) y en algunos estudios realizados en España (Madrid, Valencia, Sabadell, Asturias).

Las prevalencias más bajas se sitúan en los países del norte de Europa (1 al 26%), donde existe una menor exposición a los rayos UVB por la ubicación, (Hauta-Alus y cols., 2017; Bärebring y cols., 2016 Kiely y cols., 2016; Haggarty y cols., 2013; Bjorn y cols., 2103; Vinkhuyzen y cols., 2015) en comparación a las presentadas en centro y sur (10 al 78,1%) (Dovnik y cols., 2015; Gellert y cols., 2018; Wertz y cols., 2013; Courbebaisse y cols., 2018; Pérez-López y cols., 2011; Pérez-Ferre y cols., 2012; Rodríguez y cols., 2016; Bladurni y cols., 2018). Incluso en nuestro país se puede observar diferencias, las prevalencias varían del 16 al 64,4% (Pérez-

López y cols., 2011; Pérez Ferre y cols., 2012; Rodríguez cols., 2016; Bladurni y cols., 2018). Probablemente, las políticas implementadas en los países del norte de Europa han producido un fuerte impacto en la población general disminuyendo la prevalencia de deficiencia de vitamina D, un ejemplo en población de mujeres embarazadas finlandesas donde tenía una prevalencia entre el 60 y 70 % y actualmente es del 1% (Hauta-Alus y cols., 2017). De hecho, en estudios realizados en estos países se reporta que al menos el 40 % de las mujeres embarazadas tiene un consumo de suplementos de vitamina D; Mientras que, en nuestro estudio solo se reporta un consumo de los suplementos comúnmente recomendados durante el embarazo (suplementos de yodo, ácido fólico o vitamina B₁₂). Aunque en un estudio realizado en España que incluye 3 áreas diferentes (Valencia, Sabadell y Guipúzcoa de 39°N, 41°N y 42°N de latitudes, respectivamente), la prevalencia global de insuficiencia de vitamina D se encontró que era del 18,0%, en particular, la prevalencia en la cohorte de Sabadell (40,9%), un área cercana a nuestra población fue muy similar a lo observado en nuestro estudio (Rodríguez y cols., 2016). En un estudio reciente realizado en España, (Guipúzcoa; 39°N de latitud), la prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue de hecho más alta que en nuestro estudio (64,4%). Cabe destacar que solo el 5,8% de Las mujeres embarazadas tomaban suplementos de vitamina D y la latitud era considerablemente más baja que la nuestra (Blarduni y cols., 2018). Además, los estudios epidemiológicos anteriores en nuestro país también muestran una alta Prevalencia de hipovitaminosis (32,6% de deficiencia y 86,3% de insuficiencia) en la población general (Mateo-Pascual y cols., 2014; González-Padilla y cols., 2011; Calatayud y cols., 2009) y esto se ha relacionado con una baja exposición al sol y con una baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D.

2. Factores asociados a la hipovitaminosis D en el primer trimestre del embarazo.

En este estudio se encontró que los factores que aumentan el riesgo de presentar deficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas de nuestro entorno son la etnia árabe o de piel morena, un exceso de peso, nivel socioeconómico bajo, la

extracción de la muestra de sangre en los meses de invierno y primavera, un menor consumo de leche y menor realización de actividad física.

Encontramos que la etnia es un factor que influye en la hipovitaminosis D en las mujeres embarazadas de nuestro entorno. En el presente estudio se observó una fuerte asociación entre la etnia (origen árabe o de piel morena) y la deficiencia de vitamina D (Origen árabe: β -0,722; EE 0,076, $p < 0,001$ y piel oscura: β -0,193; EE 0,073, $p = 0,008$); Además, de una alta probabilidad de deficiencia de vitamina D (β 38; 95% CI 8,5 a 169,4, $p < 0,001$) en las mujeres del grupo árabe. En un reciente estudio epidemiológico multicéntrico cuyo objetivo era investigar la asociación entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y el efecto en los parámetros antropométricos del niño, se reportó una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles de vitamina D < 50 nmol/L) en las mujeres de Oriente medio (36 %) en comparación con las mujeres de origen europeo (1-17 %) (Eggemoen y cols., 2017). En España, se observó un resultado similar, en un reciente estudio realizado en la población de Guipúzcoa, las mujeres de origen no europeo presentaron un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D (OR: 13,09) en comparación con las mujeres de otros grupos étnicos (Bladurni y cols., 2018). Ante este hecho, puede haber dos posibles explicaciones, la pigmentación de la piel y el uso excesivo de ropa. De acuerdo con la literatura, se conoce que la melanina puede interferir en la síntesis cutánea de la vitamina D. Mientras que, la ropa excesiva impide el paso de los rayos UVB a la superficie cutánea. Para apoyar esta última hipótesis, un estudio epidemiológico en Turquía, donde la mayor parte de la población es musulmana reportó una asociación significativa entre el exceso de prendas de vestir y la deficiencia de vitamina D (Cuhacı-Cakır y cols., 2014). Debemos de destacar que en esta población de origen árabe, en nuestro estudio encontramos que fueron las que presentaron un mayor exceso de peso (54,1 % frente a 33,6 %) en comparación con las mujeres blancas, creemos que se debe a un menor tiempo de dedicar menos tiempo a caminar por la calle (251,3 METS entre las mujeres de origen árabe vs 357,1 METS entre las mujeres blancas) y a una menor ingesta de leche, todos estos factores de riesgo de deficiencia de

vitamina D e insuficiencia, que en parte podría contribuir a la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D e insuficiencia encontrada en este grupo étnico.

La estación del año de la extracción de la 25 (OH) D es otro de los factores asociados a la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en nuestra población. En nuestro estudio se observó que la mayoría de las mujeres que presentaron deficiencia e insuficiencia, la estación del año en el que se realizó la extracción de la 25 (OH) D fue en los meses de invierno/primavera. En nuestro estudio se reportó niveles bajos de vitamina D durante los meses de invierno (β -0,378; EE 0,041, $p < 0,001$) y una mayor probabilidad de presentar deficiencia (β 5,2, 95% CI 3,3 a 7,9; $p < 0,001$) e insuficiencia (β 6,5, 95% CI 4,4 a 10,5; $p < 0,001$). Algo similar se reportó en otro estudio en España, en el que hasta un 79,6 % de las mujeres con niveles de vitamina D < 50 nmol/L, la extracción de la 25 (OH) D se había llevado a cabo en el invierno/primavera (Blarduni y cols., 2018). Por otro lado, en un estudio realizado al norte de España, se encontraron unos niveles medios de la 25 (OH) D durante los meses de verano (85,2 nmol/L) respecto a los meses del invierno (61,2 nmol/L) (Rodríguez-Dehli y cols., 2015). Existe evidencia que en poblaciones de piel blanca la capacidad de síntesis de vitamina D a través de la exposición solar varía cada mes y a diferentes latitudes (Webb y cols., 1998; Ladizesky y cols., 1995).

En nuestro estudio un hallazgo importante fue la asociación del exceso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m²) con la deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Un exceso de peso incrementa la probabilidad de presentar deficiencia (β 2,4; 95% CI 1,6 a 3,6; $p < 0,001$) e insuficiencia de vitamina D (β 2,2; 95% CI 2,2 a 1,3, $p = 0,003$). En España, este factor se ha estudiado; sin embargo, no se han encontrado resultados contundentes sobre el tema; siendo este uno de los trabajos primeros trabajos en encontrar una asociación. En los análisis bivariantes del estudio de Blarduni y cols., 2018 se puede observar que la mayoría de las mujeres con deficiencia tiene un exceso de peso. Sin embargo, en el estudio de la cohorte INMA no se encuentra asociación. Este hecho ha sido estudiado en otras poblaciones de Europa y el mundo, dichos estudios concluyen que existe una

relación entre el exceso de peso y la deficiencia de vitamina D (Pratumvinit y cols., 2015; Zhao y cols., 2017; Courbebaisse y cols., 2018). El posible mecanismo es que el tejido graso es un secuestrador de esta vitamina, disminuyendo su biodisponibilidad (Holick y cols., 2011; Wortsman y cols., 2000).

La ingesta dietética de vitamina D es otra fuente importante de vitamina D. En nuestro estudio en promedio encontramos que la ingesta alimentaria de vitamina D de las mujeres embarazadas durante el primer trimestre de embarazo fue de 1,8 (1,1) $\mu\text{g}/\text{día}$ siendo similar en los diferentes grupos de mujeres según el estado de vitamina D. En estudio epidemiológicos previos en nuestra población se reportó un consumo diario de vitamina D es entre 2,9 μg (Serra y cols., 2007) y 4,4 μg (Olza y cols., 2017). Solo un estudio previo en nuestro país evaluó el impacto de la ingesta alimentaria en el estado de vitamina D en mujeres embarazadas (Rodríguez y cols., 2016), encontrando que la ingesta alimentaria se encontraba por debajo de las recomendaciones propuestas por el por el Instituto de Medicina de 2011 en mujeres embarazadas (15 $\mu\text{g}/\text{día}$) (IOM, 2011). Nuestro estudio, las mujeres que no tomaron suplementos de vitamina D, demostraron que un mayor consumo de productos lácteos (leche y la ingesta de yogur) se asoció con niveles más altos de vitamina D: (100 g/día de leche: β 0,035; EE 0,015, $p = 0,021$) y (100 g/día de yogur: β 0,088, EE 0,037, $p=0,018$). Además, una mayor ingesta de productos lácteos (leche y yogur) disminuyeron las probabilidades de deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Sin embargo, no encontramos asociaciones entre la ingesta de pescado, la mejor fuente de vitamina D, y los niveles de vitamina D, creemos que se debió a la baja frecuencia en el consumo de pescado en nuestras mujeres, probablemente relacionados con el ingreso familiar y el nivel de estudios. Para explicar lo anterior realizamos los análisis correspondientes y no se encontró relación entre el consumo de pescado y el nivel de estudios, la clase social y la etnia de las mujeres embarazadas. En cuanto a la etnia las mujeres de etnia árabe mostraron tener un menor consumo de productos lácteos en comparación con las mujeres blancas.

Hay que señalar que, algunos productos por su frecuencia de consumo pueden ser vehículos con vitamina D para incrementar la ingesta cuando la exposición solar es escasa. Actualmente se debate sobre la fortificación de vitamina D en algunos alimentos. En poblaciones donde existe una política de fortificación de productos se ha observado un efecto positivo en los niveles de la 25 (OH) D. En 2003 en Finlandia se inició una fortificación de vitamina D en productos lácteos líquidos y grasas para untar. En un reciente estudio realizado en Finlandia se evaluó el impacto de la fortificación de productos alimentarios con vitamina D y se llegó a la conclusión que la mejora de los niveles de vitamina D se deben por la fortificación de los alimentos, principalmente de productos lácteos y al consumo de suplementos de vitamina D (Jääskeläinen y cols., 2017).

Los análisis multivariantes muestran una asociación entre los niveles de vitamina D y la actividad física. Estudios previos realizados en España (Rodríguez y cols., 2016, Blarduni y cols., 2018), Indonesia (Aji y cols., 2018) y Arabia Saudita (Al-Musharaf y cols., 2018), reportaron que la actividad física en mujeres embarazadas podría ser un factor protector de la deficiencia de vitamina D. En consecuencia, un ensayo clínico aleatorio muy reciente realizado en mujeres embarazadas en Noruega muestra cómo la actividad física durante el embarazo tiene un efecto positivo en los niveles de vitamina D (Gustafsson y cols., 2019). Este beneficio se le atribuye al tiempo de realización al aire libre que permite la exposición solar. Por esta razón también realizamos el análisis del tiempo que pasan caminando fuera como una medida del ejercicio al aire libre y encontramos que las mujeres de origen árabe (251,3 METS/semana) y piel morena (269.8 METS/semana) pasan menos tiempo caminando al aire libre en comparación con las mujeres blancas (357,1 METS/semana; $p=0,056$), esto podría contribuir a la prevalencia de deficiencia de vitamina D encontrada en estos grupos étnicos.

3.Efecto de los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre los parámetros antropométricos del recién nacido.

La vitamina D está involucrada en varios procesos durante la gestación que pueden afectar el desarrollo normal del embarazo, como desarrollar diabetes mellitus gestacional (Poel y cols., 2012; Wei y cols., 2013) o/y preeclampsia (Bodnar y cols., 2007; Singla y cols., 2015), problemas en el parto, como el aumento en el riesgo de cesárea (Sholl y cols., 2012), y siendo muy importante la afectación en el recién nacido. Como ya se ha mencionado, en nuestra población de mujeres embarazadas se encontró una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, por esta razón es interesante conocer el efecto de estos niveles sobre el niño.

En nuestra población, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D (deficiencia e insuficiencia) en el primer y trimestre del embarazo y el peso ($p= 0,962$; $p=0,493$, respectivamente), talla ($p= 0,543$; $p=0,857$, respectivamente), perímetro cefálico ($p= 0,885$; $p=0,195$, respectivamente) al nacer, frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional ($p= 0,962$; $p=0,154$, respectivamente) y con la frecuencia de partos pretérmino ($p= 0,294$; $p=0,255$, respectivamente). En nuestro reciente metaanálisis observamos un resultado similar con niveles insuficientes de vitamina D, a excepción de la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional y partos pretérmino. No observamos asociación con el peso (MD -19,27 g; 95% CI -63,34 a 24,80 g), talla (MD 0,12 cm; 95%CI -0,09 a 0,33 cm) y perímetro cefálico al nacer (MD -0,47 cm; 95% CI -1,11 a 0,16 cm). Nuestros resultados coinciden con lo reportado en otras de poblaciones de Europa y ciudades de Asia, América y Oceanía. Mayormente en los estudios observacionales realizados en países desarrollados de Europa como Dinamarca (Dalgard y cols., 2017), España (Rodríguez y cols., 2015), Reino Unido (Gale y cols., 2008) y Noruega (Eggemoen y cols., 2017) no se observa una asociación significativa entre los niveles deficientes e insuficientes de vitamina D durante el embarazo y el peso, la talla y el perímetro cefálico al nacer en los análisis multivariantes. En Europa solo un

estudio realizado en una cohorte de Holanda se observó una asociación significativa con los niveles deficientes de vitamina D y los parámetros antropométricos del recién nacido (peso y perímetro al nacer y la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional) (Leffelaar y cols., 2012). En la misma línea, pero en población americana, se observó una relación entre la deficiencia de vitamina D y los parámetros antropométricos del recién nacido (Eckhardt y cols., 2015).

Por otro lado, en nuestro reciente metaanálisis observamos una asociación significativa entre niveles de vitamina D deficientes y el peso (MD -82,82 g; 95%CI -119,73 a -55,91 g), perímetro cefálico al nacer (MD -0,19 cm; 95% CI -0,32 a -0,06 cm), la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional (OR 1,59; 95% CI 1,24 a 2,03) y los partos pretérminos (OR 1,23; 95% CI 1,05 a 1,43). De la misma manera, se encontró asociación significativa con niveles de vitamina D insuficientes con la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional (OR 1,43; 95%CI 1,08 a 1,91) y los partos pretérmino (OR 1,28; 95% CI 1,08 a 1,52). Lo anterior coincide con otros metaanálisis realizados en el tema (Agahajafari y cols. 2013; Wei y cols., 2013; Santamaria y cols., 2018). En el metaanálisis realizado por Santamaría y cols., 2018 se incluyeron 30 estudios para evaluar la asociación entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y los parámetros antropométricos en el recién nacido. Se realizó el análisis con los estudios que reportaron sus resultados con los siguientes puntos de corte en 25 nmol/L (7 estudios) y <30 nmol/l (3 estudios), en ambos se encontró una relación con el peso al nacer y perímetro cefálico (Santamaria y cols., 2018). Un resultado similar se reporta en un metaanálisis publicado en el 2013, este incluyó 4 estudios y concluye que mujeres con niveles <37,5 nmol/L tienen hijos con un menor peso al nacer (MD -130,92 g 95% CI -186,69 a -75,14 g) tema (Agahajafari y cols. 2013). En cuanto a la frecuencia de niños pequeños para la edad gestacional otros metaanálisis también reportan que niveles bajos de vitamina D en el embarazo aumentan el riesgo de tener niños pequeños para la edad gestacional (Wei y cols., 2013; Agahajafari y cols. 2013; Santamaria y cols., 2018). Aunque en nuestro metaanálisis

encontramos que la frecuencia de partos pretérmino está relacionada con niveles deficientes e insuficientes de vitamina D en tres metaanálisis de ensayos clínicos previos se observó que la incidencia de partos pretérmino no estuvo influenciada por la suplementación de vitamina D (Pérez-López y cols., 2015; Thorne-lyman y cols., 2012; Roth y cols., 2017).

Con relación a lo comentado en párrafos anteriores, solamente niveles muy bajos de vitamina D durante el embarazo podrían tener un impacto negativo en los parámetros antropométricos y en la frecuencia de partos pretérmino. Si bien, en nuestro metaanálisis se puede observar una relación con los parámetros antropométricos y la frecuencia de partos pretérmino ya sea con niveles deficientes o insuficientes o en ambos; creemos que, en el momento de la estimación global del efecto, los estudios incluidos que encuentran una relación, también realizados en países desarrollados, aportan más peso al análisis. Lo anterior puede deberse a que junto con otros factores que intervienen en el crecimiento fetal (nivel socioeconómico, grupo étnico, genética de la madre, ingesta alimentaria durante el embarazo) presentes en estas poblaciones pudieran afectar en mayor medida al desarrollo físico del recién nacido en comparación con otros países donde no se observa un efecto directo con los niveles de vitamina D.

Se tienen varias propuestas del papel de la vitamina D en los parámetros antropométricos del recién nacido. Uno de ellos y el más conocido es que la vitamina D influye en el desarrollo del esqueleto fetal (Chen y cols., 2015), la vitamina D es necesaria para mantener los niveles de calcio y fósforo en la sangre, lo cual facilita el proceso de la homeostasis mineral y el desarrollo óseo fetal (DeLuca, 2014). El receptor de vitamina D placentario (VDR) juega un papel fundamental durante el embarazo y polimorfismos del gen VDR materno, es decir, la vitamina D regula los genes responsables de la invasión de trofoblastos y la angiogénesis necesarios para la implantación de la placenta e importante para el crecimiento fetal. Los efectos adversos de la deficiencia prenatal de vitamina D en

el desarrollo del hueso fetal (Viljakainen y cols., 2010), músculo (Hines y cols., 2013) y grasa (Crozier y cols., 2012) pueden ser responsables de un menor peso al nacer o SGA. Asimismo, se ha propuesto que los niveles de vitamina D durante el embarazo son importantes en la longitud del telómero en la descendencia y que se correlaciona positivamente con el peso corporal del recién nacido (Kim y cols., 2017). Por otro lado, los posibles mecanismos en los que la vitamina D podría intervenir en la prevención de partos pretérmino es en los procesos inmunomoduladores durante la implantación del embrión (Ota y cols., 2014) y en prevención de infecciones durante el embarazo (Akoh y cols., 2017). Ante todas las propuestas comentadas, se requieren de más estudios para aclarar todos los mecanismos.

4. Efecto de los niveles de la vitamina D sobre el neurodesarrollo del niño.

Uno de los primeros órganos fetales en desarrollarse es el cerebro, algunos estudios sugieren que la vitamina D, por su función biológica en la génesis del desarrollo cerebral fetal, puede afectar las funciones cerebrales e intervenir en el desarrollo neurológico en años posteriores (Sullivan y cols., 2013). Son pocos los estudios los que evalúan el efecto de los niveles de vitamina D sobre el neurodesarrollo en el niño y aún no se tienen resultados concluyentes. Entre las razones por las que los resultados aún son inconsistentes son el momento del embarazo en el que se evaluó la vitamina D, el tipo de dominio del neurodesarrollo estudiado y las edades en las que se reportan los resultados. En este trabajo se aporta más evidencia científica, a través de las revisiones sistemáticas, metaanálisis y del estudio comunitario, sobre el efecto del neurodesarrollo en dos momentos del embarazo y sobre el desarrollo neurológico en el niño.

Desarrollo mental

En el estudio comunitario, encontramos una relación entre mayores niveles de vitamina D en el primer trimestre (no en el tercer trimestre) y una mejor puntuación en el índice de desarrollo mental del niño a los 40 días del nacimiento

(β 1,5; EE 0,775, $p=0,047$; $p <0,0010$), independientemente de otros factores relacionados, incluyendo la edad gestacional. Este resultado es similar al encontrado en un estudio realizado en España en donde se observó que los hijos de mujeres con niveles de vitamina D <50 nmol/L en el primer trimestre de embarazo tuvieron desventaja en la puntuación de los índices de desarrollo mental, en comparación con las mujeres con niveles >75 nmol/L a los 14 meses (Morales y cols., 2012). Otros estudios en donde la vitamina D fue evaluada durante el primer trimestre de embarazo encuentran asociaciones significativas en algún dominio del neurodesarrollo (Daraki y cols., 2018; Chawla y cols., 2019). Esto puede deberse a que al principio del embarazo comienza el desarrollo del cerebro, ocurre la diferenciación celular y la formación de estructuras del sistema nervioso (Morales y cols., 2012), por lo que unos niveles deficientes podrían alterar estos procesos.

Los resultados anteriores coinciden con los reportados en nuestro reciente metaanálisis en donde por cada nmol/L de vitamina D se reduce el puntaje en la escala mental (MD - 1.82 puntos; 95% CI -1,82 a -0,42 puntos; $p<0,002$). Aunque el efecto en nuestros resultados se observa en el primer trimestre de gestación sobre el bebé de 40 días, los resultados de otros estudios indican que la relación se puede producir de forma más amplia, tal como se observa en el metaanálisis, que incluyó estudios que valoraron la vitamina D en diferentes momentos de la gestación y que el neurodesarrollo fue estimado en diferentes edades (Chi y cols., 2017; Darling y cols., 2017; Keim y cols., 2015; Hanieh y cols., 2014; Gould y cols., 2017). En un estudio realizado en China encontró que niveles de vitamina D durante el segundo trimestre del embarazo se asocian con los puntajes en el índice desarrollo mental y motor a los 6 meses (Chi y cols., 2107). En el mismo trimestre el estudio de Darling y cols., 2017 encuentra asociaciones con el desarrollo motor a los 30 y 42 meses. Por otro lado, en un estudio reciente realizado en una cohorte de Australia encuentran asociaciones entre el neurodesarrollo (lenguaje) con los niveles de vitamina D del cordón umbilical a los 18 meses (Gould y cols., 2017).

Desarrollo del lenguaje

Por otro lado, en nuestra muestra coincidiendo con el metaanálisis, se observa que los mayores niveles de vitamina D tanto en el primer (β 2,1; EE 0,729, $p=0,004$; $p <0,0010$) como en el tercer trimestre de gestación se relaciona con mejor puntuación en el ítem del lenguaje del bebé (β 1,690; EE 0,821, $p=0,040$; $p <0,001$), independientemente de otras variables relacionadas con el lenguaje, como la edad gestacional y los niveles séricos de ferritina (ng/ml). En nuestro reciente metaanálisis se observa que los hijos de madres con niveles insuficientes de vitamina D tienen una desventaja en el puntaje del índice del desarrollo del lenguaje (MD -0,32 puntos; 95% CI -1,00 a 0,31 puntos) en comparación con los hijos de madres con niveles suficientes, cabe señalar, que después de análisis de sensibilidad el efecto se mantuvo. Esto coincide con una reciente revisión sistemática de estudios observacionales que incluye 13 estudios sobre dominio cognitivo, de los cuales en 5 estudios encuentran asociaciones directas entre los niveles bajos de vitamina D durante la gestación y menores habilidades verbales (Janbek y cols., 2019). De estos estudios incluidos, en uno de ellos se puede observar un gran efecto, los hijos de madres con niveles bajos de vitamina D durante el primer trimestre de embarazo tienen un peor índice de desarrollo del lenguaje a los 5 y 10 años en comparación con los hijos de madres con niveles de vitamina D más altos (OR 1,97; 95% CI 1,00 a 3,92). Asimismo, un estudio realizado en los Estados Unidos, en el que se evaluó la vitamina D en el primer trimestre del embarazo encontró que las mujeres con niveles insuficientes tienen casi el doble de riesgo de tener un hijo con dificultades del lenguaje en comparación con las mujeres con niveles >70 nmol/L (Whitehouse y cols., 2012).

Aunque en estos resultados se puede observar un efecto con la vitamina D en los primeros meses de gestación existe evidencia científica que este efecto puede darse con la vitamina D en el segundo trimestre del embarazo, tercer trimestre y/o en el parto y a edades más tardías. Tal es el caso de un estudio realizado en Vietnam que incluyó a 960 mujeres e hijos, esta investigación reporta que los

niveles de vitamina D $<37,5$ nmol/L evaluados en el tercer trimestre del embarazo se relacionan con un menor puntaje en el desarrollo del lenguaje a los 6 meses (Hanieh y cols., 2014). Mientras que, en un estudio realizado en Estados Unidos evaluaron el desarrollo del lenguaje a los 2 años y observaron que los hijos de madres con niveles de vitamina D <50 nmol/L, medidos en el segundo trimestre de embarazo, tenían puntuaciones menores tanto en el lenguaje receptivo como en el expresivo, en comparación con las que tenían niveles >75 nmol/L (Tylasky y cols., 2015). Por otro lado, en un estudio de una cohorte de Australia, se observó que al aumentar 10 nmol/L de vitamina D del cordón umbilical se asocia a un incremento en los puntajes del índice del lenguaje a los 18 meses (MD 0,60 puntos; 95 % CI 0,04 a 1,17 puntos; $p=0,04$) y a los 4 años (MD 0,68 puntos; 95 % CI 0,07 a 1,29 puntos; $p=0,03$).

Son varios los estudios que parecen observar un impacto negativo en el desarrollo del lenguaje en los niños cuyas madres presentan niveles bajos de vitamina D. Una exposición deficiente de vitamina D en el útero podría afectar el desarrollo de las estructuras perisilvianas responsables del lenguaje (Binder y cols., 1997). Se conoce que dichas estructuras se desarrollan en el segundo y tercer trimestre del embarazo (Quarello y cols., 2008). Además, se ha observado que en niños con dificultades del lenguaje las estructuras perisilvianas se ven afectadas (Webster y Shevell, 2004; Whitehouse y Bishop, 2008). Con relación al desarrollo de las estructuras del cerebro también se observó en estudios con animales que una deficiencia de vitamina D durante la gestación puede afectar la morfología y fisiología del cerebro (Pet y Brouwer-Brolsma, 2016).

Desarrollo motor

Los mayores niveles de vitamina D del tercer trimestre en las embarazadas de nuestro entorno se relacionan con mejores puntuaciones en el índice de desarrollo motor del bebé (β 13,175; EE 1,283, $p=0,006$; $p<0,001$), independientemente de la edad gestacional y el consumo de tabaco. Sin embargo, no se observa relación con los niveles de vitamina D del primer trimestre de

gestación, lo cual tampoco se puede observar en el metaanálisis, porque no discrimina entre los trimestres de gestación. Son pocos los estudios que pueden observar una relación con los niveles de vitamina D durante la gestación y el desarrollo motor (Morales y cols., 2012; Darling y cols., 2017; Chi y cols., 2018). En un estudio realizado en España donde se evaluó la vitamina D durante el primer trimestre encontró que los hijos de las mujeres con niveles altos de vitamina D (>75 nmol/L) tienen una ventaja en el índice motor en comparación con las mujeres con niveles insuficientes (β 2,32; 95% CI 0,36 a 4,28) (Morales y cols., 2012). En la misma línea, en una cohorte del Reino Unido, los hijos de madres con niveles < 50 nmol/L tenían más probabilidades de tener menores puntuaciones en el índice del desarrollo motor fino y grueso a los 30 meses (OR 1,20; 95% CI 1,03 a 1,40; OR 1,23; 95% CI 1,05 a 1,44) en comparación con los hijos de las madres con niveles suficientes (Darling y cols., 2017). Por otro lado, en China un estudio reporta que hay una asociación significativa entre los niveles deficientes de vitamina D y el desarrollo motor. Los estudios mencionados anteriormente fueron ajustados por variables relacionadas. En este estudio después de realizar los análisis multivariantes ajustados por variables confesoras se encontró que existe una alta tendencia de puntajes bajos de la escala del desarrollo motor en los hijos de las madres con niveles < 50 nmol/L (OR 2,08; 95% CI 1,07 a 4,04; $p=0,032$) (Chi y cols., 2017). Como se puede observar la información sobre este dominio aun es limitada.

Se conoce que el desarrollo motor y de las funciones ejecutivas se relacionan con el proceso de la mielinización (Rosselli, 1997; Rosselli 2003). Además, la vitamina D interfiere en este proceso como un esteroide neuroactivo importante para la conectividad del cerebro (Wang y cols., 2016). La mielinización ocurre tres meses después de la concepción, pero al nacer muy pocas zonas del cerebro se encuentran mielinizadas. Se conoce que los primeros que son mielinizados son los nervios periféricos, posteriormente la medula espinal, el tronco cerebral, el cerebelo, el diencéfalo y la corteza, etc. De acuerdo con la literatura, el tronco cerebral y otros tejidos adquieren su mayor parte de mielina entre la semana 30

y las primeras 8 semanas de vida (Mancini y Chabrol, 2015). Por lo que se sugiere que una deficiencia de vitamina D al inicio y al final podría dificultar el proceso de conectividad en el cerebro.

Las mujeres embarazadas de nuestro entorno presentan una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D. La identificación de los factores de riesgo relacionados con este déficit en nuestra población permitirá realizar acciones más específicas durante el control de la gestación. Los niveles bajos de vitamina D durante la gestación parecen no afectar al desarrollo antropométrico del bebe en nuestro entorno. Sin embargo, se ha constatado que esta deficiencia en la madre afecta negativamente al desarrollo mental, al lenguaje y al desarrollo motor del bebé, habiéndose podido describir diferentes riesgos dependiendo del momento gestacional.

Fuerza y limitaciones

La investigación proporciona información actual sobre la prevalencia de vitamina D en una población amplia del mediterráneo y que sus resultados se podrían extrapolar a poblaciones similares. Además, evalúa el impacto de los niveles de vitamina D durante el embarazo sobre el niño (parámetros antropométricos, partos pretérmino y neurodesarrollo). Teniendo en cuenta que en el desarrollo fetal existen puntos críticos hemos estudiado los niveles de vitamina D y su efecto en el niño en dos momentos del embarazo (primer y tercer trimestre). Además, debido a que no existe un consenso sobre los puntos de corte para definir el estado de vitamina D, este estudio evalúa el efecto de los niveles de vitamina D sobre el niño en dos puntos de corte propuestos por la literatura. Con respecto a otros estudios previos hemos añadido la valoración de la ingesta alimentaria en el embarazo. En cuanto a las limitaciones, no se obtuvieron otros factores que pueden intervenir en la síntesis de vitamina D, como el tiempo de exposición solar; y que, al ser una muestra representativa de la población, los grupos étnicos

son pequeños y no se podría extrapolar nuestros resultados a grupos étnicos más grandes.

En las revisiones sistemáticas y metaanálisis se incluyen estudios de alta calidad, los estudios incorporaron un gran número de parejas de madre e hijo, diversidad de culturas, latitudes, estaciones de año y diferentes edades de las mujeres. Las estimaciones fueron presentadas en diferentes puntos de corte del estado de la vitamina D. Este trabajo es de los primeros en presentar resultados en el neurodesarrollo. Además, para evitar sesgos en la información se siguieron los lineamientos propuestos para la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran, algunas de las investigaciones incorporadas no presentaron sus resultados ajustando por variables confusoras y el método bioquímico para determinar los niveles de la 25 (OH) fue diferente en varios estudios incluidos.

Aplicabilidad práctica y líneas del futuro

La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en nuestra población nos permiten un mejor abordaje y control de las mujeres embarazadas. Además de la elaboración de diferentes estrategias y prevención de los factores de riesgo en periodos iniciales del embarazo.

Con los datos reportados en esta tesis sobre el efecto en el niño, confirmamos la importancia del control y seguimiento de la vitamina D durante el embarazo para prevenir el déficit de vitamina D en este grupo de población.

Se pretende y está en marcha un proyecto para valorar el efecto en el niño a los 4 años con implicación en el área pediátrica.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

CONCLUSIONES

Esta tesis la conforman un estudio comunitario con datos originales, revisiones sistemáticas y un metaanálisis sobre la vitamina D durante el embarazo y su efecto en el niño. Estos trabajos nos permiten realizar las siguientes conclusiones.

1. Las mujeres embarazadas de nuestro entorno presentan una prevalencia de deficiencia de vitamina D (<30 nmol/L) del 50,2 % y de insuficiencia (30 a 50 nmol/L) del 30,3 %, con niveles medios de $20,2 \pm 5,6$ nmol/L y $38,6 \pm 5,5$ nmol/L, respectivamente.
2. Los factores relacionados con el déficit de vitamina D en las mujeres embarazadas de nuestro entorno son: la etnia árabe o de piel morena, tener exceso de peso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$), tener un nivel socioeconómico bajo, haberse realizado la extracción de la vitamina D en invierno-primavera, consumir menos leche, y realizar menos actividad física. La identificación de estos factores en nuestra población permitirá realizar acciones más específicas durante el control de la gestación.
3. Los niveles de deficiencia o insuficiencia de vitamina D durante el primer y tercer trimestre del embarazo en las mujeres de nuestro entorno no se relacionan con los parámetros antropométricos en el momento del nacimiento, ni con la frecuencia de partos pretérmino. Sin embargo, en el metaanálisis se observó la relación. No obstante, la mayoría de los estudios realizados en países desarrollados no observan estos efectos, posiblemente en estos entornos otros factores tengan mayor impacto sobre el crecimiento fetal.
4. En nuestro estudio comunitario, los mayores niveles de vitamina D en el primer trimestre, pero no en el tercero, se relacionan con una mejor puntuación en los índices de desarrollo mental del niño a los 40 días del

nacimiento, independientemente de la edad gestacional. Posiblemente estas diferencias podrían deberse a la diferenciación celular y formación de estructuras cerebrales que tienen lugar al inicio del embarazo. El metaanálisis confirma este efecto, aunque no diferencia entre trimestres de la gestación.

5. Con relación al lenguaje, coincidiendo con el metaanálisis, se observa que los mayores niveles de vitamina D materna, tanto en el primer como en el tercer trimestre de gestación se relacionan con mejores resultados del niño a los 40 días, independientemente de otras variables relacionadas con el lenguaje, como la edad gestacional y los niveles séricos de ferritina.

6. Los mayores niveles de vitamina D en el tercer trimestre, en las embarazadas de nuestro entorno, se relacionan con mejor desarrollo motor del bebé a los 40 días de nacer, independientemente de la edad gestacional y del consumo de tabaco. Observándose la relación en el tercer trimestre y no en el primero, coincidiendo con que en el tercer trimestre ocurre la mayor mielinización del tallo cerebral, en el que se implica la vitamina D. El metaanálisis, que no discrimina entre trimestres no se observa esta asociación

La situación discutida realza el impacto intergeneracional de la deficiencia de vitamina D. Aunque se necesitan más estudios para confirmar algunas asociaciones, creemos que hay suficiente evidencia para promover estrategias de prevención en el embarazo.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI

DÉFICIT DE VITAMINA D EN MUJERES EMBARAZADAS: FACTORES DE RIESGO Y EFECTO EN EL NIÑO

Marcela Villalobos Martinez

BIBLIOGRAFÍA

Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. *Matern Child Nutr.* 2014;10:206-212.

Achkar M, Dodds L, Giguere Y, Forest JC, Armson BA, Woolcott C, y cols. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:511.e1-511.e7.

Agarwal S, Kovilam O, Agarwal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;58:755-760.

Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley P, Tough S, O'Beirne M, Rabi D. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;1169:1-14.

Agudelo Zapata Y, Cortés-Vásquez, Linares-Vaca A, Mancera-Rodríguez CA, Perea-Ariza SA, y cols. El papel de la vitamina D en la gestación y la preeclampsia: de la biología a la clínica. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.* 2016;3:22-35.

Aji AS, Yerizel E, Desmawati, Lipoeto NI. The association between lifestyle and maternal vitamin D during pregnancy in West Sumatra, Indonesia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27:1286-1293.

Akoh CC, Pressman EK, Cooper E, Queenan RA, Pillittere J, O'Brien KO. Prevalence and Risk Factors for Infections in a Pregnant Adolescent Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:71-75.

Alfaham M, Woodhead S, Pask G, Davies D. Vitamin D deficiency: a concern in pregnant Asian women. *Br J Nutr.* 1995;73:881-887.

Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, Al-Ajlan A, Sabico S, Alnaami AM, y cols. Vitamin D Deficiency Prevalence and Predictors in Early Pregnancy among Arab Women. *Nutrients*. 2018;10:489-501.

Andersen R, Brot C, Ovesen L. Towards a strategy for optimal vitamin D fortification (OPTIFORD). *Nutr Metab and Cardiovasc Dis*. 2011;11:74-77.

ANSES. French agency for food, environmental and occupational health and safety. ANSES. 2013.

Arija V, Fargas F, March G, Abajo S, Basora J, Canals J, y cols. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14:33-43.

Ates S, Sevket O, Ozcan P, Ozkal F, Kaya MO, Dane B. Vitamin D status in the first-trimester: effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *Afr Health Sci*. 2016;16:36-43.

Azzieh F, Alyahya K, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res*. 2016;9:51-57.

Bärebring L, Schoenmakers I, Glantz A, Hulhén L, Jagner A, Ellis J, y cols. Vitamin D status during pregnancy in Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort. *Nutrients*. 2016;8:655-666.

Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhai A, Biruete B, Larrea F, y cols. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:529-532.

Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhai A, y cols. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:3-8.

Barrera D, Díaz L, Noyola N, Halhai A. Vitamin D and inflammatory Cytokines in Healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients*. 2015;7:6465-6490.

Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio: Harcourt Brace & Company. 2006.

Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21:319-329.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 1997;17:353-362.

Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, y cols. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:54-58.

Bjørn Jensen C, Torne-Lyman AL, Vadgard Hasen L, Strøm M, Odgaard Nielsen N, Cohen A, y cols. Development and validation of a vitamin D status prediction model in Danish pregnant women: A study of the Danish national birth cohort. *PLoS ONE*. 2013;8:e53059-e53067.

Blarduni E, Arrospide A, Galar M, Castaño L, Mar J, y grupo GOIVIDE. Factores asociados a la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos. *Ann Peatr (Barc)*. 2018.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moiler AB, Narwal R, y cols. Estimaciones nacionales, regionales y mundiales de las tasas de nacimientos prematuros en el año 2010 con las tendencias de tiempo para determinados países desde 1990: un análisis sistemático en imprenta. Organización Mundial de la Salud. 2012. Disponible en: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_execsum_es.pdf (Consultado el 20 noviembre del 2018).

Bodnar L, Catov J, Zmuda J, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010;140:999-1006.

Bodnar L, Simhan H, Powers R, Frank M, Cooperstein E, Roberts J. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in north United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137:447-452.

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;92:3517-3522.

Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009;139:1157-1161.

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;70:372-377.

Boyle V. Vitamin D and pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2014;24:315-316.

Brant I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr.* 2003;143:463-468. Fe de erratas: *J Pediatr.* 2004; 144:412-417.

Bukhary NBI, Isa ZM, Shamsuddin K, Lin KG, Mahdy ZA, Hassan H, y cols. Risk factors for antenatal hypovitaminosis D in an urban district in Malaysia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:156-166.

Burris HH, Rifas-shiman SL, Camargo CAJ, Litonjua AA, Huh SY, Rich- JW. Plasma 25-Hydroxyvitamin D during pregnancy and small for gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol.* 2012;22:581-586.

Buxton IL. Regulation of Uterine Function: A Biochemical Conundrum in the Regulation of Smooth Muscle Relaxation. *Mol Pharmacol.* 2004;65:1051-1059.

Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:164-169.

Calle-Pascual AL, Torrejón MJ. La vitamina D y sus efectos “no clásicos”. *Rev Esp Salud Pública.* 2012;86:453-459. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17024508001> (Consultado el 7 de noviembre del 2018).

Cararach V, Bonet F. Preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología.* Barcelona. 2008.

Cárdenas López C, Haua Navarro K, Suverza Fernandez A, Perichart Perera O. Mediciones antropométricas en el neonato. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v62n3/v62n3a9.pdf> (Consultado el 7 de noviembre del 2018).

Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:628-633.

Chawla D, Fuemmeler B, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, Murphy S, Daniels JL. Early prenatal vitamin D concentrations and social-emotional development in infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:1441-1448

Chen Y, Zhu B, Wu X, Li S, Tao F. Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ open.* 2017;7:1-10.

Chi M, Zhu L, Zhang ZL, Jin FF, Shao HR, Zheng JY, y cols. The Relationship between Maternal Serum Vitamin D Levels and Infant Neurodevelopment and Anthropometry: A Prospective Observational Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64:161-167.

Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Curr Top Med Chem*. 2011;11:840-859.

Choi R, Kim S, Yoo H, Cho YY, Kim SW, Chung JH, y cols. High prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant Korean women: The first trimester and the winter season as risk factors for Vitamin D deficiency. *Nutrients*. 2015;7:3427-3448.

Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:243-253.

Christian P, Murray-Kolb LE, Tielsch JM, y cols. Associations between preterm birth, small-for-gestational age, and neonatal morbidity and cognitive function among school-age children in Nepal. *BMC Pediatr* 2014;14:58-66.

Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:678-684.

Courbebaisse M, Sourberbille JC, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, y cols. Vitamin D status during pregnancy and in cord blood in a large prospective French Cohort. *Clin Nutr*. 2018:1-9.

Crozier SR, Harvey NC, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM, y cols. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:57-63.

Çuhacı-Çakır B, Demirel F. Effects of seasonal variation and maternal clothing style on vitamin D levels of mothers and their infants. *Turk J Pediatr*. 2014;56:475-481.

Dalgård C, Petersen MS, Steuerwald U, Weihe P, Grandjean P. Umbilical cord serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and relation to birthweight, head circumference and infant length at age 14 days. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:238-245.

Daraki V, Roumeliotaki T, Koutra K, Chalkiadaki G, Katrinaki M, Kyriklaki A, y cols. High maternal vitamin D levels in early pregnancy may protect against behavioral difficulties at preschool age: The Rhea mother–childcohort, Crete, Greece. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;7:79-88.

Darling AL, Rayman MP, Steer CD, Golding J, Lanham-New SA, Bath SC. Association between maternal Vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr*. 2017;117:1682-1692.

Davis L, Chang S, Mancini J, Nathanson MS, Witter FR, O'Brien KO. Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynceol*. 2010;23:45-52.

De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005;115:458-462.

DeFrances, CJ, Lucas CA, Buir VC, Golosinskiy A. 2006 National Hospital Discharge Survey. *Natl Health Stat Report*. 2008;30:1-20.

Deluca H. History of the discovery of Vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014;3:1-8.

De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;14:1-10.

Díaz L, Noyola-Martínez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali, y cols. Calcitriol inhibits TNFalpha- induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2009;81:17-24. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692715X2003000100005 (Consultado el 11 de julio del 2018)

Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de la «clase social» basado en la ocupación. *Gac Sanit.* 1989;3:320-326.

Dovnik A, Mujezinovic F, Treiber M, Pecovnik B, Gorenjak M, Maver U, y cols. Determinants of maternal vitamin D concentrations in Slovenia: a prospective observational study. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129:21-28.

Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endotelial strimal cells. *Mol Endocrinol.* 2005;19:2222-2233.

Eckhardt CL, Gernand AD, Roth DE, Bodnar LM. Maternal vitamin D status and infant anthropometry in a US multi-centre cohort study. *Ann Hum Biol.* 2015;42:215-222.

Edwards MH, Cole ZA, Harvey NC, Cooper C. The global epidemiology of vitamin D status. *JARCP.* 2014. Disponible en: <http://www.jarcp.com/703-the-global-epidemiology-of-vitamin-d-status.html> (consultado el 20 de noviembre del 2018).

EFSA. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal.* 2012;10:2813-2858.

Eggemoen A, Jenum A, Mdala I, Knutsen K, Langelov P, Sletner L. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. *Br J Nutr.* 2017;117:985-993.

Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, y cols. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104:280-289.

Ekeroma AJ, Camargo CA Jr, Scragg R, Wall C, Stewart A, Mitchell E, y cols. Predictors of vitamin D status in pregnant women in New Zealand. *N Z Med J*. 2015;128:24-34.

Elidrissy AT. The return of congenital rickets, are we missing occult cases?. *Calcif Tissue Int*. 2016;99:227-236.

Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11:263-271.

Farrar MD, Kift R, Felton SJ, Berry JL, Durkin MT, Allan D, y cols. Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1219-1224.

Favier A, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg, M. *Répertoire Général des Aliments*. Table de composition. Paris: TEC. 1997.

Feigelman S. Crecimiento, desarrollo y conducta. El primer año. En: Kliegman R. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 68-73.

Feigelman S. Crecimiento, desarrollo y conducta. El segundo año. En: Kliegman R. editor. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 74-80.

FEN. Federación de Española de Nutrición. Ingesta diaria, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D en la población española: resultados del estudio científico: ANIBES. 2016; 14. Disponible en: http://www.fen.org.es/anibes/archivos/documentos/ANIBES_numero_14.pdf (Consultado el 10 de noviembre del 2018).

Fenina H, Chelli D, Ben Fradj MK, Feki M, Sfar E, Kaabachi N. Vitamin D Deficiency is Widespread in Tunisian Pregnant Women and Inversely Associated with the Level of Education. *Clin Lab*. 2016;62:801-806.

Fernández-Álvarez E. Desarrollo psicomotor. En: Fejerman N, Fernández-Álvarez E. editores. Neurología pediátrica. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 24-33.

Figueiras AC, Veces de Sousa CN, Rios VG, Benguigui Y. Manual para la vigilancia del desarrollo infantil (0-6 años) en el contexto de AIEPI. [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 1ª ed. Washington: Editorial Médica Panamericana; 2006. (Consultado el 17 noviembre 2018). Disponible en: http://ruandi.org.uy/sitiowordpress/wpcontent/uploads/2014/05/DI_Doc_19_Manual_para_la_vigilancia_del_desarrollo_AIEPI.pdf

Freisling H, Fahey MT, Moskal A, Ocké MC, Ferrari P, Jenab M, y cols. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *J Nutr.* 2010;140:1280-1286.

Friedman SA, Berbaum JC. Growth outcome of critically ill neonates. En: Polin RA, Fox WW, eds Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: WB Saunders. 1992. p. 285-290.

Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, y cols. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J of Clin Nutr.* 2008;62:68-77.

García Pérez MA, Martínez Granero MA. Desarrollo psicomotor y signos de alarma. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 81-93.

García, P. Vaginosis bacteriana. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53:167-171.

Gellert S, Ströhle A, Bitterlich N, Hahn A. Higher prevalence of vitamin D deficiency in German pregnant women compared to non-pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296:43-51.

Gernand A, Klebanoff M, Simhan H, Bodnar L. Maternal vitamin D status, prolonged labor, and cesarean and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *J Perinatol.* 2015;35:23-28.

Gernand A, Simhan HN, Caritis S, Bodnar L. Maternal vitamin D status and small for gestational age offspring in women at high risk for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2014;123:40-48.

Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, Bodnar LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:398-404.

González Cossío T, Helena Sanín L, Hernández Avila M, Rivera J, Hu H. Longitud y peso al nacer: el papel de la nutrición materna. *Salud Pública de México.* 1998;40:119-126.

González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MV, y cols. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2011;58:267-273.

Gould JF, Anderson AJ, Yelland LN, Smithers LG, Skeaff CM, Zhou SJ y cols. Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *J Paediatr Child Health.* 2017;53:75-83.

Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005;10:94-111.

Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol.* 2001;167:1945-1953.

Gustafsson M, Romundstad P, Stafne S, Helvik AS, Stunes AK, Salvesen K, y cols. The effect of an exercise program in pregnancy on vitamin D status among healthy, pregnant Norwegian women: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:76-86.

Haggarty P, Campbell D, Knox D, Horgan G, Hoad G, Boulton E, y cols. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr*. 2013; 109:898-905.

Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, Thoang DD, y cols. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e99005- e99015.

Harvey N, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, y cols. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-190.

Hauta-Alus HH, Holmlund-Suila EM, Rita HJ, Enlund-Cerullo M, Rosendahl J, Valkama SM, y cols. Season, dietary factors, and physical activity modify 25-hydroxyvitamin D concentration during pregnancy. *Eur J Nutr*. 2018;57:1369-1379.

Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: Influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem*. 2012;58:543-548.

Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:41-49.

Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol North Am*. 2010;39:365-379.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-560.

Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, y cols. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23-45.

Hines EA, Coffey JD, Starkey CW, Starkey JD (2013) Improvement of maternal vitamin D status with 25-hydroxycholecalciferol positively impacts porcine fetal skeletal muscle development and myoblast activity. *J Anim Sci.* 2013;91:4116-4122.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney, RP, y cols. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.

Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus MJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6^{ta} ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:129-137.

Holick MF. Evolution, biological function, and recommended dietary allowances for vitamin D. En: *Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications.* Totowa: HumanaPress, 1999:1-16.

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-2072.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.

Holmes AEB, Taylor JL, Jones ME. Occult rickets and osteomalacia amongst the Asian immigrant population. *Q J Med.* 1973;42:125-149.

Holmes V, Barnes M, Alexander H, McFaul P, Wallace J. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009;102:876-881.

Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:567-579.

Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720-755.

Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereckzey A, Fraser W, y cols. Vitamin D and preeclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:331-340.

IOM. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.

Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, Erkkola M, Koskela T, Lakkala K, y cols. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:1512-1520.

Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011;57:63-69.

Jorgensen JS, Lamount RF, Tortolini MR. Vitamin D and gestational diabetes: an update. *Cur Opin Clin Metab care.* 2014;17:360-367.

Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, y cols. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:979-986.

Kiely ME, Zhang JJ, Kinsella M, Khashan AS, Kenny LC. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:354-361.

Kim JH, Jun G, Donghee K, Jae L, Ko H, Lim I, y cols. Higher maternal vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomeres in newborns. *Matern Child Nutr.* 2017;14:1-8.

Kimberly GL, Choherty JP. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional. Prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para su edad gestacional. En Manual de Cuidados Neonatales. 4^{ta} ed. Editorial Masson. 2005.

Kushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolick Outlook. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:76-82.

Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, y cols. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in central and southern areas of Argentina. J Bone Miner Res. 1995;10:545-549.

Lausten-Thomsen U, Olsen M, Greisen G, Schmiegelow K. Inflammatory markers in umbilical cord blood from small-for-gestational-age newborns. Fetal Pediatr Pathol 2014;33:114-118.

Lee K. Sex-specific relationships between alcohol consumption and vitamin D levels: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009. Nutr Res Practice. 2012;6:86-90

Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, 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;104:108-117.

Lethonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to -15 year old Finnish girls. Eur J Clin Nutr. 1999;53:746-751.

Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. Lancet. 1990;335:1477-1481.

Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. BMJ. 1998;317:1481-1487.

Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, y cols. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res.* 2010;25:14-19.

Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2011;34:1091-1093.

Mancini J, Milh M, Chabrol B. Desarrollo neurológico. *EMC-Pediatría.* 2015;50:1-11.

Martínez O, Sánchez de Medina Suárez MD. Vitamina D. En: Gil, A. Tratado de nutrición. Tomo I. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017:419-435.

Mataix J, Barrionuevo M. Vitamina D₃, hormona D₃ y regulación hemostática del calcio. En: Mataix J. Nutrición y alimentación humana. Tomo I. 1ª ed. Madrid: Editorial ergon;2002:203-229.

Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta-Sánchez JM, Otero-Piñero A. Vitamin D deficiency in a cohort over 65 years: prevalence and association with sociodemographic and health factors. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49:210-216.

Mathieu C, Gysemans C, Guilletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1247-1257.

Medina Alva MP, Caro Kahn I, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto JM, Vega Sánchez SM. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev perú med exp salud pública.* 2015;32:565-563.

Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López MA, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortiz I, y cols. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Int Méx.* 2017;33:91-98.

Mendoza-Zubieta V, Reza-Albarrán. Vitamina D, obesidad y resistencia a la insulina. Un triángulo no tan amoroso. *Rev Endocrinol Nutr.* 2011;19:136-139.

Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and the primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:940-945.

Mohaghegh Z, Abedi P, Dilgouni T, Namvar F, Ruzafza S. The relation of preeclampsia and serum level of 25-hydroxyvitamin D in mothers and their neonates: a case control study in Iran. *Horm Metab Res.* 2015;47:284-288.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009; 339: 332-336.

Morales E, Guxens M, Llop S, Rodriguez-Bernal CL, Tardon A, Riano I, y cols. Circulating 25-Hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics.* 2012;130:e913–e920.

Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:906-912

Mullins E, Prior T, Roberts I. Changes in the maternal cytokine profile in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Am J Reprod Immunol.* 2012; 68:1-7.

Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:662-687.

Namgung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:55-63.

Naude CE, Carey PD, Laubscher R, Fein G, Senekal M. Vitamin D and calcium status in South African adolescents with alcohol use disorders. *Nutrients.* 2012;4:1076-1094.

NIH. National Institute of Health. Vitamina D. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/> (Consultado el 03 de noviembre del 2018).

Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:491S-499S.

Notzon FC, Cnattingius S, Bergsjö P, Cole S, Taffel S, Irgens L, y cols. Cesarean section delivery in the 1980s: International comparison by indication. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:495-504

Novakovic B, Galati JC, Chen A, Morley R, Craig JM, Saffery R. Maternal vitamin D predominates over genetic factors in determining neonatal circulating vitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:188-195.

O'Callaghan KM, Kiely ME. Ethnic disparities in the dietary requirement for vitamin D during pregnancy: considerations for nutrition policy and research. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2018;77:164-173.

Okonofua F, Menon RK, Houlder S, Thomas M, Robinson D, O'Brien S. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationships in pregnant Caucasian and Asian women and their neonates. *Ann Clin Biochem.* 1987;24:22-28.

Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, y cols. Reported Dietary Intake, Disparity between the Reported Consumption and the Level Needed for Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2017;9:168-185.

OMS. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. 2018. Disponible: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Consultado 18 de noviembre del 2018).

OMS. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (Consultado 20 de noviembre del 2018).

Osei K. 25-OH vitamin D: Is it the Universal Panacea for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4220-4222.

Osterman MJ, Martin JA. Changes in cesarean delivery rates by gestational age: United States, 1996–2011. *NCHS Data Brief.* 2013;124:1-8.

Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with?. *Ann Nutr Metab.* 2003;47:107-113.

Özdemir AA, Ercan Gündemir Y, Küçük M, Yıldırım Sarıcı D, Elgörmüş Y, Çağ Y, y cols. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10:44-50.

Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:138-145.

Paterson CR, Ayoub D. Congenital rickets due to vitamin D deficiency in the mothers. *Clin Nutr.* 2015;34:793-798.

Pérez-Ferre N, Torrejón MJ, Fuentes M, Fernández M, Ramos A, Bordiu E, y cols. Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract.* 2012;18:676-684.

Pérez-López F, Fernández-Alonso AM, Ferrando-Marco P, González-Salmerón MD, Dionis-Sánchez E, Fiol-Ruiz G, y cols. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living in the Spanish Mediterranean coast. *Reprod Sci.* 2011;18:730-736.

Pérez-López J, Brito AG, Martínez-Fuentes MT, Díaz-Herrero Á, Sánchez-Caravaca J, Fernández-Rego FJ, y cols. Las escalas Bayley BSID-I frente a BSID-II como instrumento de evaluación en Atención Temprana. *Anales de Psicología*. 2012;28:484-489.

Pet MA, Brouwer-Brolsma EM. The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a systematic Review. *Adv Nutr*. 2016;7:665-678.

Pitts TO, Van Thiel DH. Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism. *Recent Dev. Alcohol*. 1986;4:357-377.

Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2012;23:465-469.

Pratumvinit B, Wongkrajang P, Wataganara T, Hanyongyuth S, Nimmannit A, Chatsirichaoenkul S, y cols. Maternal Vitamin D Status and Its Related Factors in Pregnant Women in Bangkok, Thailand. *PLoS One*. 2015;10:1-14.

Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8:301-311.

Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:44-49.

Quirós González G, Alfaro Piedra R, Bolívar Porras M, Solano Tenorio N. Amenaza de Parto Pretérmino. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*. 2016;1:75-80. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=63844> (Consultado el 21 noviembre del 2018).

Reichetzeder C, Chen H, Föller M, Slowinski T, Li J, Chen YP, y cols. Maternal vitamin D deficiency and fetal programming - Lessons learned from humans and mice. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:315–329.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. 2014.

Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, y cols. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetología* 2005;48:1135-1141.

Roche-Herrero MC. Desarrollo psicomotor del niño de menor edad: una aproximación práctica. *An Pediatr Contin.* 2007;5:197-204.

Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, y cols. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG.* 2015;122:1695-1704.

Rodríguez Agueda A, Santa Marina L, Jiménez AM, Esplugues A, Ballester F, Espada M, y cols. Vitamin D status in pregnancy and determinants in a Southern European cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30:217-228.

Rodríguez M, Gómez C, Cannata JB, Martínez E, Gómez E. Suficiencia e insuficiencia de vitamina D: efecto de la administración de calcidiol sobre la PTH en pacientes con trasplante renal. *NefroPlus.* 2009;2:1-57.

Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Mercedes Espada M, y cols. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp.* 2015;31:1633-1640.

Roselli M, Ardila A, Lopera F, Pineda D. *Neuropsicología Infantil.* Medellín: Prensa Creativa. 1997.

Roselli, M. Maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*.2003;1:125-144.

Rosero O. Vitamina D y salud ósea en la mujer posmenopáusica. Revisión. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2015;2:14-19.

Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2017;359:1-13.

Ruiz-Ocaña P, Carrasco-Fernández C, Zopeque-García A, Novalbos-Ruiz JP, Lechuga-Sancho A. Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5:19-27.

Ryan JW, Anderson PH, Morris HA. Pleiotropic activities of vitamin D receptors adequate for multiple health outcomes. *Clin Biochem Rev*. 2015;36:53-61.

Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1060-1064.

Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371:261-269.

Santamaria C, Bi WG, Leduc L, Tabatabaei N, Jantchou P, Luo Z, y cols. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2018;119:310-319.

Santarosa, B y Araújo, L. *Vitamina D*. 2ª ed. Brasil: International Life Sciences Institute Do Brasil. 2015.

Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12:647-668.

Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients*. 2012;4:319-330.

Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients*. 2012;4:319-330.

SEEDO. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:587-597.

Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, Plasencia A. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr*. 2007;10:1354-1367.

Serrano Díaz N, Gamboa Delgado E, Domínguez Urrego C, Vesga Varela, Serrano Gómez S, Quintero Lesmes. Vitamina D y el riesgo de preeclampsia: revisión sistemática y metaanálisis. *Biomédica*. 2018;38:43-53.

Serrano N, Guío E, González A, Plata L, Quintero DC, Becerra S. Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica. *Revista Biosalud*. 2017;16:67-79. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biosa/v16n1/v16n1a08.pdf> (consultado el 7 de noviembre del 2018).

Shin JS, Chio MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31:1027-1034.

Singla R, Gurung P, Aggarwal N, Dutta U, Kochhar R. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1247-1251.

Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, y cols. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr*. 2012;16:687-692.

Sourbielle JC, Body JJ, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, y cols. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity, and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010;9:709-715.

Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39:322-350.

Sragg R. Role of vitamin D for cardiovascular health. En: Holick MF. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications.* 2^{da} ed. Boston: Humana Press; 2010:921-936.

Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology.* 1994;13:2651-2656.

Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson D, Rennie D, y cols. Meta-analysis of observational studies in Epidemiology. *JAMA.* 2000;19:2008-2012.

Sullivan S, Wills A, Lawlor D, McGrath J, Zammit S. Prenatal vitamin D status and risk of psychotic experiences at age 18 years—a longitudinal birth cohort. *Schizophr Res.* 2013;148:87-92.

Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a “Bone-a-Fide” hormone. *Mol Endocrinol.* 2003;17:777-791.

Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3165-3173.

Tardelli VS, Lago MPPD, Silveira DXD, Fidalgo TM. Vitamin D and alcohol: A review of the current literature. *Psychiatry Res.* 2017; 248: 83-86.

Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW. Standardization of measurements of 25-Hydroxyvitamin D₃ y D₂. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;243:41-49.

Thorne-lyman A, Fawzi WW. Vitamin D During Pregnancy and Maternal, Neonatal and Infant Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26:75-90.

Thota C, Laknaur A, Farmer T, Ladson G, Al-Hendy A, Ismail N. Vitamin D regulates contractile Profile in human uterine myometrial cells via NF- κ B pathway. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;210:347.e1–347.e10.

Torres CF, Forbes GB, Decancq GH. Muscle weakness in infants with rickets: distribution, course, and recovery. *Pediatr Neurol.* 1986;2:95-98.

Trinidad I, Fernández-Ballart J, Cucó G, Biarnés E, Arija V. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp.* 2008;23:242-252.

Tylavsky FA, Kocak M, Murphy LE, Graff JC, Palmer FB, Völgyi E, y cols. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: A 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients.* 2015;7:9918-9930.

Udoka B, Kum-Nji P. Tobacco smoke exposure is an independent predictor of vitamin D deficiency in US children. *PLoS One.* 2018;13:1-12.

Valero F, Luengo LM, Alejo S, Bravo R, Cubero J. Estudio comparativo de la determinación de vitamina D por dos inmunoensayos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2017;51:593-601. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53554497004> (Consultado el 13 de noviembre del 2018).

Valero-Zanuy M, Hawkins-Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO.* 2007;16:63-70

Vienonen A, Miettinen S, Blauer M, Martikainen PM, Tomas E, Heinonen PK, y cols. Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2004;11:104-112.

Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O, Andersson S, y cols. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1749-1757.

Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken TH, Kruithof CJ, Verhulst F, y cols. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;164:161-167.

Vitamin D Council. <https://www.vitamindcouncil.org/for-health-professionals-position-statement-on-supplementation-blood-levels-and-sun-exposure/> (Consultado el 22 mayo 2018).

Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61:344-349.

Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:51-108.

Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, y cols. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25:341-350.

Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67:373-378.

Webb, A. Who, what, where and when influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92:17-25.

Webster RI, Shevell MI. Neurobiology of specific language impairment. *J Child Neurol.* 2004;19:471-481.

Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26:889-899.

Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, y cols. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ.* 2005;172:757-761.

Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, y cols. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. 2014. Disponible: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (Consultado el 22 de mayo del 2018).

Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal Serum Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Neurocognitive Development. *Pediatrics.* 2012;129:485-493.

Whitehouse AJO, Bishop DVM. Cerebral dominance for language function in adults with specific language impairment or autism. *Brain.* 2008;131:3193-3200

Wolfenstetter A, Simonetti GD, Pöschl J, y cols. Altered cardiovascular rhythmicity in children born small for gestational age. *Hypertension.* 2012;60:865-870.

Woolcott CG, Giguère Y, Weiler HA, Spencer A, Forest JC, Armson BA, y cols. Determinants of vitamin D status in pregnant women and neonates. *Can J Public Health.* 2016;107:e410-e416.

Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-693.

Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25 hydroxyvitamin D status in pregnant women and cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;110:1895-1902.

Yoon HK. Gestational Diabetes Mellitus, Fetal Growth and Vitamin D. *J Bone Metab.* 2017;24:155-159.

Zapata CD, Granada EP, Giraldo JC. Caracterización de la población Risaraldense con relación a la práctica de la actividad física: 2006. *Rev Med Risaralda.* 2007;13:13-21.

Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM, y cols. The ontogeny of 25 hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol.* 2002;161:105-114.

Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, y cols. Maternal plasma 25 hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *Plos one.* 2008;3:1-6.

Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients.* 2017;9:138-151.

Zhu P, Tong S, Hao J, Tao R, Huang K, Hu, y cols. Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J Nutr.* 2015;145:1232-1238.

Zittermann A, Schleihoof SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency. *Br J Nutr.* 2005;94:483-492.

Zuluaga NA, Alfaro JM, Balthazar V, Jiménez K, Campuzano G. Vitamina D: Nuevos paradigmas. *Medicina y Laboratorio.* 2011;1:211-216.