1922-2022 100 AÑOS descubrimiento VITAMINA-D

Actual. Osteol 2023; 19(3): 181-189.
https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index

ARTÍCULO ORIGINAL */ Original Articles*

VITAMINA D Y EMBARAZO: UNA EXPERIENCIA PILOTO

Mariana Seijo*, Candela Fernández, Magalí Zeni Coronel, María Soledad Bonanno, Susana N. Zeni, Beatriz Oliveri

Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM/CONICET/UBA. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La insuficiencia de vitamina D (VD) en el embarazo se relaciona con una mayor incidencia de cesáreas, preeclampsia y partos prematuros. **Objetivo:** evaluar si el grado de insuficiencia de VD se asocia a mayor número de cesáreas y evaluar la correlación entre la 25 hidroxivitamina D (25OHD) materna y en sangre del cordón del recién nacido. Las mujeres (n=127) se dividieron según sus niveles de 25OHD (ng/mL): G1:<20 (deficiencia), G2:20-30 (insuficiencia), G3:>30 (suficiencia). Se registraron edad; edad gestacional (EG); índice de masa corporal (IMC); tensión arterial sistólica y diastólica; tipo de parto y la estación del año en que se tomó la muestra. Se determinaron calcemia (ng/mL); 25OHD; parathormona intacta (pg/mL); fosfatasa alcalina ósea (UI/L) y *crosslaps* (pg/mL). La edad media fue de 26±6 años y la EG de 35,8±2,7 semanas, sin diferencias entre grupos. El porcentaje de cesáreas fue mayor en G1 que en G2 y G3 (31,3%, 21,4% y 25%, respectivamente; $p<0,05$). El mayor porcentaje de muestras se tomó en primavera ($p<0,05$). No se observaron diferencias en las demás variables maternas estudiadas. La 25OHD materna correlacionó positivamente con los valores de la sangre de cordón de sus respectivos recién nacidos ($r=0,67$; $p<0,0001$). Independientemente de la época del año y del IMC, se observó que un porcentaje significativo de las mujeres embarazadas estudiadas tenía niveles de 25OHD inferiores a 30 ng/mL. **Conclusión:** evidenciamos que la deficiencia de VD materna se asoció al número de cesáreas. Asimismo, los niveles séricos de 25OHD en sangre de cordón umbilical correlacionaron significativamente con los maternos.

Palabras clave: vitamina D, embarazadas, niveles adecuados, sangre de cordón umbilical.

**E-mail: mseijo@fmed.uba.ar*

VITAMIN D AND PREGNANCY: A PILOT EXPERIENCE

Abstract

Vitamin D (VD) insufficiency in pregnancy is associated with a higher incidence of cesarean section, preeclampsia, and preterm delivery. Objective: to evaluate if the degree of VD insufficiency is associated with the incidence of cesarean section and to determine the correlation between maternal and newborn cord blood 25-hydroxy VS (25OHD). Women (n=127) were divided according to their 25OHD levels (ng/mL): G1:<20 (deficiency), G2:20-30 (insufficiency), G3:>30 (sufficiency). Age; gestational age (GA); body mass index (BMI); systolic and diastolic blood pressure (mmHg); type of delivery and the season of the year in which the sample was taken were recorded. Calcemia (ng/mL); 25OHD; intact parathormone (pg/mL); bone alkaline phosphatase (IU/L) and Crosslaps (pg/mL) levels were determined. Mean age was 26±6 years and GA was 35.8±2.7 weeks with no differences among groups. The % of cesarean sections was higher in G1 than in G2 and G3 (31.3%, 21.4% and 25%; p<0.05). The highest % of samples were taken in spring (p<0.05). No differences were observed in the other maternal variables studied. Maternal serum 25OHD levels correlated positively with those of cord blood from their respective newborns (r=0.67; p<0.0001). Regardless the season of the year and BMI, a high % of the studied pregnant women presented 25OHD levels lower than 30 ng/ml. Conclusion: we found that maternal VD deficiency is associated with the number of cesarean sections. In addition, 25OHD levels in the newborn significantly correlate with maternal serum levels.

Keyword: *VD, pregnancy, adequate levels, umbilical cord blood.*

Introducción

La vitamina D (VD) es una molécula liposoluble que en el organismo cumple innumerables funciones tanto esqueléticas como extraesqueléticas. En este último caso presenta acciones en el sistema cardiovascular, la función neurológica, la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la modulación inmunitaria.[1-6] La VD es fundamental en todas las fases del desarrollo embrionario y fetal, desde la implantación hasta el crecimiento general, pasando por la maduración del esqueleto y la función placentaria, y llega al feto a través de la placenta materna.[7]

Alrededor de 1 millón de personas en el mundo padecen deficiencia de VD (25-hidroxivitamina D [25OHD] sérica <20 ng/mL, referida tanto a la vitamina D_3 como D_2). Debido al aumento de las demandas fisiológicas de VD durante el embarazo, las mujeres gestantes son consideradas un grupo de alto riesgo para el padecimiento de deficiencia de VD. La VD es indispensable para la salud materna, el crecimiento fetal y posnatal al favorecer la absorción de calcio, la expresión de la hormona paratiroidea, el metabolismo del fosfato, la función de la placa de crecimiento y, posiblemente, la regulación del eje del factor de crecimiento similar a la insulina.[8,9] Su deficiencia durante el embarazo se ha asociado con resultados adversos para la salud de la madre y el feto incluido un mayor riesgo de preeclampsia, intolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, parto prematuro y crisis de hipocalcemia, así como un desarrollo esquelético fetal deficiente.[8-12] Estudios recientes han sugerido que, durante el embarazo, la prevalencia de un estado nutricional deficiente en VD oscila entre el 51,3 y el 100%.[8] El estado fisiológico de VD en mujeres embarazadas también es esencial para el feto. En este sentido, el principal metabolito circulante de VD o 25OHD

atraviesa la placenta y llega al feto, por lo cual el nivel en la sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento dependerá del estado materno, siendo un valor medio del 80% del valor de la madre. Si la madre es deficitaria, lo mismo le ocurre al feto.[7]

Algunos estudios previos en la Argentina evaluaron la magnitud del problema de insuficiencia de VD en madres de Ushuaia y Buenos Aires. En dichos estudios los valores promedio de 25OHD fueron de 6,3 ng/mL y 14,4 ng/mL, respectivamente.[13] Por otra parte, se evaluaron los niveles de 25OHD en recién nacidos de tres ciudades del sur de la Argentina observándose que los niveles de 25OHD (media±DS) fueron de 8,9 ± 5,7 ng/mL en bebés de Río Gallegos, de 12,6 ± 4,7 ng/mL en los de Comodoro Rivadavia y 14,1 ± 5,5 ng/mL en los de Ushuaia.[14]

El objetivo del presente estudio piloto fue evaluar los niveles de 25OHD en mujeres que cursaban el tercer trimestre del embarazo, la relación entre dichos niveles con variables maternas previas al parto, el tipo de parto y correlacionar los niveles de 25OHD maternos con los de la sangre del cordón umbilical de sus respectivos recién nacidos.

Materiales

Diseño del estudio

Estudio descriptivo de base poblacional.

Población

El estudio fue realizado en hospitales públicos del área metropolitana de la Ciudad de Buenos Aires, República Argentina. Se invitó a participar a mujeres mayores de 18 años que cursaban su tercer trimestre de embarazo entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

Muestra

De un total de 148 mujeres invitadas a participar, 127 fueron incluidas en el análisis. Todas completaron un cuestionario clínico que incluía antecedentes clínicos del embarazo y tipo de medicación utilizada al momento del estudio.

Las muestras de sangre fueron obtenidas en ayunas (-10.30 horas a.m.), se centrifugaron, y los sueros fueron guardados congelados a -18 ºC hasta la realización de las mediciones bioquímicas.

Se obtuvieron muestras de sangre de cordón umbilical posteriores al pinzamiento (clampeo) de este para determinaciones de 25OHD en los recién nacidos.

Criterios de inclusión: mujeres que cursaban el tercer trimestre de embarazo sin patologías asociadas.

Criterios de exclusión: embarazadas de alto riesgo o bajo tratamiento con fármacos que afectaran el metabolismo óseo y mineral. Ninguna de las mujeres tomaba suplementos de VD.

Variables del estudio

Variables antropométricas

- Edad: en años.
- Talla: medida en centímetros.
- Peso: expresada en kilogramos.
- Índice de masa corporal (IMC): talla sobre el peso al cuadrado.
- Época del año: categorizado según la estación del año en que se obtuvieron las muestras: verano, otoño, invierno y primavera.

Variables maternas

- Tensión arterial sistólica (TAS): definida como normal a un valor <140 mm Hg.
- Tensión arterial diastólica (TAD): definida como normal a valor <90 mm Hg.
- Edad gestacional (EG): según ecografía de primer trimestre para determinar la edad gestacional.
- Tipo de parto: se clasificó según si el parto se desarrolló por “vía vaginal” o “vía alta: operación cesárea”.

Consideraciones éticas

Las participantes firmaron un consentimiento informado previo a quedar incluidas dentro del estudio. El protocolo fue aprobado

por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, según disposición de ANMAT 5330/97 cumpliendo con sus requisitos éticos, legales y jurídicos, basados en el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (última versión y sus modificaciones).

Métodos

Seguimiento de las participantes

En todos los casos se facilitó un teléfono de contacto tanto a la paciente como al Servicio de Obstetricia de cada hospital participante, con la finalidad de poder ser avisados al momento del parto para la toma de muestra de sangre de cordón umbilical.

Una vez que fueron procesadas todas las muestras, cada participante recibió el informe de los resultados de sus estudios.

Determinaciones bioquímicas

Las determinaciones de 25OHD fueron realizadas mediante el método de radioinmunoanálisis (RIA)/competición proteica comercial (Elecsys® Vitamin D Roche S.A.) (Sensibilidad 2,2 ng/mL; hormona paratiroidea (iPTH): por un ensayo inmunorradiométrico (IRMA) comercial que detecta los 84 aminoácidos de la molécula intacta (sensibilidad 0,5 pg/mL). El calcio en sangre fue evaluado por absorción atómica (CV intraensayo de 0,9%); la fosfatasa alcalina ósea (FAO) se determinó mediante el uso de un kit comercial (Wiener S.A.), previa precipitación de la isoforma ósea con lectina de germen de trigo (CV intraensayo de 4,8%), y el telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTX o *Crosslap*) (CV intraensayo de 1,2 a 4,1%) fue realizado utilizando la metodología de electroquimioluminiscencia (ECLIA automatizado) (Elecsys2010®, Roche S.A.). Dichos análisis se realizaron al final del estudio en un único ensayo, para evitar las variaciones interensayo.

Evaluación de ingesta de calcio y VD

Se realizó un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) para relevar el consumo de alimentos y bebidas de las participantes, cuyas cantidades fueron expresadas en gramos o mililitros. El tamaño de las porciones fue valorado, tanto en peso crudo como cocido, utilizando modelos visuales de alimento y medidas caseras de uso habitual en la población estudiada. Para el análisis de la ingesta, las cantidades de alimentos y bebidas reportadas fueron convertidas a nutrientes, expresándose la ingesta de VD en microgramos (µg) y la ingesta de calcio en miligramos (mg).[15]

Análisis estadístico

Para el estudio de los distintos parámetros, todas la embarazadas fueron divididas según el nivel de 25OHD en tres grupos G1:<20 ng/mL, G2: 20-30 ng/mL, G3: >30 ng/mL.[1] Los datos se expresaron como media ± desvío estándar (DE) para variables continuas y como porcentajes (%) para las variables categóricas. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de las variables. En función de los resultados de esta prueba se realizaron análisis descriptivos de la población, paramétricos o no paramétricos. Las comparaciones entre grupos se efectuaron usando ANOVA para muestras independientes y Chi^2. Las correlaciones se calcularon mediante la prueba de Pearson. Un valor de $p<0,05$ se consideró significativo. Para el análisis estadístico se utilizó un procesador SPSS 20.0® Chicago, IL, USA.

Resultados

Las mujeres incluidas presentaron una edad promedio de 26 ± 6 años y una EG de 35,8±2,7 semanas.

Al dividir a las mujeres en grupos, según el valor de 25OHD, del total de las 127 mujeres incluidas en el estudio, el porcentaje de mujeres que se incluyeron en cada grupo fue de G1: 65,4%, G2: 22% y G3: 12,6%, sin encontrar diferencias significativas en

relación con la edad, EG, TAS, TAD, IMC, las ingestas de calcio y VD entre los 3 grupos (Tabla 1).

Se observó que, en relación con el tipo de parto, G1 presentó un porcentaje significativamente mayor de cesáreas en comparación con los otros dos grupos (p<0,05) (Tabla 1). No hubo diferencias significativas entre los grupos en los niveles de calcemia, PTH, FAO y CTX (véase Tabla 1).

Tabla 1. Variables antropométricas, maternas y bioquímicas por grupos según el valor de 25OHD.

	G1 (n=83)	G2 (n=28)	G3 (n=17)
Variables antropométricas y maternas			
Edad (años)	26±5	26±6	26±6
Edad gestacional (semanas)	35,9±2,7	35,9±2,8	34,9±2,3
TAS (mm Hg)	107,6±9,9	107,8±7,5	105,0±7,3
TAD (mm Hg)	65,7±8,1	63,6±5,6	62,5±5,8
IMC (kg/m^2)	24,1±4,6	22,5±2,8	23,3±3,1
Cesárea (%)	31,3	21,4*	25,0*;**
Ingesta de calcio (mg)	959,0±658,3	663,1±455,7	694,5±395,5
Ingesta VD (µg)	4,89±5,09	4,07±3,13	4,96±4,78
Variables bioquímicas			
25OHD (ng/mL)	15,2±3,8	23,5±2,7***	36,3±5,9***;#
PTHi (pg/mL)	28,3±7,9	24,2±9,9	23,0±7,8
calcemia (mg/L)	9,4±0,5	9,5±0,5	9,2±0,4
FAO (UI/L)	94,1±33,5	93,9±35,7	87,3±38,0
CTX (pg/mL)	592±293	704,6±429,4	640,5±246,1

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; VD: vitamina D; 25OHD: vitamina D; PTHi: hormona paratiroidea; FAO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1.
*p<0,05 vs. G1
**p<0,05 vs. G2
***P<0,0001 vs. G1
#p<0,0001 vs. G2

En relación con la época del año en que se obtuvieron las muestras, el 19,7% correspondió a verano; 13,4% a otoño: 21,3% a invierno y 45,7% a primavera. No se observaron diferencias significativas en la ingesta de calcio y VD y en las variables bioquímicas analizadas, salvo en la FAO, que tuvo un valor significativamente mayor en el otoño comparado con las otras estaciones del año (Tabla 2).

En 41 mujeres se obtuvieron muestras de sangre de cordón umbilical al momento del clampeo de este. El valor promedio de 25OHD en esas mujeres fue de 15,3±9,2 ng/mL y el valor promedio de 25OHD en sangre de cordón umbilical fue de 13,9±5,6 ng/mL.

Tabla 2. Variables maternas y bioquímicas por grupos según la época del año en que se tomó la muestra.

	Verano (n=25)	Otoño (n=18)	Invierno (n=27)	Primavera (n=58)
Variables maternas				
Ingesta de calcio (mg)	782±514	964±533	776±453	903±557
Ingesta VD (µg)	3,6±2,9	6,2±7,7	4,4±3,1	4,9±4,8
Variables bioquímicas				
25OHD (ng/L)	22,1±8,8	20,3±7,2	18,9±8,9	18,7±7,8
PTHi (pg/mL)	25,1±5,8	26,3±7,4	34,0±11,5	27,9±8,4
Calcemia (mg/mL)	9,4±0,6	9,5±0,5	9,4±0,4	9,4±0,5
FAO (UI/L)	85,4±29,3*	131,8±41,6	97,1±33,2*	83,3±26,2*
CTX (pg/mL)	549±230	721±267	687±313	595±369

VD: vitamina D; 25OHD: vitamina D; PTHi: hormona paratiroidea; FAO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1.
*p<0,05 vs. Otoño

Se encontró asociación lineal positiva (r=0,67; p<0,0001) entre los niveles séricos de 25OHD de sangre materna y sangre de cordón umbilical (Figura 1).

Se representa un gráfico de dispersión de puntos con una línea de tendencia central mostrando una correlación positiva entre los niveles de 25OHD materna y 25OHD de sangre

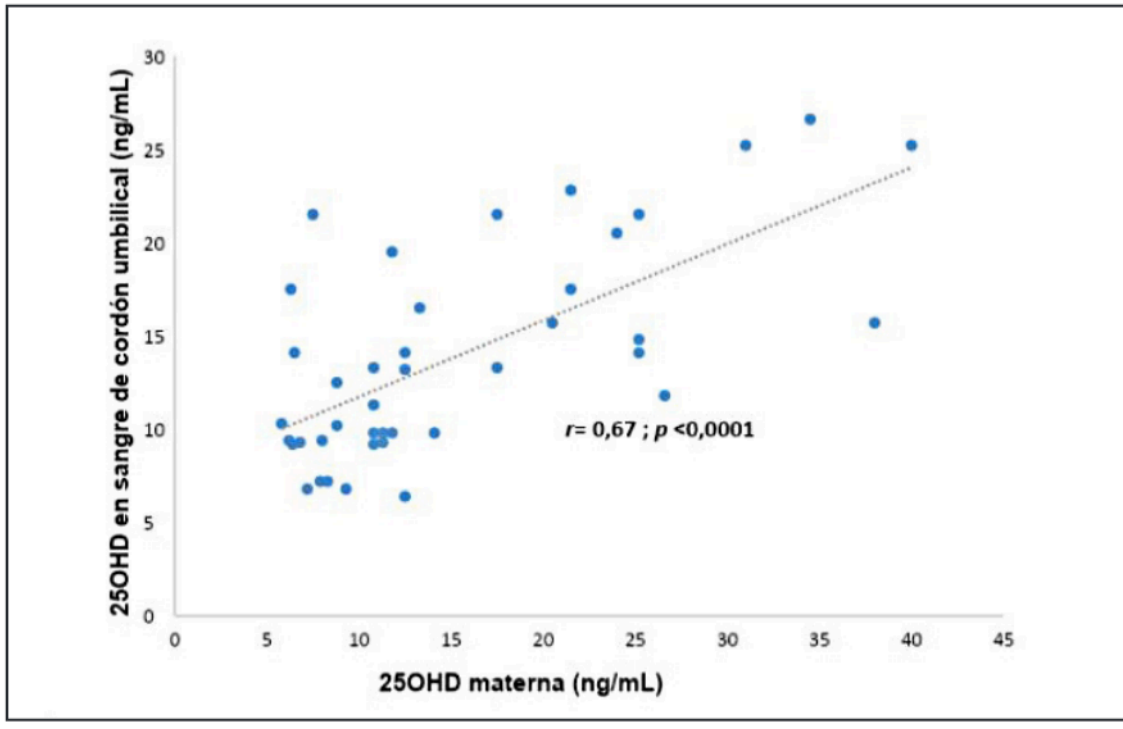


Figura 1. Correlación entre los niveles de 250HD maternos y de los recién nacidos.

de cordón umbilical. En el eje Y se grafican los datos de 25OHD en sangre de cordón umbilical y en el eje X los datos de 25OHD materna.

Discusión

En este estudio piloto se observó que alrededor del 80% de las gestantes estudiadas presentó niveles no óptimos y más del 50% presentó niveles deficientes de 25OHD. Asimismo, evidenciamos que "si bien no se observó diferencia significativa en las variables estudiadas" aquellas mujeres con valores de VD <20 ng/mL presentaron un mayor porcentaje de cesáreas en comparación con los otros dos grupos. Se encontró una asociación positiva entre los valores séricos de 25OHD maternos y del cordón umbilical de sus recién nacidos. Si bien el estudio fue realizado en un grupo pequeño de mujeres embarazadas, los resultados nos brindan información sobre los bajos niveles de VD que presentan las mujeres embarazadas que concurren para control de su embarazo y parto en el área metropolitana de la Ciudad de Buenos Aires, y los niveles disminuidos podrían ser una causa desfavorable al momento del parto.

Según estudios previos, el déficit de VD en mujeres embarazadas podría favorecer los partos por cesárea debido a la reducción de la funcionalidad de los músculos del piso pelviano y al mismo tiempo podría provocar un parto más largo y complejo.[7,16] Es por todos conocido el efecto de la vitamina D en la potencia y la función muscular y, al igual que en los músculos esqueléticos, en los músculos pelvianos presentan receptores para VD.[16] Este hecho explicaría en parte los hallazgos de una asociación inversa entre 25OHD y la posibilidad de cesárea. En tal sentido, Merewood y cols., tras analizar la regresión logística, teniendo en cuenta la raza, la edad, el nivel de estudios, la cobertura médica y el consumo de alcohol, reportaron que las mujeres con un nivel de 25OHD <15 ng/mL tenían casi 4 veces más probabilidades de ser sometidas a una cesárea (28%) que las mujeres con un nivel de 25OHD > 15 ng/mL (14%) [OR 3,84 (IC 95%: 1,71-8,62)],[17] datos similares a los reportados en otros estudios.[7,18,19]

En relación con la época del año en la que se tomaron las muestras, si bien nuestro estudio tuvo un alto porcentaje de mujeres evaluadas en primavera, los niveles promedio de 25OHD en cada época del año fueron similares, en contraposición a estudios recientes que muestran que mujeres embarazadas sin suplementos de VD tienen niveles mayores de VD en verano que en invierno y primavera.[19w] Un estudio publicado por Giacoia y cols. encontró en 60 mujeres que residían en la provincia de Buenos Aires y que cursaban el tercer trimestre de embarazo que los valores de 25OHD fueron más bajos en invierno comparado con el verano y que las mujeres obesas tuvieron menor valor de 25OHD comparado con las no obesas, siendo esto independiente de la estación del año. A diferencia de nuestro estudio, estos datos se obtuvieron en pacientes con embarazos de alto riesgo.[20]

En relación con los niveles de VD maternos y en sangre de cordón umbilical, nuestros datos concuerdan con un estudio previo publicado por Treiber y cols., quienes demostraron en una cohorte prospectiva que el 48% de los recién nacidos y el 66% de las madres en el momento del parto presentaban insuficiencia de VD, y que el 18% de los recién nacidos y el 26% de las madres presentaban deficiencia de VD, observando una alta prevalencia de deficiencia de VD especialmente entre los recién nacidos.[21]

El presente trabajo aporta resultados sobre los niveles de 25OHD en mujeres que cursaban el tercer trimestre del embarazo de la ciudad de Buenos Aires, su relación con el tipo de parto y la existencia de una correlación entre los niveles maternos de 25OHD y los de la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos. Si bien es necesario ampliar el número de mujeres gestantes así como ampliar los datos de VD en sangre de cordón umbilical de

los recién nacidos, estos estudios se alinean con los ya publicados sobre la necesidad de mejorar el estado de VD materna en los países en desarrollo en un esfuerzo por apoyar los mejores resultados de salud materna e infantil en estas regiones.[22] Como desafío de esta investigación se debería pensar una estrategia en común en el ámbito nacional para la evaluación de los niveles de VD y en enfoques preventivos que puedan integrarse en los entornos de atención prenatal ya existentes.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: octubre 2023
Aceptado: enero 2024

Referencias

1. Sánchez A, Oliveri M B, Mansur J L, Fradinger E, Mastaglia SR. Guía de la federación argentina de sociedades de endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* 2015;11(2):151-71.
2. Al-Khalidi B, Kimball SM, Kuk JL, Ardern CI. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clin Nutr* 2019;38(2):820-8. doi:10.1016/j.clnu.2018.02.025
3. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane *Database Syst Rev* 2023;2(2):CD011511. doi:10.1002/14651858.CD011511.pub3
4. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):87. Published 2022 Dec 21. doi:10.3390/ijms24010087
5. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People with Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2023;176(3):355-63. doi: 10.7326/M22-3018.
6. Ghaseminejad-Raeini A, Ghaderi A, Sharafi A, et al Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: a comprehensive review. *Front Immunol* 2023;14:950465. doi: 10.3389/fimmu.2023.950465.
7. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients* 2022;14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900.
8. Morales-Suárez-Varela M, Uçar N, Soriano JM, Llopis-Morales A, Sanford BS, Grant WB. Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022;14(19):4124. doi:10.3390/nu14194124
9. Wong RS, Tung KTS, Mak RTW, et al. Vitamin D concentrations during pregnancy and in cord blood: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2022;80(12):2225-36. doi:10.1093/nutrit/nuac023
10. Luo T, Lin Y, Lu J, Lian X, Guo Y, Han L, Guo Y. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on bone health and offspring growth: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022;17(10):e0276016. doi: 10.1371/journal.pone.0276016.
11. Zhang H, Wang S, Tuo L, Zhai Q, Cui J, Chen D, Xu D. Relationship between Maternal

Vitamin D Levels and Adverse Outcomes. *Nutrients* 2022;14(20):4230. doi: 10.3390/nu14204230.

12. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane *Database Syst Rev* 2019;7(7):CD008873. doi:10.1002/14651858.CD008873.pub4
13. Oliveri B, Mautalen C, Alonso A, y cols. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina* 1993;53:315-20.
14. Tau C, Bonifacino MM, Scaiola E y cols. Niveles circulantes de 25 hidroxivitamina D en población materno-infantil de zonas de riesgo del país: Provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Infant* 2004; XI: 199-204.
15. Brito GM, Mastaglia SR, Goedelmann C, Seijo M, Somoza J, Oliveri B. Exploratory study of dietary intake and prevalence of vitamin D deficiency in women > 65 years old living in their family home or in public homes of Buenos Aires city, Argentina. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013; 28(3): 816-22.
16. Aydogmus S, Kelekci S, Aydogmus H, Demir M, Yilmaz B, Sutcu R. Association of antepartum vitamin D levels with postpartum pelvic floor muscle strength and symptoms. *Int Urogynecol J* 2015;26(8):1179-84. doi:10.1007/s00192-015- 2671-3
17. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):940-5. doi: 10.1210/jc.2008-1217.
18. Yuan Y, Liu H, Ji C, Guo X, Hu L, Wen J, Cai M. Association of Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Second Trimester with Delivery Mode in A Chinese Population. *Int J Med Sci* 2017;14(10):1008-14. doi: 10.7150/ijms.20337.
19. Amiri M, Rostami M, Sheidaei A, Fallahzadeh A, Ramezani Tehrani F. Mode of delivery and maternal vitamin D deficiency: an optimized intelligent Bayesian network algorithm analysis of a stratified randomized controlled field trial. *Sci Rep* 2023;13(1):8682. doi: 10.1038/s41598-023-35838-6.
20. Giacoia E, Costanzo PR, Mansur J. Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2019;56(4): 327-32.
21. Treiber M, Mujezinović F, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. *J Int Med Res* 2020;48(10):300060520955001. doi: 10.1177/0300060520955001.
22. van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, Murray E, Worsley A, Daly RM. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients* 2018;10(5):640. doi: 10.3390/nu10050640.