Vitamina D: Impacto en la reproducción humana, el embarazo y el bienestar fetal

Autores: E.L. Heyden, S.J. Wimalawansa

Fuente del artículo traducido:

E.L. Heyden, S. W. (2018). Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.

ABSTRACTO

El embarazo genera una demanda excepcional sobre la disponibilidad de vitamina D y calcio; por lo tanto, sus deficiencias durante este período representan un riesgo tanto para la madre como para el feto. A nivel mundial, las deficiencias de vitamina D y otros micronutrientes son frecuentes durante el embarazo, especialmente en países en desarrollo, donde las mujeres embarazadas tienen un acceso limitado a suplementos nutricionales. Se ha reportado que la deficiencia de vitamina D puede alcanzar hasta el 40% entre las mujeres embarazadas. A medida que avanza el embarazo, los requerimientos de vitamina D aumentan, lo que puede agravar una hipovitaminosis D preexistente. En consecuencia, la hipovitaminosis D se asocia cada vez más con una mayor incidencia de aborto espontáneo, preeclampsia, diabetes gestacional, vaginosis bacteriana y un crecimiento y desarrollo fetal e infantil alterados. Esta revisión examina los avances recientes en la comprensión de la vitamina D y como influye en la reproducción humana, con énfasis en el embarazo y sus resultados. Dada la gravedad del tema, es urgente que los profesionales de la salud sean conscientes de los riesgos asociados con la falta de identificación y corrección de la deficiencia de vitamina D. Identificar y corregir esta deficiencia, incluyendo la exposición segura al sol, es especialmente relevante para quienes buscan ayuda con problemas de fertilidad o consulta prenatal, así como para aquellas que están en las primeras etapas de su embarazo. Los datos indican efectos protectores significativos de la vitamina D durante el embarazo cuando el nivel sérico de 25(OH)D supera los 30 ng/mL antes del embarazo y durante el primer trimestre, y se mantienen niveles adecuados a lo largo de toda la gestación.

INTRODUCCIÓN

El éxito de la reproducción humana depende, en parte, de una hormona generada por la exposición a la radiación UVB, específicamente la vitamina D. Mantener niveles adecuados de vitamina D es fundamental para lograr resultados óptimos en la salud materna y fetal **[1]**. Incluso antes de la concepción, la vitamina D activa y/o mantiene procesos que facilitan la fertilización y la implantación **[2-6]**. En las mujeres, la hipovitaminosis D se relaciona con subfertilidad, infertilidad y alteraciones patológicas en tejidos reproductivos esenciales, como el endometrio **[7,8]**.

En ambos géneros, masculino y femenino, la deficiencia de vitamina D reduce la probabilidad de éxito reproductivo **[9,10]**. En cuanto la fertilidad masculina, la vitamina D afecta la calidad del semen, el conteo de espermatozoides, así como su morfología y motilidad, y es fundamental para mantener la integridad del ADN en los

espermatozoides y aumentar su viabilidad [7,8]. En cuanto a la reproducción femenina, la deficiencia de vitamina D tiene implicaciones más complejas, predisponiendo a diversas anomalías tanto en las mujeres embarazadas como en sus descendientes. La deficiencia de vitamina D en las madres es un problema global. Por ejemplo, se ha observado que una alta proporción de bebés y sus madres en Nueva Inglaterra (EE. UU.) presentan deficiencia de vitamina D, a pesar del uso de suplementos vitamínicos prenatales [11]. Por lo tanto, el uso rutinario de vitaminas prenatales puede no ser suficiente, ya que muchas multivitaminas pueden no contener la cantidad adecuada de vitamina D para asegurar niveles óptimos en el momento del parto.

Una vez que se inicia un embarazo, la persistencia de la deficiencia de vitamina D representa una amenaza reconocida para la salud de la mujer y el feto. La identificación y corrección de esta deficiencia durante el embarazo son esenciales, ya que su continuidad puede provocar daños permanentes en el desarrollo del feto [12]. Por ejemplo, las niñas que padecen raquitismo infantil debido a una grave deficiencia de vitamina D en la madre son más propensas a tener una pelvis estrecha, lo que puede dificultar el parto y es una causa conocida de mortalidad materna [13].

Incluso una deficiencia leve de vitamina D en la madre puede ser perjudicial para la salud de la mujer y del feto. Niveles óptimos de 25(OH)D materna [por ejemplo, 40 ng/mL (100 nmol/L)] favorecen un incremento en la producción de $1,25(OH)_2D$ durante el embarazo, lo que se asocia con una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia y en los resultados adversos para el feto [14-16]. Además, los niveles séricos de vitamina D no se ven afectados por el polimorfismo molecular de su proteína de unión a la vitamina D (DBP). Sin embargo, los niveles de DBP materna aumentan con la edad gestacional hasta la semana 35 [17].

1.1. Metabolismo de la Vitamina D

En los seres humanos, la vitamina D se sintetiza mediante la penetración de UVB en la epidermis y la dermis, lo que provoca un cambio conformacional en una molécula de 7-dehidrocolesterol, transformándose en 9,10-secosterol, conocido como pre vitamina D_3 [18]. Posteriormente, la pre vitamina D se une a la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) y es transportada al hígado, donde se somete a 25-hidroxilación en los hepatocitos, convirtiéndose en 25(OH)D [9, 19, 20]. La conversión final a su forma activa ocurre en las células tubulares del riñón, generando $1,25(OH)_2D$, que es la forma hormonal de la vitamina D. Este proceso se lleva a cabo enzimáticamente en las mitocondrias de las células tubulares renales mediante las enzimas CYP27A1, CYP27B1 y CYP24A1 [19]. Además, varias células, como los macrófagos, tienen la capacidad de convertir 25(OH)D en su forma activa y hormonal fuera del riñón, lo que se conoce como producción extrarrenal de $1,25(OH)_2D$ [9,20].

Las fuentes alimentarias también pueden proporcionar vitamina D bioactiva, principalmente D_2 (como los champiñones expuestos al sol) y D_3 de fuentes marinas (salmón, hígado de bacalao). La vitamina D_3 es de origen animal, mientras que la D_2 proviene de fuentes vegetales o de hongos; en la circulación, la D_3 tiene una vida media dos veces más larga que la D_2 [10, 21, 22]. Aunque tanto la vitamina D_3 como la D_2 pueden satisfacer las necesidades fisiológicas y mantener niveles saludables de 25(OH)D, la vitamina D_2 es menos eficaz en este aspecto que la vitamina D_3 [17]. Además, se ha

demostrado que la administración diaria regular de vitamina D, ya sea D_3 o D_2, es significativamente más efectiva para mantener los niveles de 25(OH)D que la administración intermitente.

Esto cuestiona la práctica de la dosificación oral con dosis grandes y únicas, especialmente de D_2, en el rango de 50,000 a 100,000 UI. Estudios recientes indican que la vitamina D_2 se elimina de la circulación en aproximadamente una semana **[23]**. Sin embargo, tanto la vitamina D_2 como la D_3 se metabolizan en sus formas activas, $1,25(OH)_2D_2$ y $1,25(OH)_2D_3$, respectivamente, y ambas formas activas tienen una afinidad similar por el receptor de vitamina D (VDR). Sin embargo, la duración de su actividad biológica parece variar debido a su diferente duración de vida media **[19]**.

1.2. Acciones de la vitamina D

La forma activa, $1,25(OH)_2D$, desencadena tanto efectos genómicos como no genómicos a través del receptor de vitamina D (VDR) **[3]**. Por lo tanto, los VDR se localizan en posiciones estratégicas dentro del núcleo celular y en diversas áreas de las membranas celulares, y se encuentran prácticamente en todos los tejidos y en una variedad de tipos celulares **[8,19]**. Así, se podría considerar probable que la vitamina D ejerza efectos pleiotrópicos en todos los sistemas del cuerpo.

Los efectos no genómicos de la vitamina D se producen rápidamente; ejemplos de estos incluyen la activación de quinasas, la modulación del potencial eléctrico de la célula y la activación de canales iónicos **[19,24]**. Por el contrario, los efectos genómicos ocurren a lo largo de un período más prolongado y son mediados por $1,25(OH)_2D$ a través del VDR nuclear, iniciando y modulando la expresión génica **[14]**, que es fundamental para el desarrollo fetal. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D compromete el desarrollo fetal **[1,10]**.

Las anomalías en el VDR y la disponibilidad inadecuada de $1,25(OH)_2D$ provocan los signos y síntomas de la deficiencia de vitamina D **[20]**. Sin embargo, en relación al embarazo, los signos o síntomas evidentes de deficiencia de vitamina D pueden no ser percibidos o reconocidos por la paciente, pero pueden presentarse como un aborto espontáneo u otras complicaciones del embarazo, como la preeclampsia, la diabetes gestacional o el parto prematuro **[25-27]**. Es importante destacar que, además de la exposición solar y la ingesta dietética, los niveles de vitamina D en suero pueden ser afectados por enfermedades maternas, lo que a su vez puede influir en los niveles de vitamina D tanto en la madre como en el feto. Por ejemplo, se ha demostrados que las mujeres con depresión materna tienen niveles más bajos de 25(OH)D en suero y tienden a dar a luz bebés con menor peso al nacer, especialmente durante los meses de invierno, en comparación con las mujeres no deprimidas **[28]**.

1.3. Suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D

Desde un punto de vista práctico, la insuficiencia de vitamina D debe considerarse como deficiencia de vitamina D, especialmente durante el embarazo, ya que ambos términos reflejan niveles de vitamina D insuficientes para respaldar adecuadamente los procesos fisiológicos vitales; esta distinción no es justificada y carece de fundamento científico **[29,30]**. La evidencia actual respalda que, para satisfacer las necesidades fisiológicas, el 25(OH)D circulante debe estar entre 40 y 60 ng/mL (100–150 nmol/mL) durante el

embarazo; para alcanzar estos niveles en sangre, se requiere una ingesta diaria de 4,000 UI de vitamina D_3 **[9, 26, 31]**.

Históricamente, hasta la década de 1990, la comunidad médica consideraba que la suficiencia de vitamina D se definía por la ausencia de raquitismo u osteomalacia, sin tener en cuenta adecuadamente los requerimientos de vitamina D durante el embarazo y en diversas enfermedades **[32,33]**. En 1997, el Instituto de Medicina (IOM) estableció que 200 UI diarias de vitamina D son suficientes para satisfacer las necesidades diarias, sin recomendar un aumento en la suplementación de vitamina D durante el embarazo o la lactancia **[1]**.

En el transcurso del tiempo, los esfuerzos del IOM de 1997 resultaron ser perjudiciales, permitiendo que muchos embarazos se desarrollaran bajo el riesgo de hipovitaminosis D. Además, esto impidió el inicio de ensayos clínicos de vitamina D que utilizaran dosis más altas, todo ello debido a un temor infundado (en ausencia de datos) a que se produjera toxicidad por vitamina D **[32,34]**. Trece años después, se encargó a otro comité del IOM que revisara estos problemas, sin embargo no hubo cambios significativos **[35]**. Las causas comunes que contribuyen a las deficiencias de vitamina D en las mujeres embarazadas se muestran en la (**Tabla 1**).

Tabla 1. Factores de riesgo comunes para desarrollar deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas. **[9]**

- **Problemas de estilo de vida:**
  - Evitar la exposición al sol
  - Uso de protector solar y cobertura de la piel con prendas
  - Trabajo nocturno y sueño diurno
  - Veganismo y vegetarianismo
  - Ropa que minimiza la exposición a UVB
  - Factores personales, sociales y culturales
  - Hábitos dietéticos: vegetarianismo y dietas sin pescado
- **Ambientales:**
  - Contaminación atmosférica
  - Residencia en latitudes del norte o del sur y en altitudes elevadas
  - Estación del año: invierno prolongado
- **Genéticos:**
  - Piel más oscura
  - Deficiencias enzimáticas
- **Medicamentos que alteran el metabolismo de la vitamina D:**
  - Antiepilépticos y glucocorticoides
  - Inmunosupresores
  - Medicamentos antirretrovirales
- **Embarazo:**
  - Embarazo de gemelos o múltiple
- **Síndromes de malabsorción:**
  - Enfermedad celíaca
  - Enfermedad de Crohn
  - Microbiota alterada
  - Trastornos alimentarios
- **Enfermedades inflamatorias**
- **Obesidad y sobrepeso**
- **Deterioro hepático o renal (insuficiencia hepática o renal crónica):**
  - Capacidad reducida para activar la vitamina D

1.4. Confusión en las recomendaciones actuales para la vitamina D

El comité del IOM de 2010 definió la insuficiencia de vitamina D como valores por debajo de 20 ng/mL; la deficiencia de vitamina D como cualquier valor entre 10 y 19 ng/mL; y la deficiencia severa de vitamina D como valores inferiores a 10 ng/mL. Es importante destacar que el valor de corte del IOM de menos de 20 ng/mL para la insuficiencia y la deficiencia está validado únicamente para la población norteamericana y se basa en las necesidades para la salud ósea, no para la salud reproductiva ni para otros problemas de salud extraesqueléticos **[1, 32, 37, 38]**. Por lo tanto, este valor no debe considerarse ni utilizarse para condiciones y enfermedades distintas a las esqueléticas en los caucásicos de América del Norte. Poco después de las recomendaciones actuales del IOM **[35]**, la Sociedad Endocrina trató algunos de los problemas generados en las directrices del IOM **[39]**, se implementaron guías adicionales que ampliaron la información sobre la deficiencia de vitamina D **[40-46]**.

En el año 2011, la Sociedad Endocrina publicó recomendaciones que definían los valores por debajo de 20 ng/mL como deficiencia de vitamina D y los valores entre 20 y 29 ng/mL como insuficiencia de vitamina D **[36-39]**, lo cual es ahora aceptado globalmente por la mayoría de los expertos **[26, 39, 45]**. Aunque las contribuciones de la Sociedad Endocrina representan un avance importante, no reflejan el nivel fisiológico de vitamina D (es decir, suficiencia) requerido para poblaciones específicas, incluidas las mujeres embarazadas. Esta revisión trata la falta de conocimiento existente en este tema.

En concordancia con otros (la mayoría), los autores consideran que un valor de al menos 30 ng/mL, o incluso más alto, cercano a 40 ng/mL, es necesario durante el embarazo para asegurar el máximo beneficio para la madre y el feto **[16]**. Este nivel de suficiencia debería minimizar la posibilidad de una caída estacional en los niveles de vitamina D hacia rangos de insuficiencia o deficiencia, lo cual suele ocurrir durante los meses de invierno. Por lo tanto, un nivel más alto de 40 ng/mL sería más adecuado para satisfacer las necesidades de la mujer embarazada y del feto en desarrollo, y representaría un enfoque más seguro.

En ausencia de pruebas de laboratorio para determinar los niveles de 25(OH)D, el estado de vitamina D de una mujer embarazada será desconocido, lo que reduce la probabilidad de que se realice una intervención adecuada. Para las mujeres en países en desarrollo y grupos vulnerables donde la prevalencia de deficiencia de vitamina D es alta, se recomienda una suplementación rutinaria de 4,000 UI al día, incluso sin medir los niveles de 25(OH)D (una prueba que resulta costosa e inasequible para la mayoría de las personas); esta dosis es segura y no provocará efectos adversos en mujeres embarazadas.

1.5. Prevalencia de la deficiencia de vitamina D

La falta de exposición a la radiación UVB es la principal causa de la deficiencia de vitamina D **[47]**. Los cambios en el estilo de vida y el aumento de la exposición al sol son difíciles de implementar. Aparte de la suplementación, la dieta puede proporcionar solo el 10% de las necesidades de vitamina D de una persona promedio **[48,49]**. Aunque las dietas no vegetarianas (especialmente las basadas en pescado) aportan una pequeña cantidad de vitamina D_3, resultando en un nivel de 25(OH)D que es 8 ng/mL más alto que el de los vegetarianos y veganos, la dieta por sí sola no es suficiente para alcanzar la

suficiencia de vitamina D [50]. En resumen, la deficiencia de vitamina D se ha convertido en una enfermedad global de alta prevalencia [5, 51-53].

La dieta, junto con la exposición al sol de manera ocasional, ha demostrado ser ineficaz para prevenir la epidemia de deficiencia de vitamina D en las poblaciones más vulnerables. Esto es particularmente importante cuando se implementan las medidas recomendadas para evitar el sol, como el uso de protector solar y la cobertura casi completa o completa de la piel con ropa, ya que estas medidas pueden agravar el problema al generar deficiencias adicionales de vitamina D [47].

Además, desde finales de otoño hasta mediados de primavera, es prácticamente imposible sintetizar vitamina D a través de la piel mediante la exposición solar, ya que el ángulo cenital de la Tierra se vuelve más oblicuo en relación con el sol, desviando la radiación UVB y, por lo tanto, impidiendo su penetración atmosférica [18,54]. Durante esta temporada, la suplementación, la dieta y la movilización de vitamina D desde los depósitos, como el hígado y el tejido adiposo, se convierten en las únicas fuentes de vitamina D disponibles.

1.6. Prevalencia de la vitamina D en el embarazo

En relación con las mujeres en edad reproductiva y aquellas que están embarazadas, la incidencia de deficiencia de vitamina D es sorprendentemente alta [9, 26,27, 54]. Se estima que la prevalencia de deficiencia de vitamina D puede alcanzar hasta el 40% en mujeres embarazadas [36]. Sin embargo, esto podría ser mayor que lo estimado, ya que una fuente indica que aproximadamente dos de cada tres embarazos en los Estados Unidos presentan niveles subóptimos/insuficientes de vitamina D materna, siendo mayor el porcentaje en afroamericanos y mexicanos americanos [55]. En el caso de los afroamericanos en los Estados Unidos, se estima que la deficiencia de vitamina D es seis veces más común que en la población blanca [9, 20, 53].

Un tono de piel más oscuro se reconoce universalmente como un factor que aumenta el riesgo de desarrollar y mantener deficiencia de vitamina D, debido a los efectos bloqueadores de los rayos UVB asociados con un mayor contenido de melanina en la piel [18,56]. Dependiendo del grado de oscuridad, una persona con piel más oscura puede necesitar de 5 a 10 veces más tiempo de exposición a los rayos UVB que una persona con piel clara para sintetizar la misma cantidad de vitamina D [57]. Fumar durante el embarazo reduce aún más los niveles de 25(OH)D en suero y afecta negativamente a otras hormonas que regulan el calcio, lo que puede resultar en un hiperparatiroidismo secundario relativo tanto en la madre como en el feto [58]. La situación puede ser aún más complicada en aquellos que están bajo tratamiento con medicamentos antiepilépticos, antirretrovirales y antipsicóticos [59].

2. Consecuencias reproductivas de la insuficiencia de vitamina D

La eficiencia del sistema hormonal de la vitamina D depende en gran medida de la disponibilidad de sustrato, el cual se refiere a cualquier forma de vitamina D que pueda convertirse progresivamente en la forma hormonal activa, $1,25(OH)_2D$. Con pocas excepciones, la unión al receptor de vitamina D (VDR) es específica y responde únicamente a $1,25(OH)_2D$; sin embargo, 25(OH)D también puede competir por la unión al VDR a concentraciones superiores a 10^4 [60-62]. Una particularidad es la capacidad del

VDR para responder al ácido biliar secundario, el ácido litoquólico, actuando como un sensor que indica y desencadena respuestas en etapas posteriores **[63]**.

El aumento del 50% al 100% de los niveles de 1,25$(OH)_2$D en la sangre materna desde el periodo pre gestacional y durante el embarazo refleja claramente la mayor necesidad de vitamina D en esta etapa de la vida **[64-66]**. Para satisfacer esta necesidad, las mujeres deben aumentar su ingesta de vitamina D y/o garantizar una exposición segura al sol a lo largo del embarazo y durante la lactancia **[64]**. El 1,25$(OH)_2$D no atraviesa fácilmente la placenta, mientras que su precursor, el 25(OH)D, sí lo hace, lo que permite al feto sintetizar su propia vitamina D "activa" a partir del sustrato disponible de manera controlada **[51,53]**. Por lo tanto, los niveles de 1,25$(OH)_2$D en la madre no reflejan la disponibilidad de sustrato para el feto en desarrollo, pero los niveles de 25(OH)D maternos son un indicador preciso de la disponibilidad de vitamina D para el feto **[67,68]**. En general, la concentración de vitamina D en el feto es aproximadamente el 70% de la madre **[1,65]**.

2.1. Deficiencia de vitamina D durante el embarazo

A menudo, las consecuencias de la deficiencia de vitamina D limitan la capacidad de sintetizar cantidades adecuadas de 1,25$(OH)_2$D, lo que es indispensable para facilitar funciones biológicas esenciales. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina D disminuye la producción del péptido antimicrobiano catelicidina **[5,53]**. En mujeres embarazadas, esto implica una menor capacidad para defenderse contra infecciones bacterianas, incluso en el tracto reproductivo **[5]**. Como resultado, el crecimiento excesivo de bacterias puede amenazar e incluso interrumpir un embarazo; la catelicidina ayuda a contrarrestar esta amenaza **[5,53]**.

Además de la producción de catelicidina en las estructuras reproductivas, el trofoblasto también genera este péptido antimicrobiano para proteger el óvulo fertilizado de ataques bacterianos **[69]**. Las repercusiones de la disminución en la disponibilidad de sustrato se evidencian claramente a través de los efectos de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D durante el embarazo **[64]**. Estas consecuencias se extienden más allá del nacimiento y pueden afectar negativamente tanto a la madre como al niño. La (**Figura 1**) muestra diversas enfermedades y síntomas asociados con la hipovitaminosis D materna.

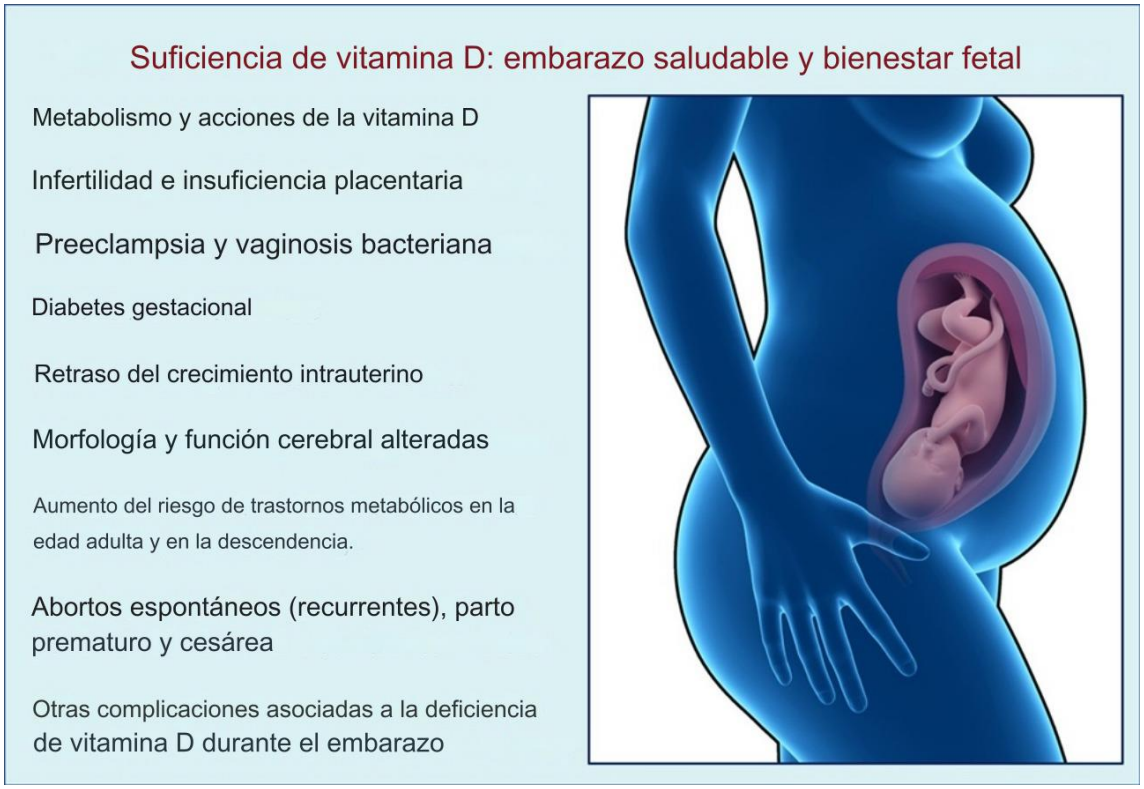

Fig. 1. Se representan los componentes maternos y fetales que se ven afectados o influenciados por la presencia de vitamina D, así como las vulnerabilidades asociadas a la hipovitaminosis D.

2.2. Fertilización y regulación inmune

El acto de fertilización también está influenciado por la actividad no genómica mediada por el receptor de vitamina D (VDR) de 1,25$(OH)_2$D. Al aumentar las concentraciones intracelulares de calcio, la vitamina D activa mejora la unión entre el espermatozoide y el óvulo, además de incrementar la actividad de la acrosina, la enzima responsable de digerir la zona pelúcida del óvulo, lo que permite que el espermatozoide penetre y complete el proceso de fertilización [2,3]. En las mujeres, los problemas de infertilidad son más complejos por lo que no se va a tratar en esta revisión.

Durante la fertilización, el sistema inmunológico femenino debe tolerar el tejido extraño que se forma a partir del óvulo fertilizado. La vitamina D en su forma activa estimula la actividad de las células T reguladoras (Treg) para inducir la tolerancia inmune y favorecer la implantación, un mecanismo protector que se ha desarrollado durante la evolución [70].

En un aporte adicional por inducir la tolerancia inmune y prevenir el rechazo del embrión implantado, el 1,25$(OH)_2$D inhibe la liberación de citoquinas Th1, que promueven el rechazo, y favorece la liberación de citoquinas Th2, que promueven la tolerancia [5]. La vitamina D regula la tolerancia inmune desde los inicios de la concepción y continúa haciéndolo durante el embarazo [5]. Además de sus funciones fundamentales en la reproducción humana, se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D está asociada con un fallo de implantación [54].

En ambos géneros, la deficiencia de vitamina D puede afectar la fertilidad. Sin embargo, no siempre los problemas son atribuibles a la mujer. Estudios han demostrado que en parejas infértiles, entre el 30% y el 40% de la responsabilidad de la infertilidad recae en la pareja masculina [55]. Se ha evidenciado que la vitamina D influye directamente en la motilidad y viabilidad de los espermatozoides [71], así como en la biosíntesis de estrógenos y testosterona, cuyos niveles óptimos impactan en la fertilidad masculina [72].

2.3. Infertilidad

En lo que respecta a la infertilidad masculina, parece existir una fuerte correlación entre el éxito reproductivo y el estado de vitamina D [2,7]. Los estudios en roedores proporcionan información valiosa [55]. Un estudio realizado en ratas encontró que la tasa de éxito reproductivo era un 44% menor en ratas machos con deficiencia de vitamina D en comparación con aquellas que tenían niveles adecuados de esta vitamina [73]. Los ratones knockout para el receptor de vitamina D con deficiencia de vitamina D presentan una fertilidad significativamente afectada, recuentos de espermatozoides disminuidos y una menor motilidad espermática [74]. Estos efectos también parecen ser evidentes en los seres humanos [74].

La motilidad de los espermatozoides se ve afectada por una elevación no genómica del calcio intracelular [3]. El calcio extracelular disponible se encuentra en los fluidos de la próstata y las vesículas seminales [3], así como en los fluidos del tracto reproductivo femenino [6], y es esencial para facilitar la motilidad y actividad de los espermatozoides. Es importante destacar que se ha determinado que la motilidad espermática tiene mayor importancia en la fertilidad masculina que la morfología anormal de los espermatozoides, lo que destaca el papel no genómico del $1,25(OH)_2D$ en la motilidad y fertilización espermática, a pesar de la evidencia indirecta [3].

Blomberg et al., encontraron que los hombres con niveles de vitamina D inferiores a 10 ng/mL presentaban un menor número de espermatozoides morfológicamente normales y una reducción en la motilidad espermática en comparación con aquellos con niveles de vitamina D superiores a 30 ng/mL [55,74]. Los sujetos del estudio fueron seleccionados de la población general, de la cual se identificó que el 44% presentaba insuficiencia de vitamina D. Además, los hombres con disfunción testicular presentan una baja expresión de CYP21R, lo que conlleva a niveles reducidos de 25(OH)D en suero y tejidos, y son propensos a desarrollar osteoporosis, a pesar de tener niveles normales de testosterona [55]. La (**Fig. 2**) muestra las funciones fisiológicas asociadas con niveles adecuados de 25(OH)D en suero.

La deficiencia de vitamina D puede afectar negativamente la fertilidad femenina al alterar la fisiología ovárica y alterar el reclutamiento y la selección folicular [4]. Por ejemplo, en mujeres con hipovitaminosis D, el endometrio puede volverse menos receptivo para la implantación [2]. Para facilitar la implantación, la vitamina D activa actúa como un potente regulador de la expresión de factores de crecimiento y citoquinas, creando un microambiente favorable que desempeña un papel crítico en la receptividad endometrial, así como en la invasión trofoblástica y la placentación [6].

Una vez que se produce la fertilización en la trompa de Falopio, el óvulo fertilizado inicia pasivamente un trayecto de 3 a 5 días hacia el endometrio [75]. Este proceso es impulsado por una capa de cilios que recubren el lumen de la trompa y por la peristalsis que

impulsa el óvulo hacia adelante [75]. Estudios futuros podrían revelar un papel importante de la vitamina D en estos eventos previos a la implantación.

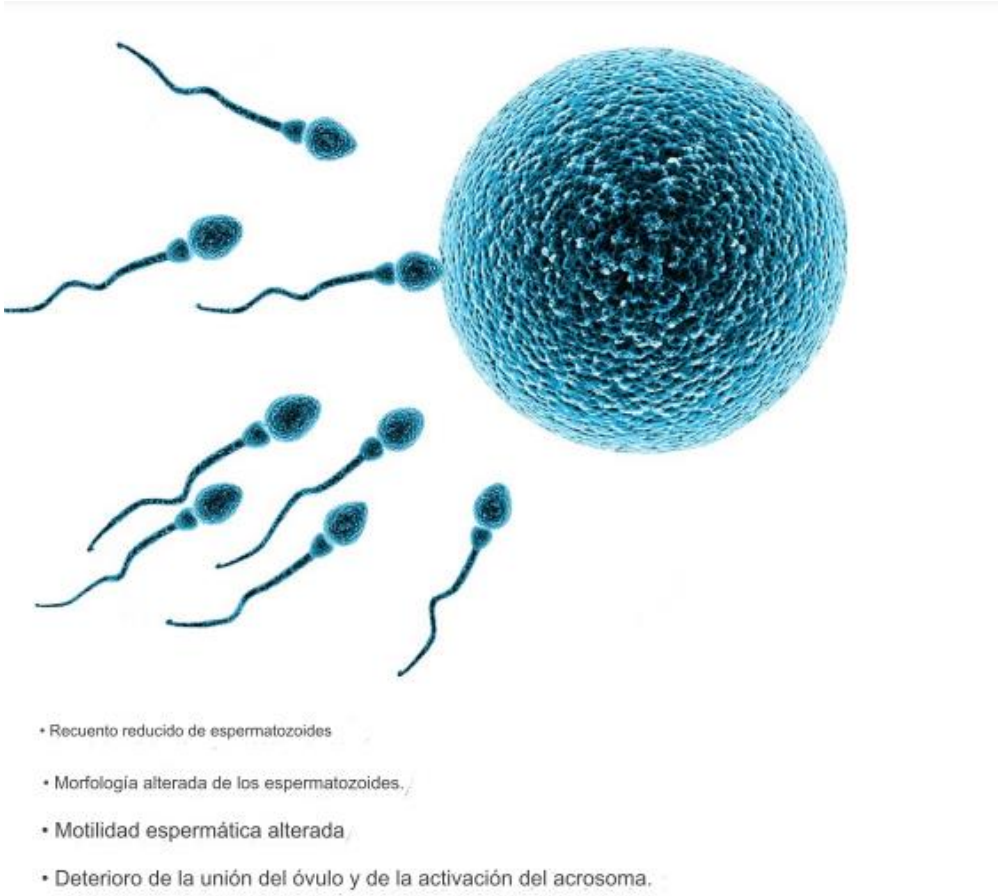

Fig. 2. Efectos fisiológicos de la vitamina D en la mejora de la eficacia de los espermatozoides durante la fertilización.

2.4. Insuficiencia placentaria

La importancia de la vitamina D en la implantación y la placentación son ampliamente reconocidos, y la expresión del receptor de vitamina D (VDR) en la placenta se considera un regulador crítico del crecimiento de la placenta y del feto [76]. Además, la vitamina D es fundamental para la regulación de los genes implicados en el desarrollo placentario temprano [77]. De igual manera, el 1,25$(OH)_2$D aumenta la disponibilidad del factor de crecimiento endotelial vascular [78]. Se ha observado que las mujeres embarazadas con niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL tienen bajos niveles de factor de crecimiento placentario, lo que podría resultar en preeclampsia y en un crecimiento fetal deficiente [70,79].

La alteración del crecimiento placentario puede llevar a una insuficiencia vascular en la placenta y a la inflamación; esta combinación predispone a las madres embarazadas a desarrollar preeclampsia y sus efectos adversos asociados [80]. En cuanto a la inflamación placentaria, se ha reconocido que la vitamina D influye en su supresión [69,80]. Tanto los efectos clásicos de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio como sus funciones inmunológicas, que no están completamente establecidas de manera concluyente, son

conocidos por influir en los resultados del embarazo, incluidas las funciones fisiológicas de la placenta [27].

La insuficiencia placentaria compromete el crecimiento fetal al privar al feto de oxígeno y nutrientes adecuados. El estado inflamatorio de la placenta es el resultado de la alteración del óxido nítrico y las citoquinas, perpetuado en parte por la deficiencia de vitamina D, lo que representa una grave amenaza para el embarazo y, potencialmente, para la vida de la madre y el feto [80]. Además, se ha demostrado que la generación y liberación local de óxido nítrico y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) ayudan a reducir el desarrollo de la insuficiencia placentaria y la preeclampsia (REFs. [81, 82, 83]). Es claro que la insuficiencia placentaria debe ser considerada como una insuficiencia vascular y como una incapacidad para controlar la agresión de las citoquinas y otras respuestas proinflamatorias que amenazan el embarazo [65].

2.5 Preeclampsia

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo que puede tener consecuencias graves si no se maneja adecuadamente. Representa una complicación que pone en riesgo la vida de la madre y el feto, afectando hasta al 8% de los embarazos que superan las 20 semanas de gestación [84,85]. Numerosos estudios han demostrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de preeclampsia [86]. En efecto, los estudios transversales han encontrado una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de desarrollar preeclampsia, así como sus complicaciones asociadas [87–89].

La deficiencia de vitamina D es un factor que aumenta el riesgo en el desarrollo de la preeclampsia [90]. Se ha demostrado que los niveles fisiológicos maternos de 25(OH)D modifican la transcripción génica en la placenta, incluyendo la reducción de factores antiangiogénicos, como la expresión de los genes de la quinasa-1 similar a FMS y del factor de crecimiento endotelial vascular, lo que puede disminuir el riesgo de complicaciones vasculares durante el embarazo [12]. La evidencia sugiere una etiología inmunológica y una posible toxicidad en la preeclampsia asociada con procesos autos inmunitarios. Estos hallazgos destacan la importancia de mantener niveles adecuados de vitamina D durante el embarazo para minimizar el riesgo de preeclampsia.

La deficiencia de vitamina D no solo aumenta el riesgo de preeclampsia, sino que también afecta negativamente el crecimiento y desarrollo del niño en etapas posteriores de la vida [91–93]. La incidencia de preeclampsia se correlaciona inversamente con los niveles séricos de 25(OH)D. Un estudio encontró que las mujeres embarazadas con niveles de vitamina D por debajo de 15 ng/mL presentaban un riesgo cinco veces mayor de desarrollar preeclampsia en comparación con aquellas que tenían niveles normales [94]. Otro estudio reportó una reducción del 27% en el riesgo de preeclampsia en mujeres que tomaban suplementos de vitamina D en comparación con aquellas que no los consumían [53,86].

Otro estudio reportó una fuerte asociación entre la hipovitaminosis D y la preeclampsia, mostrando que por cada aumento de 10 nmol/mL (4 ng/mL) en los niveles séricos de 25(OH)D, las probabilidades de desarrollar preeclampsia severa se reducen en un 38% [95]. Además, un bebé nacido de una madre con preeclampsia tiene cinco veces más riesgo de morir durante el primer mes de vida en comparación con los sujetos de control

[96], lo que enfatiza la gravedad de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo [86,87].

El momento en que se administra la suplementación o disponibilidad efectiva de vitamina D parece ser un factor importante en la prevención de la preeclampsia, influyendo de manera positiva en la implantación, la placentación y la invasión del trofoblasto extravelloso [84]. Las deficiencias en estos eventos fisiológicos durante las primeras etapas del embarazo aumentan el riesgo de preeclampsia [84,85]. Un estudio respalda la importancia de mantener niveles adecuados de vitamina D para mitigar este riesgo, encontrando que las mujeres con niveles de 25(OH)D de al menos 30 ng/mL tanto en el primer como en el tercer trimestre del embarazo presentaron una incidencia de preeclampsia del 2.25%, en comparación con un 11.92% en aquellas que presentaron insuficiencia de vitamina D durante ambos períodos [84]. Por lo tanto, garantizar una adecuada ingesta de vitamina D es un factor importante que puede ser abordado de manera costo-efectiva para prevenir el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo.

2.6. Vaginosis bacteriana

Esta infección genital relativamente común afecta entre el 15% y el 20% de las mujeres embarazadas. La deficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de vaginosis bacteriana [5,53]. Aunque esta condición puede no interferir con la capacidad de concebir, causa molestias en la paciente y representa un riesgo para la viabilidad del embarazo [97–100]. Además, la vaginosis bacteriana está vinculada a fallos reproductivos y complicaciones en el desarrollo fetal.

Un embarazo normal requiere respuestas antimicrobianas y antiinflamatorias eficientes y bien coordinadas en la unidad feto placentaria [53]. La constante exposición a patógenos y la amenaza bacteriana se ven amplificadas por la vaginosis bacteriana. Esta condición crónica debe considerarse un problema de fertilidad, ya que su resolución puede favorecer el embarazo [99,100]. La suficiencia de vitamina D es fundamental para minimizar esta amenaza reproductiva común y potenciar las respuestas antimicrobianas, tanto en el tracto genital como en la placenta [53]. Por ejemplo, en un estudio con 440 mujeres embarazadas, se encontró que aquellas con niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 30 ng/mL presentaron un aumento tres veces mayor en la incidencia de vaginosis bacteriana [95].

2.7. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional afecta hasta el 14% de los embarazos en los Estados Unidos y puede comprometer la viabilidad fetal, además de aumentar la probabilidad de realizar cesáreas [101]. Esta condición también incrementa el riesgo de que la mujer desarrolle diabetes tipo 2 en el futuro y expone al feto a un mayor riesgo de anomalías congénitas y estructurales, como macrosomía, lesiones durante el parto y síndrome de dificultad respiratoria [101].

Varios estudios han confirmado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la diabetes gestacional [102–104]. Otros estudios observacionales y ensayos clínicos han demostrado los efectos beneficiosos de la suplementación de vitamina D durante el embarazo en los resultados maternos y neonatales [105,106], incluidos hallazgos de metaanálisis [103,107]. El 25(OH)D es hidroxilado por la enzima CYP27B1 a su forma

activa, 1,25(OH)$_2$D, mientras que la CYP24A1 cataboliza tanto el 25(OH)D como el 1,25(OH)$_2$D a metabolitos inactivos. La actividad elevada de CYP24A1 en la placenta (por ejemplo, en condiciones de isquemia, lo que puede inducir preeclampsia) probablemente influye en el desarrollo de la deficiencia de vitamina D en la diabetes gestacional **[104]**.

Además, se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para la intolerancia a la glucosa **[41, 107, 108]**. Esto se respalda en el hallazgo de que la suplementación con dosis altas de vitamina D (50,000 UI cada 2 semanas) reduce la resistencia a la insulina en mujeres embarazadas con diabetes gestacional **[106]**. Los estudios indican que la hipovitaminosis D puede tener efectos negativos en la mujer embarazada, entre otros, al inducir diabetes gestacional, lo que puede comprometer el crecimiento fetal y provocar anomalías como la macrosomía **[106,109]**. Sin embargo, otros estudios no han logrado establecer tales relaciones **[109]**, y uno de ellos mostró que no hubo reversión de la intolerancia a la glucosa con la suplementación intensiva de vitamina D_2 en dosis de carga en mujeres deficientes en vitamina D antes de las 28 semanas de gestación **[110]**.

La deficiencia de vitamina D se asocia con un aumento del riesgo de diabetes gestacional **[104, 108, 111]**. Considerando los efectos positivos de 1,25(OH)$_2$D en la sensibilidad a la insulina y en la producción de insulina, la relación entre la hipovitaminosis D y la diabetes gestacional no es sorprendente **[112]**. De hecho, un estudio encontró que las madres con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL a las 16 semanas de gestación presentaban un riesgo 3.7 veces mayor de desarrollar diabetes gestacional en comparación con aquellas con niveles superiores a 30 ng/mL; además, se observó un aumento de 1.36 veces en el riesgo de diabetes gestacional por cada disminución de 5 ng/mL en la concentración de 25(OH)D **[48,113]**. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar esta relación entre hipovitaminosis D y diabetes gestacional, lo que podría deberse a diferencias metodológicas, incluyendo variaciones en los diseños de estudio y tamaños de muestra más reducidos **[101, 104, 114]**.

Existen reportes contradictorios sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D y la diabetes gestacional, y estas discrepancias pueden deberse a las dosis utilizadas y a los niveles séricos de 25(OH)D alcanzados. Por ejemplo, un estudio demostró que dosis diarias de 2,000 UI de vitamina D no lograron reducir significativamente la resistencia a la insulina en los participantes, mientras que dosis de 4,000 UI/día sí produjeron una disminución notable en la resistencia a la insulina y en los niveles de insulina en ayunas **[112]**. Los autores de este estudio concluyeron que es necesaria una suplementación de vitamina D de al menos 4,000 UI/día para elevar los niveles maternos de vitamina D por encima del umbral de 30 ng/mL **[112]**. Basándose en una variedad de datos, los autores actuales apoyan firmemente esta conclusión.

2.8. Restricción del crecimiento intrauterino

La restricción del crecimiento intrauterino es, fundamentalmente, un trastorno vascular placentario que provoca un soporte nutricional insuficiente para el crecimiento fetal. Esta condición impide que el feto alcance su potencial de crecimiento genéticamente predeterminado, modifica el metabolismo fetal e induce cambios circulatorios para proteger el cerebro y el corazón de la hipoxia, a expensas del crecimiento de otros tejidos.

Esto puede resultar en anomalías fetales que pueden persistir después del nacimiento **[115]**. Se estima que esta condición afecta a 1 de cada 12 embarazos y puede llevar a la muerte fetal, asfixia perinatal, aspiración de meconio, deterioro cognitivo y parálisis cerebral **[116]**.

Los individuos que sobreviven a la restricción del crecimiento intrauterino presentan, en etapas posteriores de la vida, un mayor riesgo de desarrollar diversas enfermedades comunes, como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hipertensión, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial coronaria **[116]**. La deficiencia de vitamina D se reconoce como un factor contribuyente fácilmente corregible en la restricción del crecimiento intrauterino y la insuficiencia placentaria asociada. Aunque la restricción del crecimiento intrauterino se ha atribuido frecuentemente a la insuficiencia placentaria **[116]**, la malnutrición materna también puede influir.

La vitamina D y el CGRP desempeñan un papel fisiológico fundamental en el desarrollo placentario, lo que hace que su deficiencia represente un riesgo para el crecimiento y desarrollo fetal normales **[66]**. En un estudio, las mujeres cuyos bebés presentaron signos de restricción del crecimiento intrauterino tenían, en promedio, niveles de vitamina D un 33% más bajos que las mujeres cuyos bebes mostraron un crecimiento intrauterino normal en el momento del parto **[117]**. En este estudio, el nivel promedio de 25(OH)D en las madres que dieron a luz a bebés con restricción del crecimiento fue de 16.8 ng/mL, mientras que en las madres de bebés con crecimiento normal fue de 25.3 ng/mL.

Destacando la importancia de la suficiencia de vitamina D para un crecimiento fetal normal, una revisión de Cochrane encontró una reducción significativa del 50% en el número de recién nacidos con bajo peso al nacer en mujeres que tomaron suplementos de vitamina D durante el embarazo, en comparación con los bebés de mujeres que no lo hicieron **[118]**. En otro estudio, se descubrió que el riesgo de neonatos pequeños para la edad gestacional era 2,4 veces mayor si el nivel de 25(OH)D de la madre era inferior a 12 ng/mL en comparación con 20 ng/mL o más durante el primer trimestre del embarazo **[78, 118,119]**.

2.9. Abortos espontáneos, parto prematuro y cesárea

La deficiencia de vitamina D en la madre puede tener consecuencias graves en el embarazo. Estudios de fertilización in vitro han demostrado la importancia de la vitamina D en el mantenimiento de la gestación **[2]**. Se estima que el 31% de los embarazos terminan en pérdida, con dos tercios de las pérdidas sin detección clínica **[120]**. Los estudios han revelado que las mujeres que tuvieron un embarazo normal y un parto normal presentaban niveles de vitamina D significativamente más altos que aquellas que experimentaron abortos espontáneos **[121]**. Además, se ha encontrado que la suplementación con vitamina D, junto con una proporción adecuada de estrógeno y progesterona, puede reducir el riesgo de abortos espontáneos **[122]**.

En comparación con las mujeres que experimentan abortos espontáneos recurrentes y tienen niveles normales de vitamina D, las mujeres con abortos espontáneos recurrentes y deficiencia de vitamina D presentan una mayor prevalencia de trastornos autoinmunes y alteraciones en la inmunidad celular, lo que indica una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y la disfunción inmunológica en la pérdida de embarazo **[122]**. Las mujeres embarazadas que ingieren menos de 400 UI de vitamina D por día tienen

un mayor riesgo de pérdida de embarazo, lo que destaca la importancia de la suplementación con vitamina D en la prevención de la pérdida de embarazo **[123]**. Además, las mujeres en este estudio con un nivel de 25(OH)D de 26,4 ng/mL tienen una probabilidad cuatro veces mayor de lograr un embarazo exitoso en comparación con las mujeres con niveles bajos de 25(OH)D, lo que sugiere que la vitamina D puede desempeñar un papel importante en la regulación de la función reproductiva **[2]**.

Hollis et al., observaron una disminución significativa en la tasa de partos prematuros (50%) y una reducción en la incidencia de infecciones maternas (25%) en mujeres que recibieron suplementos de 4.000 UI de vitamina D por día, en comparación con mujeres que recibieron dosis más bajas de vitamina D (400 o 2.000 UI por día) **[16,55]**. La deficiencia de vitamina D en la madre se asoció con un aumento en la tasa de cesáreas, con una odds ratio de 3,9 (IC 95%: 1,4-10,6) en mujeres con niveles de 25(OH)D por debajo de 15,2 ng/mL, en comparación con mujeres con niveles de 25(OH)D superiores a 15,2 ng/mL **[124]**.

2.10. Otras implicaciones de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo

La eficiencia de absorción de calcio materna se incrementa para satisfacer las crecientes demandas de calcio del feto. En el momento del parto, los niveles de 1,25$(OH)_2$D en sangre se elevan por encima de los valores normales en adultos. Sin embargo, estudios previos que analizaron las concentraciones de vitamina D en sangre umbilical informaron que los niveles de vitamina D en sangre del lactante eran significativamente más bajos que los valores maternos y no se encontró relación entre los niveles de vitamina D en sangre del lactante y los valores maternos **[125]**.

Al alcanzar las primeras 24 horas de vida, las concentraciones séricas de 25(OH)D en los lactantes se normalizaron, con una reducción de la concentración de calcio ionizado en suero a niveles fisiológicos normales. Los autores del estudio sugirieron que las bajas concentraciones de 1,25$(OH)_2$D en el útero se correlacionan con la falta de necesidad de absorción intestinal de calcio en el feto. El aumento posnatal de 1,25$(OH)_2$D se debe probablemente a la producción de esta vitamina como requisito previo para las necesidades extrauterinas de absorción intestinal de calcio y fósforo **[125]**.

Se ha reportado un aumento paralelo en los niveles de osteocalcina, una proteína marcadora de la actividad osteoblástica dependiente de la vitamina D, en sangre y tejidos después del parto **[126]**. Sin embargo, un estudio en animales encontró que los metabolitos de la vitamina D en plasma, incluyendo 25(OH)D, 24,25$(OH)_2$D y 1,25$(OH)_2$D, no mostraron diferencias significativas 2 semanas antes y 4 días después del parto. No obstante, otro estudio encontró que las concentraciones de 1,25$(OH)_2$D en plasma experimentaron un cambio rápido durante los primeros 2 días después del nacimiento **[127]**, lo que sugiere la necesidad de una adaptación inmediata en la regulación del metabolismo óseo después del nacimiento.

La deficiencia de vitamina D en la madre puede complicar y comprometer la salud del recién nacido, y los efectos de esta deficiencia pueden tener consecuencias en la infancia y persistir a largo plazo. El recién nacido puede presentar hipocalcemia, que en casos extremos puede manifestarse como convulsiones o tetania **[1]**. Además, se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D en un bebé al nacer puede retrasar el desarrollo cardíaco, motor y cerebral neonatal **[48,124]**. Un bebé que tenga un nivel de

25(OH)D inferior a 10 ng/mL y que siga siendo deficiente en vitamina D tiene un alto riesgo de desarrollar raquitismo o, en ausencia de raquitismo visible en radiografías, mineralización ósea insuficiente y otras anomalías esqueléticas, como deformidad pélvica [1].

3. MANEJO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA MADRE

La evidencia científica sugiere que la dosis diaria recomendada de vitamina D para mujeres embarazadas es insuficiente para garantizar un desarrollo fetal saludable y prevenir posibles complicaciones durante el embarazo. La mayoría de los expertos en obstetricia y ginecología coinciden en que menos de 1.000 UI de vitamina D al día no son suficientes para un embarazo exitoso [48]. Además para mantener niveles fisiológicos de 25(OH)D en sangre superiores a 30 ng/mL durante el embarazo, se requiere una exposición regular y consistente a la radiación UVB.

En un ensayo controlado y aleatorizado, Hollis et al., administraron a grupos de mujeres embarazadas 400, 600 o 4,000 UI de vitamina D diariamente, comenzando entre la semana 12 y 16 de gestación y continuando hasta el parto. Las mujeres que recibieron 4,000 IU/día mostraron las respuestas más favorables, incluyendo mejores resultados neonatales; ninguna de ellas presentó eventos adversos relacionados con la vitamina D [16]. Además, los datos del estudio sugieren que un nivel de 40 ng/mL de 25(OH)D es óptimo durante el embarazo.

3.1. Nivel óptimo de 25(OH)D en suero en el embarazo

La mayoría de los científicos y médicos, así como los autores actuales, recomiendan una suplementación de 4,000 UI de vitamina D al día durante el embarazo para las mujeres que no reciben una exposición adecuada a la luz solar. Sugerimos que este nivel de suplementación sea adoptado por la comunidad médica a nivel mundial, con el objetivo de lograr niveles de 25(OH)D en suero materno de aproximadamente 40 ng/mL. Dada la variabilidad inherente de los niveles en sangre, este enfoque permitiría que más del 98% de las mujeres embarazadas mantuvieran niveles de 25(OH)D en suero superiores a 30 ng/mL. La (**Tabla 2**) muestra los efectos beneficiosos de la vitamina D en la madre a diferentes niveles de 25(OH)D en suero.

Es fundamental mantener los niveles de 25(OH)D en sangre a través de la suplementación durante el embarazo, con el objetivo de que los niveles de 25(OH)D en suero se sitúen entre 30 y 50 ng/mL. Cuando la medición de estos niveles en suero esté disponible a un costo accesible, el monitoreo de 25(OH)D antes del embarazo y durante el tercer trimestre debería convertirse en un estándar de práctica para beneficiar a la mujer embarazada y al feto.

Sin embargo, las pruebas accesibles pueden no estar disponibles para la mayoría de las mujeres en países en desarrollo, ni para aquellas que no tienen un seguro de salud adecuado o asistencia gubernamental. La (**Tabla 3**) muestra los efectos beneficiosos en fetos e infantes de mantener niveles normales de 25(OH)D en suero materno (superiores a 30 ng/mL).

Tabla 2. Beneficios para la madre al mantener niveles óptimos de 25(OH)D en suero [a]

Beneficios	Niveles de 25(OH)D en suero (Intervención)	Significancia Estadística	Referencias [a]
Menos complicaciones en el embarazo en general	≥30 ng/mL		**[16,121,122,128–135]**
Reducción del 75% en la probabilidad de cesárea	≥15 ng/mL (37,4 nmol/L)	p = 0,012	**[128]**
Reducción del 50-75% en la probabilidad de preeclampsia	≥20 ng/mL (50 nmol/L)		**[70,136,137]**
Mejores resultados sin efectos adversos	4.000 UI/día, efectivo para lograr la suficiencia de vitamina D		**[16,129]**
Mejores resultados en general	Múltiples		**[138]**
Reducción del 57% en la incidencia de parto prematuro	≥40 ng/mL vs. ≤20 ng/mL		**[139]**
Reducción de la probabilidad de aborto espontáneo	> 20 ng/mL		**[121,122]**
Menos enfermedades periodontales y caries dentales < 0,05	≥30 mg/mL	p= < 0,05	**[140]**
Menos vaginosis bacteriana	≥25 ng/mL	P = 0,04	**[134]**
Reducción de la diabetes gestacional	50.000 IU dos veces durante el embarazo	p = 0,02	**[131,135]**
Mejora de la sensibilidad a la insulina en la diabetes gestacional	calcio 1.000 mg/día y vitamina D3 50.000 UI dos veces al mes	p = 0,03	**[131]**
Mejora de la sensibilidad a la insulina	vitamina D (50.000 IU dos veces al mes) y ácidos grasos omega-3 (2.000 mg/día)		**[130,131]**
Menor incidencia de depresión postparto	32 ng/mL	Relación inversa significativa	**[132,133]**

[a] Los datos presentados se basan en múltiples estudios, incluyendo información de www.vitamindwiki.com.

Tabla 3. Beneficios para el feto y el recién nacido al mantener niveles maternos de 25(OH)D óptimos

Beneficios	Observaciones	Referencias [a]
Aumento de la mineralización ósea y prevención del raquitismo	Los efectos esqueléticos han sido reportados en varios estudios, siendo uno de los primeros riesgos de deficiencia de vitamina D materna identificados	**[70,79,124,137]**
Disminución del riesgo de trastornos atópicos • Asma • Eczema • Fiebre del heno	Se ha demostrado que los niveles más altos de 25(OH)D durante el embarazo tardío (> 30 ng/mL vs. < 12 ng/mL) se asocian con una disminución del riesgo de asma y eczema en niños	**[5,48,49,53,70,79,124]**
Disminución del riesgo de dificultades del lenguaje	Los niveles de 25(OH)D < 18 ng/mL se han relacionado con dificultades del lenguaje en niños a los 5 y 10 años	**[70,79,124,138]**
Disminución del riesgo de infección del tracto respiratorio inferior	La deficiencia de vitamina D al nacer se ha asociado con un mayor riesgo de infección del tracto respiratorio inferior durante los primeros 3 meses de vida [25(OH)D niveles, 10–30 ng/mL (OR = 1,39); 25(OH)D < 10 ng/mL (OR = 2,16)]	**[70,79,124,138]**
Disminución del riesgo de transmisión materna del VIH	Los niños nacidos de madres con deficiencia de vitamina D en Tanzania (a las 12–27 semanas de gestación) presentaron un aumento (A) 46% en el riesgo de infección por VIH a los 24 meses de edad **[5, 48, 49, 53, 70, 79, 124]**, y (B) un aumento del 103% en el riesgo de transmisión del VIH a través de la lactancia materna a los 24 meses (95% CI 8%–282%)	**[16,129]**
Disminución del riesgo de diabetes tipo 1	La incidencia de diabetes disminuye en aquellos que tienen niveles suficientes de vitamina D	**[5,48,49,53,70,79,124,138]**
Disminución del riesgo de esclerosis múltiple	La incidencia y la gravedad de la diabetes disminuyen con la suficiencia de vitamina D	**[5,48,49,53,124]**
Disminución del riesgo de esquizofrenia	En hombres **[5,48,49,53,70,79,124]**	**[48,49,124,138]**
Autismo	La deficiencia de vitamina D durante el embarazo y la infancia parece ser un factor contribuyente al riesgo de desarrollar autismo	**[5,53]**
Enfermedades asociadas con el síndrome metabólico en la edad adulta	La suficiencia de vitamina D se ha relacionado con una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades como: Diabetes tipo 2 Hipertensión Accidente cerebrovascular Enfermedad de las arterias coronarias	**[116]**
Desarrollo óptimo y saludable del crecimiento		**[70,79]**

[a] Referenciado, los datos presentados se basan en múltiples estudios.

4. CONCLUSIÓN

La importancia de la vitamina D para la salud reproductiva se destaca claramente en los resultados de un estudio que reportó resultados favorables tras una suplementación de 6 semanas con calcio y vitamina D en mujeres embarazadas con diabetes gestacional. Esto llevó a una disminución en la tasa de cesáreas, macrosomía e hiperbilirrubinemia, así como a una reducción en la duración de la estancia hospitalaria para los recién nacidos y sus madres **[141]**.

La suplementación con vitamina D durante el embarazo aumenta los niveles circulantes de 25(OH)D en las mujeres y en los fetos. Una ingesta materna diaria de más de 2,000 UI de vitamina D está asociada con un aumento en el peso al nacer y la altura del infante, pero no con otros resultados neonatales favorables **[142]**. Después del nacimiento, la necesidad de mantener niveles adecuados de vitamina D persiste. Dado que la leche materna contiene poca vitamina D, los lactantes alimentados al pecho requieren suplementación oral de vitamina D en forma de gotas líquidas y/o exposición segura al sol **[39]**. También se puede considerar que la madre que da de lactar puede necesitar suplementar con 4,000 a 6,000 UI de vitamina D diariamente para enriquecer su leche materna y satisfacer las crecientes necesidades de su bebé **[1]**.

La mayoría de los estudios clínicos han reportado los efectos beneficiosos de la vitamina D en la salud materna y el desarrollo fetal. Igualmente, muchos estudios advierten sobre los riesgos de la deficiencia de vitamina D en las madres en relación con los resultados fetales. A pesar de estas advertencias, la epidemia de deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas persiste. Es fundamental que los responsables de políticas, administradores y profesionales de salud tomen las medidas necesarias para eliminar esta amenaza fácilmente prevenible para las madres y los infantes.

Según las estadísticas, las madres generalmente no están obteniendo suficiente vitamina D por su cuenta. Las amenazas a la salud causadas por la deficiencia de vitamina D solo pueden tratarse de manera efectiva asegurando que las mujeres embarazadas alcancen niveles adecuados de vitamina D, de manera individualizada. La deficiencia de vitamina D en las madres es fácil de resolver mediante decisiones políticas en cada país y la responsabilidad individual de las mujeres. Es fundamental proporcionar orientación sobre la exposición segura al sol y la suplementación efectiva con vitamina D. Afrontar las complicaciones y los resultados desfavorables derivados de la hipovitaminosis D es un desafío que resulta desgarrador y costoso.

El embarazo y la lactancia son condiciones de salud específicas (de estrés por calcio) en las que una deficiencia de vitamina D (y calcio) en la madre puede provocar una deficiencia de vitamina D en el lactante; las consecuencias negativas pueden ser significativas. Los estudios indican que la deficiencia de vitamina D en la madre predispone a los infantes a desarrollar diversas enfermedades comunes en etapas posteriores de la vida, como autismo, asma infantil, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y esquizofrenia en la adultez **[48, 143, 144]**. Por lo tanto, asegurar niveles adecuados de vitamina D en la madre reducirá la incidencia de estas condiciones médicas complejas y costosas, y disminuirá su impacto en los individuos y en la sociedad en general.

Dada la importancia de la vitamina D para la salud reproductiva, que incluye el bienestar materno y los resultados fetales, los profesionales de salud deben implementar

las medidas necesarias (más allá de las políticas y prácticas actuales) para prevenir que la epidemia de deficiencia de vitamina D durante el embarazo afecte a los pacientes que se encuentran bajo su cuidado. Los riesgos son demasiado altos como para no actuar y podrían generar consecuencias legales en el futuro.

Referencias

1. M. Maladkar, S. Sankar, K. Kamat, Vitamin D efficiency in pregnancy: an updated viewpoint in Indian scenario, Int. J. Clin. Med. 6 (2015) 204–216.
2. F.A. Dabrowski, B. Grzechocinska, M. Wielgos, The role of vitamin D in reproductive health—a Trojan Horse or the Golden Fleece? Nutrients 7 (6) (2015) 4139–4153.
3. M. Blomberg Jensen, Vitamin D and male reproduction, Nat. Rev. Endocrinol. 10 (3) (2014) 175–186.
4. J. Luk, S. Torrealday, G. Neal Perry, L. Pal, Relevance of vitamin D in reproduction, Hum. Reprod. 27 (10) (2012) 3015–3027.
5. J.S. Shin, M.Y. Choi, M.S. Longtine, D.M. Nelson, Vitamin D effects on pregnancy and the placenta, Placenta 31 (12) (2010) 1027–1034.
6. B. Refaat, J. Ahmad, S. Idris, F.F. Kamfar, A.M. Ashshi, S.A. Batwa, et al., Characterisation of vitamin D-related molecules and calcium-sensing receptor in human fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy, Cell Tissue Res. 368 (1) (2017) 201–213.
7. M. Blomberg Jensen, J. Gerner Lawaetz, A.M. Andersson, J.H. Petersen, L. Nordkap, A.K. Bang, et al., Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men, Hum. Reprod. 31 (8) (2016) 1875–1885.
8. P. Anagnostis, S. Karras, D.G. Goulis, Vitamin D in human reproduction: a narrative review, Int. J. Clin. Pract. 67 (3) (2013) 225–235.
9. S.J. Wimalawansa, Vitamin D: Everything You Need to Know, Karunaratne & Sons, Homagama, Sri Lanka, 978-955-9098-94-2, 2012.
10. S.J. Wimalawansa, Vitamin D in the new millennium, Curr. Osteoporos Rep. 10 (1) (2012) 4–15.
11. A. Merewood, S.D. Mehta, X. Grossman, T.C. Chen, J.S. Mathieu, M.F. Holick, et al., Widespread vitamin D deficiency in urban Massachusetts newborns and their mothers, Pediatrics 175 (2018) 60–81.
12. M. Kaushal, N. Magon, Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook, Indian J. Endocrinol. Metab. 17 (January (1)) (2013) 76–82.
13. A. Merewood, S.D. Mehta, T.C. Chen, H. Bauchner, M.F. Holick, Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section, J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (3) (2009) 940–945.
14. E.V. Schulz, L. Cruze, W. Wei, J. Gehris, C.L. Wagner, Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 173 (2017) 273–279.
15. S.L. McDonnell, K.A. Baggerly, C.A. Baggerly, J.L. Aliano, C.B. French, L.L. Baggerly, 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 12 (7) (2017) e0180483.
16. B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey, M. Ebeling, C.L. Wagner, Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness, J. Bone Miner. Res. 26 (10) (2011) 2341–2357.
17. P. Auconi, R. Biagini, P. Colarizi, R. Luciano, V.L. Pascali, D. Rastelli, et al., Vitamin D-binding protein in the perinatal period, Eur. J. Pediatr. 144 (3) (1985) 228–229.
18. M.F. Holick, Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis, Am. J. Clin. Nutr. 79 (3) (2004) 362–371.

19. D.D. Bikle, Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications, Chem. Biol. 21 (3) (2014) 319–329.
20. S.J. Wimalawansa, Vitamin D; what clinicians would like to know, Sri Lanka J. Diabetes Endocrinol. Metab. 1 (2) (2012) 73–88.
21. L.A. Armas, B.W. Hollis, R.P. Heaney, Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans, J. Clin. Endocrinol. Metab. 89 (11) (2004) 5387–5391.
22. S.J. Wimalawansa, Non-musculoskeletal benefits of vitamin D, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2016).
23. B.W. Hollis, C.L. Wagner, The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes, J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (12) (2013) 4619–4628.
24. S.J. Wimalawansa, Vitamin D: an essential component for skeletal health, Ann. NYAS 1240 (1) (2012) 90–98.
25. S.J. Wimalawansa, Vitamin D: biology, physiology, and pathology, J. Diabetes Treat. (2016) (in press).
26. S.J. Wimalawansa, Extra-skeletal benefits, endocrine functions, and toxicity of vitamin D, J. Endocrinol. Diabetes 3 (1) (2016) 1–5.
27. N.Q. Liu, M. Hewison, Vitamin D, the placenta and pregnancy, Arch Biochem. Biophys. 523 (1) (2012) 37–47.
28. Q.F. Zhou, M.X. Zhang, S.L. Tong, R.X. Tao, J.H. Hao, K. Huang, et al., Maternal depression attenuates newborn vitamin D concentrations in winter-spring: A prospective population-based study, Scie. Rep. 7 (1) (2017).
29. J.C. Souberbielle, J.J. Body, J.M. Lappe, M. Plebani, Y. Shoenfeld, T.J. Wang, et al., Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice, Autoimmun. Rev. 9 (11) (2010) 709–715.
30. W.B. Grant, M.F. Holick, Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review, Altern. Med. Rev. 10 (2) (2005) 94–111.
31. B.W. Hollis, C.L. Wagner, Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 18 (6) (2011) 371–375.
32. B.W. Hollis, C.L. Wagner, Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes, Calcif. Tissue Int. 92 (2) (2013) 128–139.
33. C.L. Wagner, S.N. Taylor, A. Dawodu, D.D. Johnson, B.W. Hollis, Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus, Nutrients 4 (3) (2012) 208–230.
34. C.L. Wagner, S.N. Taylor, D.D. Johnson, B.W. Hollis, The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts, Womens Health (Lond.). 8 (3) (2012) 323–340.
35. A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams, J.F. Aloia, P.M. Brannon, S.K. Clinton, et al., The 2011 dietary reference intakes for calcium and vitamin D: what dietetics practitioners need to know, J. Am. Diet. Assoc. 111 (4) (2011) 524–527.
36. M. Urrutia-Pereira, D. Sole, Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood, Rev. Paul Pediatr. 33 (1) (2015) 104–113.
37. S.A. Mohamed, A. El Andaloussi, A. Al-Hendy, R. Menon, F. Behnia, J. Schulkin, et al., Vitamin D and corticotropin-releasing hormone in term and preterm birth: potential contributions to preterm labor and birth outcome, J. Matern. Fetal Neonatal Med. (2017) 1–7.
38. H.T. Christesen, C. Elvander, R.F. Lamont, J.S. Jorgensen, The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: a systematic review, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 91 (12) (2012) 1368–1380.
39. M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline, J. Clin. Endocrinol. Metab. 96 (7) (2011) 1911–1930.

40. [A. Haq, S.J. Wimalawansa, P. Pludowski, F.A. Anouti, Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 175 (2018) 4–11.
41. P. Pludowski, M.F. Holick, W.B. Grant, J. Konstantynowicz, M.R. Mascarenhas, A. Haq, et al., Vitamin D supplementation guidelines, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2017).
42. P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer, G. Carter, D. Chlebna-Sokol, J. CzechKowalska, et al., Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency, Endokrynol. Pol. 64 (4) (2013) 319–327.
43. C.S. Zipitis, A. Elazabi, S. Samanta, Vitamin D deficiency and guideline awareness, Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 96 (4) (2011) F310.
44. S.J. Wimalawansa, IOM recommendations vs. vitamin D guidelines applicable to the rest of the world, in: A. Haq, C. Carlberg, S.J. Wimalwansa (Eds.), 5th International Conference on Vitamin D, 2017, p. 9. Abu Dhabi, U.A.E..
45. W.B. Grant, S.J. Wimalawansa, M.F. Holick, J.J. Cannell, P. Pludowski, J.M. Lappe, et al., Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities, Nutrients 7 (3) (2015) 1538–1564.
46. S.J. Wimalawansa, Vitamin D adequacy and improvements of comorbidities in persons with intellectual developmental disabilities, J. Child. Dev. Disord. 2 (3) (2016) 22–33.
47. M.F. Holick, Vitamin D: a D-lightful health perspective, Nutr. Rev. 66 (10 Suppl 2) (2008) S182–S194.
48. M. Grundmann, F. von Versen-Hoynck, Vitamin D - roles in women's reproductive health? Reprod. Biol. Endocrinol. 9 (2011) 146.
49. A. Dawodu, C.L. Wagner, Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective, Arch Dis. Child. 92 (9) (2007) 737–740.
50. F.L. Crowe, M. Steur, N.E. Allen, P.N. Appleby, R.C. Travis, T.J. Key, Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study, Public Health Nutr. 14 (2) (2011) 340–346.
51. H. van den Berg, H.W. Bruinse, Vitamin requirements in normal human pregnancy, World Rev. Nutr. Diet. 57 (1988) 95–125.
52. A. Bener, A.O. Al-Hamaq, N.M. Saleh, Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons, Int. J. Womens Health 5 (2013) 523–531.
53. R. Grayson, M. Hawison, Vitamin D and human pregnancy, Fetal Maternal Med. Rev. 22 (1) (2011) 67–90.
54. E. Hypponen, Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child, Ann. Nutr. Metab. 59 (1) (2011) 28–31.
55. E. Lerchbaum, B. Obermayer-Pietsch, Vitamin D and fertility: a systematic review, Eur. J. Endocrinol. 166 (5) (2012) 765–778.
56. C.L. Wagner, F.R. Greer, American academy of pediatrics section on B, American academy of pediatrics committee on N. prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents, Pediatrics 122 (5) (2008) 1142–1152.
57. C.L. Wagner, S.N. Taylor, B.W. Hollis, Does vitamin D make the world go 'round'? Breastfeed. Med. 3 (4) (2008) 239–250.
58. N.M. Diaz-Gomez, C. Mendoza, N.L. Gonzalez-Gonzalez, F. Barroso, A. JimenezSosa, E. Domenech, et al., Maternal smoking and the vitamin D-parathyroid hormone system during the perinatal period, J. Pediatr. 151 (6) (2007) 618–623.
59. J. Jankovic, L. McDonald, C. Johnston-Webber, Vitamin D and the perinatal period in women suffering from schizophrenia, Ment. Health Fam. Med. 9 (4) (2012) 215–217.

60. S.J. Courtois, S. Segaert, H. Degreef, R. Bouillon, M. Garmyn, Ultraviolet B suppresses vitamin D receptor gene expression in keratinocytes, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246 (1) (1998) 64–69.
61. A. Franczyk, K. Stolarz-Skrzypek, A. Wesolowska, D. Czarnecka, Vitamin D and vitamin D receptor activators in treatment of hypertension and cardiovascular disease, Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets 14 (1) (2014) 34–44.
62. A.A. Giangreco, S. Dambal, D. Wagner, T. Van der Kwast, R. Vieth, G.S. Prins, et al., Differential expression and regulation of vitamin D hydroxylases and inflammatory genes in prostate stroma and epithelium by 1,25-dihydroxyvitamin D in men with prostate cancer and an in vitro model, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 148 (2015) 156–165.
63. M. Makishima, T.T. Lu, W. Xie, G.K. Whitfield, H. Domoto, R.M. Evans, et al., Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor, Science 296 (5571) (2002) 1313–1316.
64. S.N. Taylor, C.L. Wagner, B.W. Hollis, Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother, J. Am. Coll. Nutr. 27 (6) (2008) 690–701.
65. B. Specker, Vitamin D requirements during pregnancy, Am. J. Clin. Nutr. 80 (6 Suppl) (2004) 1740S–1747S.
66. A. Mithal, S. Kalra, Vitamin D supplementation in pregnancy, Indian J. Endocrinol. Metab. 18 (5) (2014) 593–596.
67. J.L. Ji, K.P. Muyayalo, Y.H. Zhang, X.H. Hu, A.H. Liao, Immunological function of vitamin D during human pregnancy, Am. J. Reprod. Immunol. 78 (2) (2017).
68. G.S. Reddy, A.W. Norman, D.M. Willis, D. Goltzman, H. Guyda, S. Solomon, et al., Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy, J. Clin. Endocrinol. Metab. 56 (2) (1983) 363–370.
69. N. Liu, A.T. Kaplan, J. Low, L. Nguyen, G.Y. Liu, O. Equils, et al., Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway, Biol. Reprod. 80 (3) (2009) 398–406.
70. A.M. Baker, S. Haeri, C.A. Camargo Jr., J.A. Espinola, A.M. Stuebe, A nested casecontrol study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia, J. Clin. Endocrinol. Metab. 95 (11) (2010) 5105–5109.
71. G. Tirabassi, M. Cutini, G. Muscogiuri, N. delli Muti, G. Corona, M. Galdiero, et al., Association between vitamin D and sperm parameters: clinical evidence, Endocrine 58 (1) (2017) 194–198.
72. M. Blomberg Jensen, Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function, Reproduction 144 (2) (2012) 135–152.
73. G. Tirabassi, M. Cutini, G. Muscogiuri, N. Delli Muti, G. Corona, M. Galdiero, et al., Association between vitamin D and sperm parameters: clinical evidence, Endocrine 58 (October (1)) (2017) 194–198, http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1198-9 Epub 2016 Dec 10.
74. M. Blomberg Jensen, P.J. Bjerrum, T.E. Jessen, J.E. Nielsen, U.N. Joensen, I.A. Olesen, et al., Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa, Hum. Reprod. 26 (6) (2011) 1307–1317.
75. R.A. Lyons, E. Saridogan, O. Djahanbakhch, The reproductive significance of human fallopian tube cilia, Hum. Reprod. Update 12 (4) (2006) 363–372.
76. P. Murthi, H.E. Yong, T.P. Ngyuen, S. Ellery, H. Singh, R. Rahman, et al., Role of the placental vitamin D receptor in modulating feto-placental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies, Front. Physiol. 7 (2016) 43.
77. M. Bakacak, S. Serin, O. Ercan, B. Kostu, F. Avci, M. Kilinc, et al., Comparison of vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women, Int. J. Clin. Exp. Med. 8 (9) (2015) 16280–16286.
78. A.D. Gernand, L.M. Bodnar, M.A. Klebanoff, W.T. Parks, H.N. Simhan, Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort, Am. J. Clin. Nutr. 98 (2) (2013) 383–388.

79. M. Fanos, F. Vierucci, G. Saggese, Vitamin D in the perinatal period: an update, J. Ped. Neonatal Individ. Med. 2 (2) (2013) 1–9.
80. N.Q. Liu, A.T. Kaplan, V. Lagishetty, Y.B. Ouyang, Y. Ouyang, C.F. Simmons, et al., Vitamin D and the regulation of placental inflammation, J. Immunol. 186 (10) (2011) 5968–5974.
81. C. Yallampalli, Y.-L. Dong, S.J. Wimalawansa, Calcitonin gene–related peptide reverses the hypertension and significantly decreases the fetal mortality in preeclampsia rats induced by NG-nitro-L-arginine methyl ester, Hum. Reprod. 11 (4) (1996) 895–899.
82. S.J. Wimalawansa, C. Yallampalli, Pre-eclamptic toxemia: potential new therapy based on animal studies, Ceylon Med. J. 43 (1998) 138–144.
83. A. Halhali, S.J. Wimalawansa, V. Berentsen, E. Avila, C. Thota, F. Larrea, Calcitonin gene- and parathyroid hormone–related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate, Obstet. Gynecol. 97 (2001) 893–897.
84. H. Mirzakhani, A.A. Litonjua, T.F. McElrath, G. O'Connor, A. Lee-Parritz, R. Iverson, et al., Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia, J. Clin. Invest. 126 (12) (2016) 4702–4715.
85. M. Achkar, L. Dodds, Y. Giguere, J.C. Forest, B.A. Armson, C. Woolcott, et al., Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia, Am. J. Obstet. Gynecol. 212 (4) (2015) e1–e7 511.
86. E. Hypponen, Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis, Nutr. Rev. 63 (7) (2005) 225–232.
87. J. Senterre, Vitamin D metabolism in the perinatal period, Rev. Med. Liege 36 (24) (1981) 881–887.
88. [M. Tabesh, A. Salehi-Abargouei, M. Tabesh, A. Esmaillzadeh, Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (8) (2013) 3165–3173.
89. A.W. Shand, N. Nassar, P. Von Dadelszen, S.M. Innis, T.J. Green, Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia, BJOG 117 (13) (2010) 1593–1598.
90. [G.F. Behrouz, G.S. Farzaneh, J. Leila, Z. Jaleh, K.S. Eskandar, Presence of autoantibody against two placental proteins, annexin A1 and vitamin D binding protein, in sera of women with pre-eclampsia, J. Reprod. Immunol. 99 (1-2) (2013) 10–16.
91. G. Amaliev, E. Uchikova, B. Pehlivanov, N. Parahuleva, I. Amaliev, [The vitamin D deficiency–an independent risk factor for developing preeclampsia], Akush Ginekol (Sofiia) 53 (8) (2014) 15–17.
92. R. Singla, P. Gurung, N. Aggarwal, U. Dutta, R. Kochhar, Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study, Arch. Gynecol. Obstet. 291 (6) (2015) 1247–1251.
93. I.V. Reeves, Z.D. Bamji, G.B. Rosario, K.M. Lewis, M.A. Young, K.N. Washington, Vitamin D deficiency in pregnant women of ethnic minority: a potential contributor to preeclampsia, J. Perinatol. 34 (10) (2014) 767–773.
94. M.L. Mulligan, S.K. Felton, A.E. Riek, C. Bernal-Mizrachi, Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation, Am. J. Obstet. Gynecol. 202 (5) (2010) e1–e9 429.
95. H.T. Christesen, T. Falkenberg, R.F. Lamont, J.S. Jorgensen, The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 91 (12) (2012) 1357–1367.
96. K.Y. Lain, J.M. Roberts, Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia, JAMA 287 (24) (2002) 3183–3186.
97. R. Romero, T. Chaiworapongsa, H. Kuivaniemi, G. Tromp, Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth, Am. J. Obstet. Gynecol. 190 (6) (2004) 1509–1519.

98. N. van Oostrum, P. De Sutter, J. Meys, H. Verstraelen, Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis, Hum. Reprod. 28 (7) (2013) 1809–1815.
99. R.M. Salah, A.M. Allam, A.M. Magdy, A. Mohamed, Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 167 (1) (2013) 59–63.
100. J. Mania-Pramanik, S.C. Kerkar, V.S. Salvi, Bacterial vaginosis: a cause of infertility? Int. J. STD AIDS 20 (11) (2009) 778–781.
101. H.H. Burris, C.A. Camargo Jr., Vitamin D and gestational diabetes mellitus, Curr. Diabetes Rep. 14 (1) (2014) 451.
102. S. Soheilykhah, M. Mojibian, M. Rashidi, S. Rahimi-Saghand, F. Jafari, Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus, Nutr. Clin. Pract. 25 (5) (2010) 524–527.
103. M. Lu, Y. Xu, L. Lv, M. Zhang, Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis, Arch. Gynecol Obstet. 293 (5) (2016) 959–966.
104. G.J. Cho, S.C. Hong, M.J. Oh, H.J. Kim, Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta, Am. J. Obstet. Gynecol. 209 (6) (2013) e1–e8 560.
105. M. Alzaim, R.J. Wood, Vitamin D and gestational diabetes mellitus, Nutr. Rev. 71 (3) (2013) 158–167.
106. Q. Zhang, Y. Cheng, M. He, T. Li, Z. Ma, H. Cheng, Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial, Exp. Ther. Med. 12 (3) (2016) 1889–1895.
107. S. Triunfo, A. Lanzone, P.G. Lindqvist, Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus, J. Endocrinol. Invest. 40 (October (10)) (2017) 1049–1059, http://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0696-9 Epub 2017 May 29.
108. S.J. Wimalawansa, Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2016).
109. H.K. Yoon, Gestational diabetes mellitus, fetal growth and vitamin D, J. Bone Metab. 24 (3) (2017) 155–159.
110. J. Muthukrishnan, G. Dhruv, Vitamin D status and gestational diabetes mellitus, Indian J. Endocrinol. Metab. 19 (5) (2015) 616–619.
111. S.J. Wimalawansa, Vitamin D deficiency is a surrogate marker for visceral fat content, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and future metabolic complications, J. Diabetes Metab. Disorders & Control 3 (1) (2016) 1–10.
112. S. Soheilykhah, M. Mojibian, M.J. Moghadam, A. Shojaoddiny-Ardekani, The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy, Gynecol. Endocrinol. 29 (4) (2013) 396–399.
113. C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu, R.M. David, R.M. van Dam, A. Bralley, et al., Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus, PLoS One 3 (11) (2008) e3753.
114. H.H. Burris, A. Thomas, C.A. Zera, T.F. McElrath, Prenatal vitamin use and vitamin D status during pregnancy, differences by race and overweight status, J. Perinatol. 35 (4) (2015) 241–245.
115. E. Cosmi, T. Fanelli, S. Visentin, D. Trevisanuto, V. Zanardo, Consequences in infants that were intrauterine growth restricted, J. Pregnancy. 2011 (2011) 364381.
116. T.R. Regnault, H.L. Galan, T.A. Parker, R.V. Anthony, Placental development in normal and compromised pregnancies—a review, Placenta 23 (Suppl. A) (2002) S119–S129.
117. C.J. Robinson, C.L. Wagner, B.W. Hollis, J.E. Baatz, D.D. Johnson, Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia, Am. J. Obstet. Gynecol. 204 (6) (2011) e1–e4 556.

118. A.D. Gernand, H.N. Simhan, S. Caritis, L.M. Bodnar, Maternal vitamin D status and small-for-gestational-age offspring in women at high risk for preeclampsia, Obstet. Gynecol. 123 (1) (2014) 40–48.
119. E.R. Leffelaar, T.G. Vrijkotte, M. van Eijsden, 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. 104 (1) (2010) 108–117.
120. D. Sarkar, Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction, Indian J. Endocrinol. Metab. 16 (Suppl. 2) (2012) S350–S351.
121. N. Li, H.M. Wu, F. Hang, Y.S. Zhang, M.J. Li, Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface, Braz. J. Med. Biol. Res. 50 (11) (2017) e6527.
122. K. Ota, S. Dambaeva, A.R. Han, K. Beaman, A. Gilman-Sachs, J. Kwak-Kim, Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity, Hum. Reprod. 29 (2) (2014) 208–219.
123. P. Abedi, Z. Mohaghegh, P. Afshary, M. Latifi, The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women, Matern. Child Nutr. 10 (2) (2014) 206–212.
124. A.L. Ponsonby, R.M. Lucas, S. Lewis, J. Halliday, Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health, Nutrients 2 (3) (2010) 389–407.
125. J.J. Steichen, R.C. Tsang, T.L. Gratton, A. Hamstra, H.F. DeLuca, Vitamin D homeostasis in the perinatal period: 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal, cord, and neonatal blood, N. Engl. J. Med. 302 (6) (1980) 315–319.
126. J. Verhaeghe, M. Thomasset, F.A. Van Assche, R. Bouillon, Osteocalcin is vitamin D-dependent during the perinatal period in the rat, J. Dev. Physiol. 14 (6) (1990) 311–317.
127. J.P. Barlet, T.M. Nguyen, M.J. Davicco, C. Dardillat, J. Lefaivre, M. Garabedian, Plasma levels of vitamin D metabolites in the bovine species during the perinatal period, Reprod. Nutr. Dev. 21 (1) (1981) 127–134.
128. A. Sebastian, R. Vijayaselvi, Y. Nandeibam, M. Natarajan, T.V. Paul, B. Antonisamy, et al., A case control study to evaluate the association between primary cesarean section for dystocia and vitamin D deficiency, J. Clin. Diagn. Res. 9 (9) (2015) QC05–QC08.
129. D.E. Roth, Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials, J. Perinatol. 31 (7) (2011) 449–459.
130. M. Jamilian, M. Samimi, F.A. Ebrahimi, T. Hashemi, M. Taghizadeh, M. Razavi, et al., The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes, J. Clin. Lipidol. 11 (2) (2017) 459–468.
131. Z. Asemi, M. Karamali, A. Esmaillzadeh, Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a double blind randomized controlled clinical trial, Horm. Metab. Res. 47 (8) (2015) 565–570.
132. P.K. Murphy, M. Mueller, T.C. Hulsey, M.D. Ebeling, C.L. Wagner, An exploratory study of postpartum depression and vitamin d, J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc. 16 (3) (2010) 170–177.
133. J.A. Horowitz, C.A. Murphy, K.E. Gregory, J. Wojcik, A community-based screening initiative to identify mothers at risk for postpartum depression, J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 40 (1) (2011) 52–61.
134. A.L. Dunlop, R.N. Taylor, V. Tangpricha, S. Fortunato, R. Menon, Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy, Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011 (2011) 216217.
135. S.K. Sahoo, K.K. Katam, V. Das, A. Agarwal, V. Bhatia, Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial, J. Bone Min. Metab. 35 (4) (2017) 464–471.

136. W. Khaing, S.A. Vallibhakara, V. Tantrakul, O. Vallibhakara, S. Rattanasiri, M. McEvoy, et al., Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis, Nutrients 9 (10) 2017).

137. L. Barebring, M. Bullarbo, A. Glantz, M. Leu Agelii, A. Jagner, J. Ellis, et al., Preeclampsia and blood pressure trajectory during pregnancy in relation to vitamin D status, PLoS One 11 (3) (2016) e0152198.

138. D.K. Dror, L.H. Allen, Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions, Nutr. Rev. 68 (8) (2010) 465–477.

139. C.L. Wagner, C. Baggerly, S. McDonnell, K.A. Baggerly, C.B. French, L. Baggerly, 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 2009-2011 rates, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 155 (Pt B) (2016) 245–251.

140. K.A. Boggess, J.A. Espinola, K. Moss, J. Beck, S. Offenbacher, C.A. Camargo Jr., Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women, J. Periodontol. 82 (2) (2011) 195–200.

141. M. Karamali, Z. Asemi, M. Ahmadi-Dastjerdi, A. Esmaillzadeh, Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Public Health Nutr. 19 (1) (2016) 156–163.

142. F.R. Perez-Lopez, V. Pasupuleti, E. Mezones-Holguin, V.A. Benites-Zapata, P. Thota, A. Deshpande, 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. 103 (5) (2015) 1278–1288 e4.

143. D.M. Wu, et al., Relationship between neonatal vitamin D at birth and risk of autism spectrum disorders: the NBSIB Study, J. Bone Miner. Res. (2017), http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3326.

144. J.J. Cannell, Vitamin D and autism, what's new? Rev. Endocr. Metab. Disord. 18 (June (2)) (2017) 183–193, http://dx.doi.org/10.1007/s11154-017-9409-0