



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera**

**Los efectos de la suplementación de
vitamina D en embarazadas con diabetes
mellitus gestacional una revisión sistemática**
The effects of supplementation of vitamin D in
pregnant women with gestational diabetes
mellitus a systematic review

Alumno:

Leticia Eckhardt Schnen

Leticia.eckhardtschnen@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

José Vicente Postorivo Nauman

Jose.PostorivoNauman@UAI.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Los efectos de la suplementación de vitamina D en embarazadas con diabetes mellitus gestacional una revisión sistemática

The effects of supplementation of vitamin D in pregnant women with gestational diabetes mellitus a systematic review

Autores: Eckhardt Schnen L, Postorivo Nauman J.

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus gestacional es diagnosticada por primera vez en el embarazo. Es consecuencia de la resistencia a la insulina que se presenta desde el segundo trimestre de embarazo y que se acompaña del aumento de las complicaciones. En las mujeres, el aumento de la obesidad ha llevado a un aumento de la incidencia, así como de las complicaciones perinatales y del embarazo asociadas. En la última década se ha investigado la importancia de la vitamina D y sus repercusiones en la salud. En diversos estudios, la diabetes gestacional se reporta como una alteración relacionada con las bajas concentraciones de vitamina D. El objetivo es realizar una revisión sistemática acerca de relación de la vitamina D sobre el metabolismo de la glucosa.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de las publicaciones encontradas en Pubmed de los estudios a cerca de la eficacia de la suplementación de la vitamina D3 en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Se incluirán ensayos clínicos aleatorios acerca del tema. **Resultados:** Las mujeres que recibieron vitamina D sufrieron cambios importantes como en los valores de glucosa plasmática en ayunas, niveles de insulina sérica y concentraciones de vitamina D. Ya los resultados del embarazo se pudo percibir mejorías en las tasas de cesáreas, bebés macrosómicos y polihidramnios. **Conclusión:** La suplementación de vitamina D en mujeres con DMG, mejoro los niveles de glucemia en ayunas, insulina sérica y 25 (OH) D, en comparación con el placebo. Un estudio presentó una reducción significativa en los casos de polihidramnios, otro presentó una reducción en el número de cesáreas y bebés macrosómicos.

Palabras Clave: Embarazo; vitamina D; deficiencia de vitamina D; parto pré termino; diabetes gestacional.

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus is first diagnosed in pregnancy. It is a consequence of insulin resistance that occurs from the second trimester of pregnancy and that is accompanied by increased complications. In women, the increase in obesity has led to an increase in incidence, as well as associated perinatal and pregnancy complications. In the last decade, the importance of vitamin D and its impact on health has been investigated. In several studies, gestational diabetes is reported as an alteration related to low vitamin D concentrations. The objective is to conduct a systematic review about the relationship of vitamin D on glucose metabolism. **Material and methods:** A systematic review of the publications found in Pubmed of the studies was conducted on the efficacy of vitamin D3 supplementation in women with gestational diabetes mellitus. Randomized clinical trials on the subject will be included. **Results:** Women who received vitamin D underwent major changes such as fasting plasma glucose values, serum insulin levels, and vitamin D concentrations. Already the results of pregnancy could be perceived improvements in the rates of cesarean sections, macrosomal babies and polyhydramnios. **Conclusion:** Vitamin D supplementation in women with GDM improved fasting blood glucose levels, serum insulin, and 25(OH)D, compared to placebo. One study showed a significant reduction in cases of polyhydramnios, another presented a reduction in the number of caesarean sections and macrosomal babies.

Keywords: Pregnancy; Vitamin D; Vitamin D deficiency; Preterm labor; Gestational diabetes.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la diabetes mellitus gestacional (DMG) como un trastorno de la tolerabilidad a los hidratos de carbono que conduce a una hiperglucemia de gravedad variable y que se inicia o diagnostica por primera vez durante el embarazo. Es consecuencia de la resistencia a la insulina que se presenta desde el segundo trimestre de embarazo y que se acompaña del aumento de las complicaciones.(1,2)

En las mujeres, el aumento de la obesidad ha llevado a un aumento de la incidencia de diabetes mellitus gestacional (DMG), así como de las complicaciones perinatales y del embarazo asociadas. En Argentina la prevalencia de DMG es de cerca de 7,5% (3) y sigue un incremento anual, pero no es posible decir con exactitud, ya que hay pocas publicaciones a cerca de este tema.

Existen diferentes niveles de alerta respecto a la diabetes gestacional, afecta a la madre y al feto. En cuanto a la madre, puede presentar hipertensión, cesárea, parto prematuro, ruptura uterina, prolapso de cordón, hemorragias. La diabetes gestacional no sólo aumenta el riesgo de alteraciones en el feto durante la gestación, como macrosomía (bebés cuyo peso al nacer supera los 4 kilos), distocia de hombro, nacimiento pretérmino, cardiopatía fetal, malformaciones congénitas, síndrome de distrés respiratorio e inmadurez pulmonar, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hipocalcemia, cambios en el neurodesarrollo, sino que también tiene un impacto en la salud del bebé a largo plazo: provoca alteraciones del genoma que se objetivan en la vida neonatal y persisten en la edad adulta.(4) La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestra que la exposición fetal a la diabetes materna es uno de los múltiples factores de riesgo del síndrome metabólico en adultos. (5) Un estudio realizado en China evidencia que la prevalencia de un síndrome metabólico fue 65% mayor en el grupo de niños que nacieron con su peso elevado.(6)

En la última década se publicaron muchos artículos referentes a las concentraciones de vitamina D y sus

posibles repercusiones en la salud. Se estima que la prevalencia mundial de deficiencia de vitamina D es del orden de 35% y este porcentaje se incrementa durante el embarazo, sobre todo en mujeres de piel oscura, baja exposición solar y obesidad. Un estudio observacional realizado en neonatos ha relacionado la deficiencia de vitamina D en mujeres gestantes, con tasas más altas de preeclampsia, parto prematuro y diabetes gestacional, así como con hipocalcemia y raquitismo en los recién nacidos.(7)

El ser humano sintetiza vitamina D en la piel, tejido que se comporta como un órgano endocrino transformando el colesterol en 7-dehidrocolesterol, el cual requiere de radiación ultravioleta para transformarse en previtamina D. Posteriormente necesita dos hidroxilaciones para obtener el producto final. La primera, se produce en el hígado y genera 25 OH colecalciferol y la segunda, en diferentes células del organismo, genera 1-25 OH colecalciferol o vitamina D activa.(8)

La vitamina D que medimos corresponde a 25 OH vitamina D y sobrepasa en 1000 veces la cantidad de 1-25 OH vitamina D. Es transportada en la sangre por la proteína transportadora de vitamina D y normalmente se almacena en el hígado o en el tejido graso. (9)

Si bien existen diferentes clasificaciones para definir el estatus de vitamina D, una de las más aceptadas es la de McKenna y Freaney. (Tabla 1)(10)

En pacientes obesos se ha visto que las necesidades de suplementación de vitamina D son más altas, y por ello algunos autores han considerado la siguiente fórmula:

Dosis necesaria de vitamina D en UI = [Peso x cambio deseado en 25(OH) x 2,5] -10. (11)

Para embarazo y lactancia, el Institute of Medicine (IOM) sugiere que se suplemente 600 unidades internacionales (UI)/día a la madre, y la Endocrine Society, 1500-2000 UI/día. La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sugiere 800-1200 UI/día.(12)

Tabla 1 Estatus de vitamina D

Estatus de la vitamina D	25 (OH) D (ng/mL)	Definición
Niveles deseables	>40	
Hipovitaminosis D	<40	La hipovitaminosis D podría definirse como una reducción de la 25(OH)D sérica por debajo de un umbral que predispone a la aparición de anomalías.
Insuficiencia	<20	La insuficiencia de vitamina D podría definirse como un nivel sérico de 25(OH)D por debajo del cual las anomalías son inevitables si la hipovitaminosis D es de duración prolongada.
Deficiencia	<10	El término deficiencia de vitamina D debe usarse para definir a un paciente que tiene una anomalía definida que es reversible con suplementos de vitamina D.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda estuvo basada en el acrónimo PICO, P: población/pacientes; I: intervención; C: comparación/control; O: fracaso/resultado. P- Población en estudio: mujeres embarazadas con DMG; I – Intervención: suplementación de vitamina D3; C- Grupo comparación: mujeres embarazadas con DMG que recibieron placebo; O- Resultados: reducción en las complicaciones debido la diabetes mellitus gestacional. Se realizó una búsqueda exhaustiva en Pubmed utilizando la expresión basada en los términos MESH: (((("Pregnancy"[Mesh]) AND "Vitamin D"[Mesh]) OR "Ergocalciferols"[Mesh]) OR "Calcitriol"[Mesh]) OR "Vitamin D Deficiency"[Mesh]) AND "Diabetes, Gestacional"[Mesh]). Se realizó una restricción de los últimos 10 años, con búsquedas ensayos clínicos randomizados. Sin restricción en relación con el idioma.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión elegidos fueron mujeres con DMG entre 18-40 años, primigesta, con un solo feto, y que no recibieron ningún tipo de suplementación de vitamina D en los meses previos a los estudios.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión seleccionados fueron gestación múltiple, ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta, pre eclampsia, eclampsia, hipertensión crónica, hipotiroidismo, hipertiroidismo, infección del tracto urinario, enfermedades renales o que fumaban o usaban terapia con estrógenos. Se excluyeron aquellos que requirieron iniciar insulino terapia durante la intervención o que no utilizaron placebo.

Datos recolectados

Debido los pocos estudios realizados a cerca del tema, esta revisión sistemática, tuvo sus variables extraídas de manera manual y sus informaciones reunidas en tablas para mejor visualización.

Los datos extraídos de cada estudio fueron el número total de mujeres con DMG, el número de mujeres que recibieron placebo o vitamina D, la dosis administrada de vitamina D.

También fue posible evaluar la edad materna promedio, el cambio en el IMC de las mujeres, la glucosa plasmática en ayunas.

En algunos estudios también pudimos reunir los datos post partos, como el número de cesáreas, la cantidad de fetos macrosómicos, preeclampsia, partos prematuros.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta RoB2.

Sesgos y limitaciones del estudio

En este estudio fue realizada una exhaustiva búsqueda de ensayos clínicos randomizados, pero existe una limitación en la cantidad de estudios, y en la progresión de los ensayos, ya que en muchos ensayos no había disponibilidad financiera para seguir en el control de las mujeres embarazadas hasta el momento del parto. Se incluirán los estudios que fueron realizadas la suplementación de la vitamina D y grupos controles con placebo, aunque no tengan datos completos sobre el parto.

RESULTADOS

Debido la estrategia de búsqueda realizada, se encontró un total de 40 artículos, en los últimos 10 años. Después de la lectura de los títulos y resumen, se seleccionó un total de 17 estudios, de los cuales 8 estudios fueron

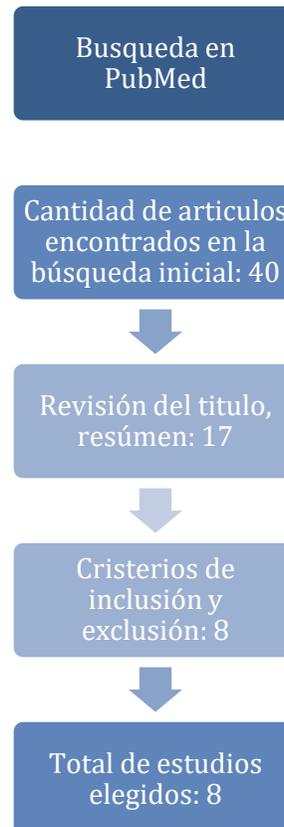


Ilustración 1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática

AUTORES	AÑO	PAÍS	N.º TOTAL DE PACIENTES	N.º TOTAL DE PACIENTES QUE RECIBIERON VITAMINA D	N.º DE PACIENTES QUE RECIBIERON PLACEBO
Z. Asemi et al. (13)	2014	Irán	56	28	28
Z. Asemi et al. (14)	2015	Irán	45	22	23
M. Jamilian et al. (15)	2016	Irán	60	30	30
M. Karamali et al. (16)	2016	Irán	60	30	30
Qin Li Baoheng Xing (17)	2016	China	103	52	51
M. Jamilian et al. (18)	2017	Irán	140	70	70
M. Jamilian et al. (19)	2019	Irán	90	30	60
M. Jamilian et al. (20)	2019	Irán	60	30	30

Tabla 2 Datos extraídos de cada estudio con respecto al número de pacientes.

AUTORES	UNIDADES DE VITAMINA D	N.º DE VECES ADMINISTRADO	DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN	OTRA SUPLEMENTACIÓN EN CONJUNTO EN EL ESTUDIO
Z. Asemi et al. (13)	50 000 U	2 (al inicio y en el día 21 de intervención)	6 semanas	1000mg de Calcio
Z. Asemi et al. (14)	50 000 U	2 (al inicio y en el día 21 de intervención)	6 semanas	No
M. Jamilian et al. (15)	1000 U	1x por día	6 semanas	1000mg de Aceite de Onagra
M. Karamali et al. (16)	50 000 U	2 (al inicio y en el día 21 de intervención)	6 semanas	1000mg de Calcio
Qin Li Baoheng Xing(17)	500 U	2 veces por día (desayuno y cena)	16 semanas	No
M. Jamilian et al. (18)	50 000 U	Cada 2 semanas	6 semanas	1000mg Omega 3
M. Jamiliani et al. (19)	50 000 U	Cada 2 semanas	6 semanas	Probióticos
M. Jamilian et al. (20)	200 U	2 veces al día	6 semanas	100mg de Magnesio, 4mg de Zinc y 400mg de Calcio

Tabla 3 Unidades de vitamina D suplementadas en cada estudio.

incorporados para esta revisión sistemática, debido sus criterios de inclusión y exclusión.

Los ensayos seleccionados fueron todos controlados, randomizados, doble ciego.

Fueron estudiadas un total de 614 mujeres con DMG, de las cuales 292 fueron sometidas a suplementación con vitamina D, y 322 pacientes recibió placebo (están detallados el numero de pacientes por estudio en la tabla 2).

Todas las pacientes fueron diagnosticadas con DMG en el según trimestre de gestación, entre las semanas 24-28 de gestación. Se solicitó a las pacientes que mantuvieran su estilo de vida de la misma manera, no cambiando sus hábitos alimentarios, tampoco su actividad física rutinaria, y que no consumieran ningún otro tipo de suplemento que no fuera que proporcionara nos investigadores.

En todos los estudios fue evaluado el peso inicial y al final de la intervención, el IMC y no se obtuvo diferencias significativas entre los grupos placebo y vitamina D.

La mayor parte de los estudios tuvieron el mismo tiempo de duración y unidades de suplementación de vitamina D iguales, lo que los diferencia en su mayor parte son los otros componentes que fueron administrado juntos. (Tabla 3)

Todos los estudios tuvieron un significativo impacto, como descrito por todo los autores, sobre los niveles séricos de vitamina D, glucosa plasmática en ayunas y insulina. Todos demostraron presentar mejoras en sus niveles en comparación con el grupo que recibió placebo. (Tabla 4, Tabla 5 y Tabla 6)

Debido las limitaciones, entre ellas financiera, de los estudios, mitad de ellos no puedo seguir acompañado a estas mujeres hasta la finalización de su embarazo. Pero

Niveles de insulina sérica				
Referencia autores	Vitamina D		Placebo	
	Inicio del estudio	Final del estudio	Inicio del estudio	Final del estudio
Z. Asemi et al.(13)	77,87+/-36,51 (pmol/l)	64,32+/-28,73 (pmol/l)	88,39+/-50,13 (pmol/l)	97,56+/-64,43 (pmol/l)
Z. Asemi et al.(14)	-	-	-	-
M. Jamilian et al.(15)	10,5+/-7,8 (IU/ml)	8,5+/-4,7 (IU/ml)	12,1+/-4,2 (IU/ml)	16,6+/-11,3 (IU/dl)
M. Karamali et al. (16)	-	-	-	-
Qin Li Baoheng Xing(17)	12,6+/-4,5 (IU/ml)	10,7+/-5,3 (IU/ml)	11,8+/-3,7 (IU/ml)	16,7+/-6,2 (IU/ml)
M. Jamilian et al.(18)	13,2+/-6,4 (IU/ml)	13,2+/-6,4 (IU/ml)	13,2+/-4,7 (IU/ml)	15,8+/-7,9 (IU/ml)
M. Jamilian et al.(19)	12,8+/-4,6 (IU/ml)	10,8+/-5,1 (IU/ml)	13,6+/-2,5 (IU/ml)	13,4+/-2,9 (IU/ml)
M. Jamilian et al.(20)	-	-	-	-

Tabla 4 Valores de glucosa plasmática en ayunas realizado al principio y al final del estudio. ("- " representa la ausencia de datos en este estudio)

Glucosa plasmática en ayunas				
Referencia autores	Vitamina D		Placebo	
	Inicio del estudio	Final del estudio	Inicio del estudio	Final del estudio
Z. Asemi et al.(13)	5,14+/-0,71 (mmol/l)	4,25+/-0,64 (mmol/l)	4,42+/-0,59 (mmol/l)	4,68+/-1,06 (mmol/l)
Z. Asemi et al.(14)	-	-	-	-
M. Jamilian et al.(15)	85,9+/-10,1 (mg/dl)	82,3+/-9,1 (mg/dl)	89,6+/-7,6 (mg/dl)	91,2+/-9,2 (mg/dl)
M. Karamali et al. (16)	-	-	-	-
Qin Li Baoheng Xing(17)	97,6+/-8,1 (mg/dl)	87,6+/-7,9 (mg/dl)	95,8+/-6,4 (mg/dl)	98,7+/-8,1 (mg/dl)
M. Jamilian et al.(18)	96+/-3,9 (mg/dl)	89,1+/-6,8	93,6+/-8,9 (mg/dl)	94,6+/-10,3 (mg/dl)
M. Jamilian et al.(19)	95,5+/-2,2 (mg/dl)	83,1+/-5,7 (mg/dl)	94,1+/-6,1 (mg/dl)	93+/-7,9 (mg/dl)
M. Jamilian et al.(20)	93,1+/-2,5 (mg/dl)	88,8+/-4,7 (mg/dl)	95,4+/-5,4 (mg/dl)	94,2+/-5,7 (mg/dl)

Tabla 5 Valores de insulina sérica analizada al principio y final del estudio ("- " representa la ausencia de datos en el estudio.)

Concentración de Vitamina D				
Referencia autores	Vitamina D		Placebo	
	Inicio del estudio	Final del estudio	Inicio del estudio	Final del estudio
Z. Asemi et al.(13)	43,11+/-28,17 (nmol/l)	91,3+/-54,6 (nmol/l)	49,05+/-34,3(nmol/l)	50,8+/-35,48 (nmol/l)
Z. Asemi et al.(14)	18,9+/-14,5 (ng/ml)	40,4+/-27 (ng/ml)	20,9+/-14,3 (ng/ml)	21,5+/-14,8 (ng/ml)
M. Jamilian et al.(15)	14+/-10,1 (ng/ml)	20,9+/-10,3 (ng/ml)	11,4+/-4,3 (ng/ml)	11,3+/-4,7 (ng/ml)
M. Karamali et al. (16)	17,3+/-10,9 (ng/ml)	36,3+/-21,3 (ng/ml)	20,8 +/- 14,4 (ng/ml)	21,3+/- 14,4 (ng/ml)
Qin Li Baoheng Xing(17)	16,8+/-4,6 (ng/ml)	29,5+/-5,7 (ng/ml)	16,2+/-3,4 (ng/ml)	15,9+/-4,5 (ng/ml)
M. Jamilian et al.(18)	15,2+/-3,8 (ng/ml)	34,4+/-6,1 (ng/ml)	16,6+/-2,6 (ng/ml)	16,5+/-2,6 (ng/ml)
M. Jamilian et al.(19)	13,4+/-4,1 (ng/ml)	35,1+/-3,9 (ng/ml)	14,3+/-4,1 (ng/ml)	17,7+/-3,7 (ng/ml)
M. Jamilian et al.(20)	12,6+/-4,2 (ng/ml)	18,7+/-4,7 (ng/ml)	13,5+/-3,6 (ng/ml)	17,3+/-3,1 (ng/ml)

Tabla 6 Concentración de vitamina D al principio y al final del estudio.

DISCUSIÓN

Los datos recientes muestran que la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional (DMG) ha aumentado en 10 a 100 % en varios grupos de raza/etnicidad durante los últimos 20 años. (21)

Tales datos nos hacen reflexionar en como esto es perjudicial no solo para los afectados, madre y él bebe, pero también para la salud pública de nuestro país, ya que las pacientes con DMG tienen además un riesgo aumentado de desarrollar diabetes tipo 2 en los años siguientes a su embarazo, y sus hijos tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y diabetes(22), lo que por consecuencia generan mayores costos para la salud pública, incluso otras enfermedades más que son acarreadas por la obesidad, como hipertensión.

Las mujeres embarazadas son susceptibles a concentraciones metabólicas alteradas, incluida la resistencia a la insulina y los perfiles de lípidos.

Existen estudios observacionales que tienen resultados sólidos de la asociación de la deficiencia de vitamina D con el mayor riesgo de diabetes gestacional. (23)

Las concentraciones sanguíneas de la vitamina D pueden verse afectadas por numerosos factores, como la estación del año, exposición solar, consumo dietético de vitamina D y, en algunas poblaciones, por la presencia de obesidad. La deficiencia de vitamina D es un problema mundial de salud pública y es la deficiencia nutricional menos diagnosticada y tratada en el mundo.(24)

Los ensayos clínicos demostraron la suplementación de vitamina D ofrecen mejorías, principalmente, en la disminución de los niveles de glucosa plasmática e insulina.

Los cambios más significativos encontrados, fueron en los estudios donde la suplementación de vitamina D estaba asociada al calcio, que puede o no tener alguna relación.

Pero debido a los pocos recursos financieros de los estudios, donde la mitad de ellos no tuvieron la posibilidad

de seguir el estudio hasta el resultado del embarazo, también hay la limitación que poco se estudia a cerca de este tema, en los últimos 10 años no se obtuvo resultado de muchos estudios realizados.

Y también poco se estudia a cerca de la vitamina D, los conocimientos acerca de esta vitamina aún no están muy bien entendidos, lo que se entiende es que es una prohormona. Su función conocida es regulación en el metabolismo del calcio y fósforo, y manutención de la salud ósea. Pero en los últimos años se viene estudiando sus funciones extra esqueléticas, como la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, función cardiovascular, en la presión arterial, secreción hormonal, incluso la secreción de insulina.

En conclusión, no se puede asegurar que la suplementación de vitamina D cambie el desarrollo de la DMG, ni tampoco se puede explicar esta causalidad que hay una mayor prevalencia en mujeres que tengan deficiencia de vitamina D presentaren con mayor frecuencia DMG. De ahora en adelante el desafío a los investigadores es encontrar el punto óptimo de suplementación de vitamina D para que haya cambios significativos en la mayoría de las complicaciones ocasionadas por el desarrollo de la DMG, y también en mejor manera, encontrar la posibilidad de prevenir la aparición de DMG con el auxilio de la vitamina D.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bougherara L, Hanssens S, Subtil D, Vambergue A, Deruelle P. Diabetes gestacional. EMC - Ginecol-Obstet. 1º de março de 2018;54(1):1–11.
2. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis - ScienceDirect [Internet]. [citado 2 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673609607315>

3. Ruth S, Oscar B, Belén N. PREVALENCIA DE DIABETES GESTACIONAL EN EL HOSPITAL REGIONAL RÍO GRANDE - TIERRA DEL FUEGO-. :13.
4. Carvajal Andrade JF, Coello Muñoz AE, Trujillo Correa EW, Linares Rivera CH. Diabetes gestacional: incidencias, complicaciones y manejo a nivel mundial y en Ecuador. RECIMUNDO. 31 de janeiro de 2019;3(1):815–31.
5. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: Mild Neonatal Effects, a Long-term Threat to Global Health. J Pediatr. março de 2014;164(3):445–50.
6. Wang X, Liang L, Junfen FU, Lizhong DU. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age. Indian J Pediatr. junho de 2007;74(6):561.
7. Universidad Pontificia Bolivariana, Gallego-González D, Mejía-Mesa S, Universidad Pontificia Bolivariana, Martínez-Sánchez LM, Universidad Pontificia Bolivariana, et al. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. Rev Médicas UIS. 1º de julho de 2017;30(1):45–56.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. J Clin Endocrinol Metab. 1º de abril de 2012;97(4):1153–8.
9. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: Metabolism and Biological Actions. :28.
10. McKenna MJ, Freaney R. Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Means to Defining Hypovitaminosis D. Osteoporos Int. setembro de 1998;8(S2):S3–6.
11. Torres del Pliego E, Nogués Solán X. ¿Cómo utilizar la vitamina D y qué dosis de suplementación sería la más idónea para tener el mejor balance eficacia/seguridad? Rev Osteoporos Metab Miner. março de 2014;6:1–4.
12. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. Arch Argent Pediatr [Internet]. 1º de agosto de 2018 [citado 16 de julho de 2022];116(4). Disponível em: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivos/arg/2018/v116n4a33.pdf>
13. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Diabetologia. setembro de 2014;57(9):1798–806.
14. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Favorable Effects of Vitamin D Supplementation on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. Horm Metab Res. julho de 2015;47(08):565–70.
15. Jamilian M, Karamali M, Taghizadeh M, Sharifi N, Jafari Z, Memarzadeh MR, et al. Vitamin D and Evening Primrose Oil Administration Improve Glycemia and Lipid Profiles in Women with Gestational Diabetes. Lipids. março de 2016;51(3):349–56.
16. Karamali M, Asemi Z, Ahmadi-Dastjerdi M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Public Health Nutr. janeiro de 2016;19(1):156–63.
17. Li Q, Xing B. Vitamin D₃-Supplemented Yogurt Drink Improves Insulin Resistance and Lipid Profiles in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. Ann Nutr Metab. 2016;68(4):285–90.
18. Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi FA, Hashemi T, Taghizadeh M, Razavi M, 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. março de 2017;11(2):459–68.
19. Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. outubro de 2019;38(5):2098–105.
20. Jamilian M, Mirhosseini N, Eslahi M, Bahmani F, Shokrpour M, Chamani M, et al. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. BMC Pregnancy Childbirth. dezembro de 2019;19(1):107.
21. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: A public health perspective. Diabetes Care. 1º de julho de 2007;30(Supplement_2):S141–6.
22. F.A.S.G.O [Internet]. [citado 4 de maio de 2022]. Disponível em: <http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/diabetes.pdf>

23. Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 1º de outubro de 2015;7(10):8366–75.
24. Procter SB, Campbell CG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Acad Nutr Diet*. julho de 2014;114(7):1099–103.