

MATERNAL SERUM D VİTAMİNİ SEVİYESİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

The Effect of Maternal Serum Vitamin D Level on Pregnancy Results

Taylan ONAT¹(0000-0002-8920-1444), Emre BAŞER¹(0000-0003-3828-9631), Melike DEMİR ÇALTEKİN¹(0000-0001-8797-7794), Demet AYDOĞAN KIRMIZI¹(0000-0001-7849-8214), Mustafa KARA²(0000-0003-2282-6850), Ethem Serdar YALVAÇ¹(0000-0001-9941-4999)

ÖZET

Amaç: D vitamini kalsiyum dengesi ve kemik sağlığının sağlanmasında önemli bir yağda çözünen vitamindir. D vitamini eksikliği tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmanın amacı; bölgemizdeki gebelerin D vitamini seviyesini saptamak ve olası gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Kesitsel tipte yapılan bu çalışmaya kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine rutin gebelik muayenesi için başvuran 175 gebe dahil edildi. Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri ve obstetrik hikayeleri kayıt edildi. Maternal serum D vitamini seviyeleri ile gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan gebelerin ortalama serum D vitamini değeri 11,16±7,15 ng/ml olarak saptandı ve gebelerin % 57.7'sinde ciddi D vitamini eksikliği (< 10 ng/ml) vardı. Gebelik sonuçları ile maternal D vitamini seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda ciddi D vitamini eksikliğini % 57.7 olarak saptanmasına rağmen maternal D vitamini seviyeleri ile gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: D vitamini; gebelik; gestasyonel diabetes mellitus.

ABSTRACT

Aim: Vitamin D is an important fat-soluble vitamin maintaining calcium balance and bone health. Vitamin D deficiency is an important public health problem affecting the whole world. The aim of this study is to determine the vitamin D level of pregnant women in our region and to evaluate the relationship with possible pregnancy complications.

Material and Method: 175 pregnant women who were admitted to the obstetrics and gynecology outpatient clinic for routine pregnancy examination were included in this cross-sectional study. Demographic characteristics and obstetric history of the pregnant women involved in this study were recorded. Maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcomes were compared.

Results: The average serum vitamin D value of the pregnant women involved in this study was 11.16 ± 7.15 ng/ml and 57.7% of the pregnant women had severe vitamin D deficiency (<10 ng/ml). There was no correlation between pregnancy outcomes and maternal vitamin D levels.

Conclusion: In our study, although severe vitamin D deficiency was found to be 57.7%, no correlation between maternal vitamin D levels and pregnancy outcomes was detected.

Key words: Vitamin D; pregnancy; gestational diabetes mellitus.

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yozgat, Türkiye

²Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Kırşehir, Türkiye

Taylan ONAT, Dr. Öğr. Üyesi
Emre BAŞER, Dr. Öğr. Üyesi
Melike DEMİR ÇALTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Dr. Öğr. Üyesi
Mustafa KARA, Prof. Dr.
Ethem Serdar YALVAÇ, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Taylan ONAT,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Yozgat, Türkiye
Tel: 0354 212 70 50

e-mail:

onat.taylan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 05.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2020

DOI: 10.16919/bozoktip. 643062

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):132-36

Bozok Med J 2020;10(2):132-36

GİRİŞ

D vitamini (Dvit), kalsiyum dengesi ve kemik sağlığında rol alan yağda çözünen önemli bir vitamindir. Aynı zamanda hipertansiyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, kanser, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarla da ilişkilidir (1). Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar insanda Dvit düzeyinin düşük olduğu ve bu durumun tüm etnik grupları etkilediği düşünülmektedir (1). Dvit yetersizliği Türkiye’de % 47 gibi yüksek bir seviyede saptanmıştır (2). İnsanlarda Dvit’in ana kaynakları güneş ışığı ve besinlerdir (3). Yaşlanma, güneş koruyucu kullanımı, cilt hiperpigmentasyonu, mevsim ve coğrafi enlem gibi birçok faktör Dvit seviyesine katkıda bulunur (4). Bunların yanı sıra toplumların sosyo-kültürel özellikleri ve dini inanışları da Dvit seviyelerini etkileyebilmektedir (5). Normal Dvit seviyeleri sadece yeterli miktarda ultraviyole B maruziyeti ile sağlanamamaktadır.

Birçok reproduktif organda Dvit reseptörü olduğundan, Dvit’in üreme fonksiyonlarında rolü olduğu düşünülmektedir (6). İnsan ve hayvan çalışmalarında bozulmuş over fonksiyonu, endometriyal reseptivite ve implantasyon üzerine Dvit’in etkileri saptanmıştır (7-9). Saraf ve ark., gebe kadınların % 54’ünün Dvit eksikliği ile karşı karşıya olduğunu göstermişlerdir (10). Dvit eksikliği gebelikte gestasyonel diyabet, preeklampsi ve insülin direnci gibi birçok durumla ilişkilendirilmiştir (11, 12). Bunun yanında Dvit seviyeleri ile obstetrik sonuçların ilişkilendirilemeyeceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (13).

Gebelik, Dvit ve kalsiyum metabolizması açısından benzersiz ve zorlu bir yaşam aşamasıdır. Bu dönemde optimal maternal durum korunurken, fetusta mineralize yapıların artmış gereksinimi karşılanmaya çalışılır. Dvit plasentayı geçtiği için maternal ve kordon kanı Dvit seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon vardır (14). Bu yüzden maternal Dvit durumu yenidoğan dönemindeki fetal depolar için çok önemlidir (15). Bu özellikle fetal kemik büyümesinin zirveye ulaştığı 3. trimesterde daha önemli hale gelmektedir. Maternal Dvit yetersizliği ve doğumdan sonra Dvit desteğinin gecikmesi rikets riskini arttırmaktadır (15). Düşük maternal Dvit durumunun fetal kemik üzerindeki bu etkileri 19. gebelik haftası gibi çok erken dönemde gösterilmiştir (16).

Bu çalışmanın amacı; bölgemizdeki gebelerin Dvit seviyesini saptamak ve olası gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız gebeliğin erken haftalarındaki Dvit seviyeleri ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren prospektif bir çalışma olup, Nisan 2017/Nisan 2018 tarihleri arasında Bozok üniversitesi Etik Kurul’undan (2017-07/01) onay alındıktan sonra yapılmıştır. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran tekil, 16. gebelik haftasından küçük gebelikler bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü, Tip I ve II diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalıkları ve bilinen fetal anomali çalışmanın dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Gebelerin demografik verileri (yaş, evlilik durumu, obstetrik hikaye, sigara kullanımı ve eğitim durumu) ve kullandığı ilaçlar belirlendi. Boy, kilo ve arteriyel kan basıncı ölçülerek kaydedildi. Dvit düzeyi ölçümü için açlık durumu aranmaksızın kan örneği alındı. D vitamini depolarını en iyi yansıtan 25-OH D vitamini seviyesi 5P02 ARCHITECT 25-OH Vitamin D Reagent Kit (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA) ile ölçüldü. Ciddi Dvit eksikliği 10 ng/ml’nin altı olarak kabul edildi ve gebeler 2 gruba ayrıldı; Grup 1 Dvit <10ng/ml, Grup 2 Dvit ≥10ng/ml. Gebeler eğitim durumlarına göre 3 gruba ayrıldı: Grup A ilköğretim ve ortaokul mezunu, Grup B lise mezunu, Grup C üniversite mezunu. Gebelerin doğuma kadar yapılan muayenelerinde gelişim geriliği (tahmini fetal ağırlığın < 10. persantil olması) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) olup olmadığı kaydedildi. Gestasyonel diyabet taraması 24-28. gebelik haftaları arasında 2 aşamalı olarak yapıldı. Elli gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına göre 1. saat ≥140 mg/dl olan hastalara 100 gr OGTT testi yapılarak gestasyonel diyabet tanısı konuldu. Doğum şekli, doğum ağırlığı, Apgar skorları ve yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

Veriler SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı

kullanılarak analiz edildi ve p değerinin < 0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma ve kategorik veriler yüzde (%) şeklinde gösterildi. Verilerin dağılımı histogram ve Shapiro-Wilk test ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler Student T-test, normal dağılım göstermeyen veriler Mann–Whitney U test ile karşılaştırıldı. Ayrıca normal dağılım göstermeyen veriler 2’den fazla grup varlığında Kruskal Wallis test ile değerlendirildi. Kategorik veriler içeren gruplar Ki-kare test ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları Spearman testi ile hesaplandı.

BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 175 gebe katılmış olup, yaş ortalamaları $28,17 \pm 5,97$ olarak saptanmıştır. Ortalama Dvit seviyesi $11,16 \pm 7,15$ ng/ml, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması ise $25,52 \pm 5,008$ ’dir. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerin % 57,7’sinde ciddi D

vitamini eksikliği saptandı. Gebelerin % 5,7’si sigara kullanmaktaydı.

Dvit düzeyine göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde Grup 1’de 101, Grup 2’de ise 74 gebe bulunmaktaydı. Çalışma grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite, doğum ağırlığı ile 1. dk ve 5. dk Apgar skorları arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Alınan vajinal kültürlerinin yalnızca % 1,1’inde üreme oldu. Obstetrik komplikasyonlar gebelerin % 11,4’ünde (n:20) meydana gelmiş olup, bu komplikasyonlar abortus (n:7), preeklampsi (n:9) ve gestasyonel diyabetes mellitus (n:4) şeklindedir. Antenatal dönemde % 1,7 (n:3) oranında intrauterin gelişim geriliği saptandı. Yenidoğanların %1,7’sinde (n:3) yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı oluştu. Eğitim durumlarına göre Dvit seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2). D vitamini seviyesi ile yaş, gravida, parite, 1. dk Apgar, 5. dk Apgar ve VKİ arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

Parametreler	Grup 1 (n:101)		Grup 2 (n:74)		P Değeri ^a
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	
Yaş	27.78	5.88	28.70	6.10	0.37
Gravida	2.45	1.47	2.36	1.18	0.87
Parite	0.99	1.02	1.01	1.00	0.81
Doğum Ağırlığı (gr)	3134.23	473.49	3268.54	509.91	0.95
APGAR 1. dk	8.58	0.95	8.63	0.71	0.99
APGAR 5. dk	9.54	0.71	9.71	0.46	0.51
VKİ (kg/m ²)	25.29	4.90	25.84	5.17	0.61

^a Mann–Whitney U test, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Eğitim durumlarına göre 25(OH)D seviyeleri

	Eğitim Durumu						P Değeri*
	Grup A		Grup B		Grup C		
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma	
25(OH)D	11.97	7.58	11.09	7.28	11.03	6.77	0.811

* Kruskal Wallis test

TARTIŞMA

Dvit yetmezliği dünya genelinde üreme çağındaki kadınlarda önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Düşük maternal Dvit seviyelerine sahip anneler ve bu annelerin bebekleri ile birçok hastalığın ilişkisi gösterilmiştir (17-19). Çalışmamız sonucunda serum Dvit seviyeleri ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasında ilişki saptanmamıştır. Dvit eksikliği ırk, cinsiyet veya yaş grubu fark etmeksizin tüm insanları etkilemektedir. Prasad ve ark. (20), gebelerde Dvit yetersizliğini % 88 olarak bulmuşlardır. Boyle ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise gebelerin % 53'ünde Dvit yetersizliği, % 4,4'ünde ise ciddi Dvit eksikliği saptamışlardır (13). Ülkemizde Ateş ve ark.'nın yaptığı çalışmada ciddi Dvit eksikliğini % 45,9 olarak saptamışlardır (5). Bizim çalışmamızda gebelerin % 57,7'sinde ciddi Dvit eksikliği saptanmıştır. Kuzey Amerika Endokrin Derneği Dvit yetersizliği için sınır değer olarak 30 ng/ml'nin kullanılmasını önermiştir (21). Bu değer kabul edilirse çalışmamızda gebelerin % 97,1'nin Dvit yetersizliği ile karşı karşıya olduğu söylenebilir.

Dvit seviyelerini preeklampsi ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (22). Bu çalışmalar kalsiyum replasmanı ile preeklampsi riskinin azaldığını gösteren çalışmaların ardından artmıştır (23). Bodnar ve ark. 22. gebelik haftasından önce Dvit'nin 15 ng/ml'in altında olmasının mevsim ve ırktan bağımsız olarak preeklampsi riskini 5 kat arttırdığını saptamışlardır (24). Buna karşılık Harvey ve ark.'nın hazırladığı metaanalizde yüksek Dvit seviyelerinin preeklampsi riskini azaltmadığı gösterilmiştir (25). Yine erken gebelik dönemindeki Dvit seviyeleri incelendiğinde preeklampsi oluşun, spontan erken doğum yapan ve gebelik haftasına göre küçük bebek doğuran kadınlarda Dvit seviyelerinde anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır (13). Bizim çalışmamızda 9 gebede preeklampsi gelişmiş olup, bu gebelerin 4'ünde ciddi Dvit eksikliği mevcuttu ve Dvit düzeyiyle preeklampsi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), Dvit seviyeleri ile ilişkilendirilen diğer bir gebelik komplikasyonudur. Dvit reseptörlerinin pankreas β -hücrelerinde ve bütün insülin duyarlı hücrelerde eksprese edildiğinin gösterilmesi GDM ile Dvit seviyeleri arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür (26, 27). GDM taraması ile aynı zamanda yapılan Dvit seviyelerini değerlendiren

bir çalışmada; Dvit seviyesinin 20 ng/ml'nin altında veya üzerinde olmasının GDM açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (28). Buna karşılık Çin'de yapılan bir çalışmada Dvit seviyesi 30 ng/ml'nin üzerinde olan gebelerde GDM ve preterm doğum daha yüksek oranda gerçekleşmiştir (29). Yazarlar bu sonuca sebep olarak Dvit seviyesi yüksek olan gebeliklerin ileri yaş gebeliği olmasıyla açıklamışlardır. Bizim çalışmamızdaki 4 GDM'den sadece 1'inde ciddi Dvit eksikliği saptanmıştır. Dvit seviyeleri fetal biyometrik ölçümler ve doğum kilosu ile sıklıkla karşılaştırılmıştır. Pérez-López ve ark. tarafından, Dvit suplementasyonunun dolaşımdaki Dvit seviyelerini ve doğum kilosunu arttırdığı gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise Dvit suplementasyonunun obstetrik sonuçları değiştirmeden, maternal ve neonatal Dvit seviyelerini anlamlı olarak yükselttiği saptanmıştır (31). Dvit ve kalsiyum suplementasyonunun kombine olarak yapılması, sadece kalsiyum suplementasyonu ile karşılaştırıldığında; kombine kullanımın anlamlı olarak doğum kilosunu arttırdığı gösterilmiştir (32). Ancak literatürde doğum ağırlığı ile Dvit seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (5). Çalışmamızda da gruplar arasında doğum kilosu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Dvit seviyesi ile obstetrik ve neonatal sonuçları ilişkilendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu sonuçları ortaya çıkaran sosyo-kültürel ve coğrafi etkenler mevcuttur. Biz çalışmamızda Dvit seviyeleri ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu sonuç hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Fakat sonuçların çelişkili olması sorunun büyüklüğünü değiştirmemektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından gebelere Dvit destek programı uygulanmaktadır. Bu program kapsamında gebelerin 12. gebelik haftasından itibaren Dvit seviyesine bakılmaksızın günlük 1200 IU Dvit alması sağlanmaktadır. Ciddi Dvit eksikliği ulusal destek programına rağmen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Gebelere Dvit kullanımı konusunda eğitim verilmesi sorunun çözümünde önemli rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences-. The American journal of clinical nutrition. 2008;87(4):1080-6.

2. Ögüş E, Süre H, Kılınc A, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, et al. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 2014;15(1).
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
4. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):51-108.
5. Ates S, Sevket O, Ozcan P, Ozkal F, Kaya MO, Dane B. Vitamin D status in the first-trimester: effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *African health sciences*. 2016;16(1):36-43.
6. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5):765-78.
7. Halloran BP, Deluca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *The Journal of nutrition*. 1980;110(8):1573-80.
8. Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1314-9.
9. Farzadi L, Bidgoli HK, Ghojzadeh M, Bahrami Z, Fattahi A, Latifi Z, et al. Correlation between follicular fluid 25-OH vitamin D and assisted reproductive outcomes. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(6):361.
10. Saraf R, Morton SM, Camargo Jr CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review. *Maternal & child nutrition*. 2016;12(4):647-68.
11. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PloS one*. 2008;3(11):e3753.
12. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):940-5.
13. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LM, Kenny LC, et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(8):1409-15.
14. Kumar P, Shenoi A, Kumar RK, Girish S, Subbaiah S. Vitamin D Deficiency Among Women in Labor and Cord Blood of Newborns. *Indian pediatrics*. 2015;52(6):530-1.
15. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clinical endocrinology*. 2009;70(3):372-7.
16. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(1):14-9.
17. Ponsonby A-L, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients*. 2010;2(3):389-407.
18. Perez-Lopez FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecological endocrinology*. 2007;23(1):13-24.
19. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26:36-54.
20. Prasad D, Smita KS, Nisha S. Vitamin D in Pregnancy and its Correlation with Feto Maternal Outcome. *Age*. 2018;30(69):31.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
22. Kulusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *The Journal of international medical research*. 2008;36(6):1335-41.
23. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).
24. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3517-22.
25. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014;18(45):1-190.
26. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European journal of endocrinology*. 2014;171(3):R101-R10.
27. Harinarayan C, Arvind S, Joshi S, Thennarasu K, Vedavyas V, Baindur A. Improvement in pancreatic β -cell function with vitamin D and calcium supplementation in vitamin D-deficient nondiabetic subjects. *Endocrine Practice*. 2013;20(2):129-38.
28. Perez-Ferre N, Torrejon M, Fuentes M, Fernandez M, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocrine Practice*. 2012;18(5):676-84.
29. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(8):925.
30. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. 2015;103(5):1278-88. e4.
31. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(7):2448-55.
32. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, et al. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;172:15-9.