

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*Corelarea hipovitaminozei D cu patologia gestațională
materno-fetală actuală*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. STĂNCULESCU RUXANDRA

Student-doctorand:

DRAGOMIR RAMONA ELENA

2024

CUPRINS

Introducere	8
I. Partea generală	10
1. Vitamina D – Considerații generale.....	10
1.1 Metabolismul și structura vitaminei D	10
1.2 Rolurile vitaminei D în organism	12
1.3 Valori normale și necesarul de vitamina D	14
1.4 Hipovitaminoza D în sarcină	15
1.5 Receptorul pentru vitamina D în sarcină	18
1.6 Vitamina D și placentă	19
1.6.1 Procesul de placentăție	19
1.6.2 Funcția placentară	22
2. Vitamina D și patologia gestațională materno-fetală	24
2.1 Avortul spontan	24
2.1.1 Definiție	24
2.1.2 Factori de risc	24
2.1.3 Corelarea hipovitaminozei D cu avortul spontan	24
2.2 Vaginoza bacteriană	25
2.2.1 Definiție	25
2.2.2 Factori de risc	25
2.2.3 Corelarea hipovitaminozei D cu vaginoza bacteriană	26
2.3 Diabetul gestațional	26
2.3.1 Definiție	26
2.3.2 Factori de risc	26
2.3.3 Corelarea hipovitaminozei D cu diabetul gestațional	27
2.4 Preeclampsia	28
2.4.1 Definiție	28
2.4.2 Factori de risc	28
2.4.3 Corelarea hipovitaminozei D cu preeclampsia	28
2.5 Restricția de creștere intrauterină	31
2.5.1 Definiție	31
2.5.2 Factori de risc	31
2.5.3 Corelarea hipovitaminozei D cu restricția de creștere intrauterină	32
2.6 Nașterea prematură	34
2.6.1 Definiție	34
2.6.2 Factori de risc	34
2.6.3 Corelarea hipovitaminozei D cu nașterea prematură	34
2.7 Nașterea prin operație cezariană	36
2.7.1 Definiție	36
2.7.2 Factori de risc	36
2.7.3 Corelarea hipovitaminozei D cu nașterea prin operație	

cezariană	36
II. Contribuții personale	38
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	38
4. Metodologia generală a cercetării	39
5. Material și metodă	40
6. Rezultate	47
6.1 Incidența hipovitaminozei D materne în lotul de studiu	48
6.2 Distribuția lotului de studiu în funcție de statusul vitaminei D și datele demografice	49
6.3 Corelarea hipovitaminozei D materne cu patologia gestațională	53
6.3.1 Corelarea hipovitaminozei D cu anemia	53
6.3.2 Corelarea hipovitaminozei D cu diabetul gestațional	60
6.3.3 Corelarea hipovitaminozei D cu hipertensiunea gestațională	63
6.3.4 Corelarea hipovitaminozei D cu preeclampsia	66
6.3.5 Corelarea hipovitaminozei D cu trombofilia	68
6.3.6 Corelarea hipovitaminozei D cu tiroidita autoimună	70
6.3.7 Corelarea hipovitaminozei D cu infecția genitală cu SGB	72
6.3.8 Corelarea hipovitaminozei D cu infecția urinară	74
6.4 Incidența hipovitaminozei D la nou-născuți în lotul de studiu	76
6.5 Corelarea statusului de vitamina D matern cu sexul nou-născuților	78
6.6 Corelarea hipovitaminozei D la nou-născuți cu statusul de vitamina D matern	80
6.7 Analiza statistică a lotului de studiu	86
6.8 Analiza statistică a lotului de studiu în funcție de statusul de vitamina D	93
6.9 Analiza statistică – Testul Mann-Whitney	102
6.10 Analiza statistică – testul Kruskal-Wallis	104
6.11 Determinarea riscului asociat hipovitaminozei D materne	106
7. Discuții	108
8. Concluzii și contribuții personale	117
Bibliografie	120

INTRODUCERE

Recent, vitamina D a primit o atenție tot mai mare și a fost asociată cu multiple beneficii pentru sănătate. Unul dintre aceste domenii de interes este reprezentat de efectele acesteia în timpul sarcinii.

Acțiunile vitaminei D la nivelul organismului sunt mediate de către receptorul pentru vitamina D care se leagă de forma activă a vitaminei D, 1,25 dihidroxi-vitamina D, pentru a induce răspunsuri atât transcripționale, cât și non-genomice. Vitamina D are un rol bine cunoscut în absorbția calciului și în metabolismul osos. Studiile recente evidențiază importanța vitaminei D în modularea sistemului imunitar înnăscut și adaptativ, precum și în reglarea proliferării celulare.

Deși aportul adecvat de vitamina D este esențial în sarcină pentru sănătatea mamei și a nou-născutului, datele epidemiologice indică faptul că multe femei gravide prezintă niveluri serice scăzute de vitamina D. Printre altele, hipovitaminoza D în timpul sarcinii a fost corelată cu prezența preeclampsiei, diabetului gestațional, vaginozei bacteriene, și cu o incidență crescută al nașterii prin operație cezariană.

În prezent, mai multe studii internaționale încearcă să stabilească modul în care nivelurile scăzute de 25-hidroxivitamina D (indicatorul recunoscut pentru evaluarea statusului de vitamina D) influențează apariția complicațiilor obstetricale, dar până în momentul actual nu s-a ajuns la un consens în legătură cu acest subiect.

De asemenea, în literatura de specialitate se pune accentul și pe legătura dintre vitamina D și placentă în timpul sarcinii. Pe de o parte, placenta produce și răspunde la acțiunea vitaminei D, în timp ce vitamina D funcționează ca un modulator al implantării acesteia, contribuind la producerea citokinelor și la răspunsul imun adecvat în cazul infecțiilor.

Principalul obiectiv al studiului din cadrul tezei de doctorat este de a explica rolurile hipovitaminozei D în patologia gestațională materno-fetală și impactul acesteia asupra stării de sănătate a nou-născutului.

Teza de doctorat este structurată în două părți: partea generală și partea specială. Partea generală prezintă stadiul actual al cunoașterii în ceea ce privește vitamina D și rolurile acesteia în organism, precum și efectele specifice din timpul sarcinii. Partea specială cuprinde studiu doctoral ce a vizat corelarea hipovitaminozei D cu patologia gestațională materno-fetală și implicațiile acesteia asupra stării de sănătate a nou-născutului.

Teza de doctorat încearcă să răspundă la noile legături promovate de studiile recente prin verificarea ipotezelor conform cărora nivelurile scăzute ale 25-hidroxitamini D sunt asociate cu o incidență crescută a apariției patologiei materno-fetale, iar pe baza acesteia stabilirea unor noi direcții de cercetare.

I. PARTEA GENERALĂ

1. VITAMINA D – CONSIDERAȚII GENERALE

1.1 Metabolism și structură

Calciferolii sau vitaminele D fac parte din clasa vitaminelor de tip secosteroid. Acestea sunt sintetizate din provitamine prin clivajul inelului B din molecula sterică în timpul expunerii țesutului cutanat la radiațiile ultraviolete de tip B (UVB) [1]. Cele mai importante vitamine D sunt reprezentate de vitamina D2 (ergocalciferol) și vitamina D3 (colecalfiferol). Atât vitamina D2, cât și vitamina D3 nu au activitate biologică semnificativă, de aceea metabolizarea lor în forme hormonal active este necesară. Activarea vitaminei D are loc sub acțiunea unor enzime specifice în două etape, mai întâi la nivel hepatic, apoi la nivel renal. Principalul rezervor circulant și cel mai bun indicator al statusului global al vitaminei D în organism este reprezentat de 25-hidroxitamina D [1,2].

1.2 Rolurile vitaminei D în organism

Vitamina D joacă un rol important în dezvoltarea osoasă, menținerea integrității osoase și funcționarea sistemului neuromuscular [3]. Pe lângă aceste roluri bine-cunoscute, are multiple efecte benefice asupra corpului uman, acțiunile vitaminei D incluzând sistemele imunitare adaptative și înnăscute, celulele β pancreatice, inima și sistemul cardiovascular, precum și sistemul cerebral [4]. Impactul asupra acestor țesuturi include efecte asupra secreției de hormoni, modularea răspunsurilor imune și controlul proliferării și diferențierii celulare. Astfel, analogii vitaminei D se pot dovedi utili pentru prevenirea și tratarea anumitor afecțiuni.

1.3 Valori normale și necesarul de vitamina D

În prezent tot mai multe organizații internaționale au propus stabilirea pragului pentru niveluri serice optime de 25-hidroxitamina D de 30 ng/ml. Conform Societății de

Endocrinologie, statusul vitaminei D este definit astfel: insuficiență/deficiență ușoară 20-29 ng/ml, deficiență moderată 10 – 19 ng/ml și deficiență severă <10 ng/ml [5].

1.4 Hipovitaminoza D în sarcină

Hipovitaminoza D reprezintă niveluri serice 25-hidroxitamina D mai mici de 30 ng/ml, aceasta fiind subclasificată în insuficiență sau deficiență de vitamina D.

Deficitul de vitamina D la femeile gravide s-a dovedit a fi asociat cu un risc crescut de complicații în timpul sarcinii. Acestea includ preeclampsie, restricție de creștere fetală intrauterină, făt mic pentru vârstă gestațională, vaginită bacteriană și diabet zaharat gestațional [6,7]. Deficitul de vitamina D matern a fost, de asemenea, legat de efectele adverse la nou-născuți, inclusiv densitate osoasă redusă, rahitism pe parcursul copilăriei, precum și un risc crescut de a dezvolta astm bronșic și schizofrenie [8].

Studiile au arătat că o dietă echilibrată nu este suficientă pentru a acoperi necesarul de vitamina D, fier și acid folic al femeii gravide. Astfel, deși necesarul zilnic de vitamina D se ridică la cel puțin 5 micrograme, aportul alimentar nu depășește de obicei 2-2,2 micrograme pe zi. Acest lucru este confirmat, de asemenea, de faptul că, destul de frecvent, în cazul femeilor gravide este detectat un nivel scăzut de 25-OH vitamina D – indicatorul cu cea mai largă acceptare pentru statusul vitaminei D, indiferent de sursa sa. Problema deficitului de vitamina D în timpul sarcinii este o realitate, inclusiv în țările dezvoltate, în cazurile în care rahitismul nutrițional are o incidență scăzută [9].

Pentru femeile gravide, se recomandă un nivel optim de 25-OHD circulant de cel puțin 40 ng/ml de la începutul sarcinii [5]. Potrivit studiilor, aceasta trebuie să asigure o protecție maximă împotriva complicațiilor sarcinii, inclusiv preeclampsia, sau împotriva anumitor afecțiuni, cum ar fi debutul astmului la nou-născut [10]. Este important de luat în considerare faptul că nivelul 25-hidroxitamina D poate fi influențată de sezon, gradul de expunere la lumina soarelui și aportul alimentar.

1.5 Receptorul pentru vitamina D în sarcină

Prezența VDR la nivel placentar sugerează că vitamina D are efect direct asupra țesuturilor specifice la nivelul interfeței materno-fetale [11]. O posibilă explicație este că 1,25(OH)2D acționează ca un regulator al transportului de calciu placentar, dar a fost propus și rolul

imunomodulator la nivelul placentei. În plus, expresia rapidă a VDR și CYP27B1 la începutul sarcinii sugerează că vitamina D poate juca un rol fundamental în procesul de concepție, implantare și dezvoltare a placentei. De asemenea, vitamina D are un rol important în dezvoltarea vasculară, neovascularizația cu inhibiția neoangiogenezei placentară și în reglarea suportului perivascular. [12-13]

1.6 Vitamina D și placenta

1.6.1 Procesul de placentăție

Vitamina D reglează la nivelul trofoblastului genele țintă cheie asociate cu implantarea, promovează imunosupresia și induce decidualizarea [14]. Vitamina D reglează profilul contractil miometrial, proliferarea celulelor miometriale, promovează invazia EVT și răspunsurile antibacteriene și antiinflamatorii. De asemenea, vitamina D crește activitatea antiinflamatorie și anti-migratorie, și reglează producția de hCG, hPL, estradiol și progesteron [14]. Toate aceste procese deomstrează rolul direct al vitaminei D în ceea ce privește răspunsurile antibacteriene/antiinflamatorii.

1.6.2 Funcția placentară

Rolurile jucate de vitamina D în procesul de implantare și placentăție sunt bine stabilite, expresia receptorului pentru vitamina D (VDR) placentar fiind considerată un regulator critic al creșterii placentei și fătului. Vitamina D, de asemenea, este considerată a juca un rol major în reglarea genelor implicate în dezvoltarea placentară. În plus, este dovedit faptul că 1,25(OH)2D crește disponibilitatea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF). Potrivit literaturii de specialitate, gravidele cu niveluri de 25(OH)D sub 20 ng/ml au valori serice scăzute de factor de creștere placentar (PIGF), ceea ce, la rândul său, ar putea duce la preeclampsie și restricție de creștere fetală intrauterină [15].

2. VITAMINA D ȘI PATOLOGIA GESTAȚIONALĂ MATERNO-FETALĂ

2.1 Avortul spontan

Se estimează că 31% din sarcini se termină prin avort spontan, două treimi din pierderi nefiind diagnosticate clinic [16]. Studiile au arătat că femeile care au avut o sarcină și naștere

normală, au avut niveluri semnificativ mai mari de vitamina D decât cele care au experimentat avorturi spontane [17] și că nivelurile adecvate de vitamina D protejează împotriva avorturilor spontane. Comparativ cu femeile cu pierderi recurente de sarcină și niveluri normale de vitamina D, femeile cu pierderi recurente de sarcină și hipovitaminoză D au o prevalență crescută a anomaliilor autoimune și celulare [18].

2.2 Infecții genitale – vaginoza bacteriană

Deficitul de vitamina D este asociat cu un risc crescut de vaginoză bacteriană. Deși acest lucru nu poate interfera cu capacitatea de a concepe, provoacă disconfort femeii și reprezintă o amenințare la adresa viabilității unei sarcini. Vaginoza bacteriană este, de asemenea, asociată cu insuficiența reproductivă, avort spontan, ruptură prematură a membranelor și nașterea prematură, corioamnionită și endometrită post-partum [19].

2.3 Diabetul gestațional

Mai multe studii susțin că hipovitaminoza D poate afecta negativ femeia gravidă, printre altele prin inducerea diabetului gestațional, și, prin urmare, poate afecta creșterea fetală, favorizând macrosomia [20]. Mecanismele care stau la baza acestei ipoteze sunt reprezentate de efectele vitaminei D asupra secreției de insulină de la nivelul celulelor beta pancreatice.

2.4 Preeclampsia

Deficitul de vitamina D crește nu numai riscurile de preeclampsie, dar de asemenea, afectează negativ și dezvoltarea copilului în viața extrauterină. Incidența preeclampsiei se corelează invers proporțional cu nivelurile serice 25(OH)D. Un studiu a constatat o creștere de cinci ori a cazurilor de preeclampsie la femeile gravide cu un nivel de vitamina D sub 15 ng/ml, comparativ cu femeile gravide cu niveluri normale de vitamina D [21]. O altă cercetare a raportat o reducere de 27% a riscului de preeclampsie la femeile care iau suplimente de vitamina D, spre deosebire de cele care nu au primit suplimentare de vitamina D [22].

2.5 Restricția de creștere intrauterină

S-a demonstrat recent că concentrația de vitamina D la nivel placentar, precum și expresia receptorului pentru vitamina D placentar (VDR), sunt scăzute în IUGR și contribuie la disfuncția

trofoblastică. Prin urmare, scăderea expresiei VDR placentar poate afecta sau limita acțiunile și efectele benefice ale vitaminei D materne/placentare în reglarea creșterii feto-placentare [23].

2.6 Nașterea prematură

Vitamina D ar putea influența fiziologia nașterii premature, prin acțiunea sa asupra proceselor de inflamație și imunomodulare [24]. A fost demonstrat efectul vitaminei D asupra funcției adecvate a receptorilor toll-like care inițiază răspunsul imun înăscut. Mai multe cercetări au încercat să identifice corelația dintre statusul vitaminei D și incidența nașterii premature, dar rezultatele până în prezent sunt contradictorii.

2.7 Nașterea prin operație cezariană

Se consideră ca deficiența maternă de vitamina D, de asemenea, duce la un risc crescut de finalizare a nașterii prin operație cezariană. Un studiu a raportat o creștere de aproximativ patru ori a incidenței operației cezariană la femeile cu un nivel de 25 (OH) D sub 15,2 ng/ml, comparativ cu femeile cu o valori 25 (OH) D mai mari de 15,2 ng/ml. Un posibil motiv pentru riscul potențial mai mare de finalizare a nașterii prin operație cezariană la femeile cu concentrații mai mici de vitamina D a fost reducerea puterii musculare la nivel pelvin care conduce la un travaliu prelungit [25].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

CORELAREA HIPOVITAMINOZEI D CU PATOLOGIA GESTAȚIONALĂ MATERBO-FETALĂ ACTUALĂ

3. IPOTEZĂ DE LUCRU ȘI OBIECTIVE

Am ales această temă de cercetare pornind de la ipoteza conform căreia hipovitaminoza D afectează procesele implicate în sarcină, crescând astfel riscul pentru complicații materne și fetale.

Scopul acestei teze este de a dovedi legătura dintre statusul matern al vitaminei D și prezența patologiei gestaționale, precum și determinarea prezenței sau absenței deficitului de vitamina D la nou-născut, în funcție de valorile materne.

Obiective specifice

1. Stabilirea incidenței hipovitaminozei D în sarcină
2. Corelarea hipovitaminozei D cu date demografice
3. Corelarea hipovitaminozei D cu patologia gestațională materno-fetală
4. Corelarea hipovitaminozei D materne cu nivelurile serice fetale de vitamină D
5. Corelarea hipovitaminozei D materne cu parametrii fetali la naștere
6. Corelarea rezultatelor obținute cu literatura de specialitate
7. Stabilirea unor noi direcții de cercetare pe baza rezultatelor obținute

Această cercetare din cadrul tezei de doctorat urmărește să reprezinte un prim pas în încercarea de a determina efectele deficitului de vitamina D în sarcină asupra mamei și nou-născutului, pentru a putea identifica strategii de prevenire a apariției complicațiilor gestaționale materno-fetale.

Hipovitaminoza D este în prezent o problemă de sănătate publică, având o incidență crescută atât la nivel național, cât și internațional. Tot mai multe studii încearcă să explice în ultimul timp modul în care nivelurile serice scăzute de vitamina D afectează diverse sisteme la nivelul organismului, fără a ajunge însă la un consens.

4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

În cadrul tezei de doctorat am utilizat o serie de metode statistice pentru a putea analiza și compara rezultatele obținute.

Pentru analiza statistică, la început am realizat o parte descriptivă, unde pentru variabilele numerice am calculat parametrii de tendință centrală și dispersie, iar pentru variabilele ordinale și nominale am rulat tabelele de frecvență și am extras procentele principale. În urma rezultatelor obținute am stabilit corelații între variabilele analizate.

Pentru reprezentare grafică a datelor am folosit histograme, grafice cu linii/coloane, boxplots și diagrame circulare.

Testul Shapiro-Wilk a fost aplicat pentru a examina distribuția datelor. Pentru o organizare unitară a rezultatelor am folosit teste non-parametrice, cum ar fi Mann – Whitney, pentru două eșantioane diferite și Kruskal – Wallis pentru mai mult de 2 grupuri diferite. Asocierile între variabilele studiate au fost testate utilizând Chi-square test.

Pe lângă testele statistice, am efectuat analiza de risc, calculând parametrii de risc relativ (RR) și raportul cotelor (OR) pentru eșantionul dat și am estimat intervalul de încredere de 95%, pentru a stabili dacă deficitul de vitamina D al mamei are implicații asupra valorilor vitaminei D la nou-născut.

La sfârșitul studiului, a fost aplicată o analiză de regresie liniară pentru a putea demonstra legătura dintre nivelurile de vitamina D la mame și nou-născuți și patologia gestațională. Pentru întreaga teză nivelul de încredere a fost stabilit la $\alpha=0,05$.

Pentru analiza statistica am utilizat programul SPSS Statistics 29, iar reprezentarea grafică a rezultatelor a fost efectuată cu ajutorul programului Microsoft Office Excel 2019.

5. MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru realizarea tezei de doctorat am efectuat un studiu de tip retrospectiv observațional, analitic, în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie Prof. Dr. Panait Sârbu, după obținerea avizului Comisiei de Etică a Spitalului, în conformitate cu Declarația de la Helsinki din 1975 și cu legislația națională. Cercetarea pentru studiu doctoral s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani, în perioada noiembrie 2020 – noiembrie 2023.

În cadrul studiului au fost analizate un număr de 130 de paciente gravide și cei 130 de nou-născuți, după aplicarea criteriilor de includere și excludere.

Criterii de includere au fost următoarele: interval vârstă 16-45 ani, mediu de proveniență (au fost incluse paciente din aceeași regiune geografică pentru a putea evita variații regionale în ceea ce privește statusul vitaminei D), sarcină unică și fișe medicale complete (informații demografice, anamneză completă, status vitamina D, profil biologic)

Criterii de excludere au fost următoarele: condiții medicale preexistente – boala renală cronică, sindrom de malabsorbție, utilizarea unor tratamente cronice care ar putea afecta metabolismul vitaminei D – anticonvulsivante, corticosteroizi, sarcini multiple, fișe medicale incomplete.

Pe baza obiectivelor urmărite au fost stabilite variabilele numerice care stau la baza cercetării statistice. Variabile numerice utilizate în cadrul studiu au fost: vârsta maternă (ani), valori serice 25-hidroxivitamina D materne, greutatea, înălțimea, indicele de masă corporală, tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, valori hemoglobină, valori glicemie, vârsta

gestațională la naștere (săptămâni), greutatea nou-născuți, scor Apgar și valori serice 25-hidroxitamina D nou-născut

Fișele medicale de observație au fost analizate pentru a putea identifica și extrage toate informațiile necesare analizei statistice

6. REZULTATE

Baza de date, care conține 260 de pacienți, 130 gravide și 130 nou-născuți, după aplicarea criteriilor de includere și excludere, a fost împărțită la început în două:

- Paciente gravide fără deficit de vitamina D (35 pacienți – 26,92%) – grupul de control
- Paciente gravide cu deficit de vitamina D (95 pacienți – 73,08%) – grupul de studiu.

Pe baza gradelor de deficit de vitamina D, pacientele au fost grupate după cum urmează, conform recomandărilor internaționale și naționale în ceea ce privește nivelurile serice de vitamina D: deficit sever (sub 10 ng/ml) – 12 paciente (9,23%); deficit moderat (între 10 - 20 ng/ml) – 47 paciente (36,15%); deficit ușor (între 21 - 29 ng/ml) – 36 paciente (27,7%); și 35 paciente (26,92%) cu niveluri optime de vitamina D (între 30 - 100 ng/ml).

Nivelurile de vitamina D au fost măsurate și la nou-născuți, obținând: deficit sever (sub 10 ng/ml) – 5 subiecți (3,85%); deficit moderat (între 10 - 15 ng/ml) – 19 subiecți (14,62%); deficit ușor (între 16 - 19 ng/ml) – 50 subiecți (38,46%); și 56 de pacienți (43,07%) cu niveluri optime de vitamina D (între 20 - 100 ng/ml).

Pentru întregul studiu, pacienții vor fi împărțiți în funcție de aceste două clasificări.

6.1 Incidența hipovitaminozei D materne în lotul de studiu

În urma analizei statusului vitaminei D în cadrul grupului de studiu compus din pacientele gravide putem observa o incidență crescută a hipovitaminozei D, respectiv 64 %, comparativ cu pacientele care prezintă valori normale ale vitaminei D, respectiv 36%.

6.2 Distribuția lotului de studiu în funcție de statusul vitaminei D și datele demografice

În urma analizei lotului de studiu în funcție de mediul de proveniență am identificat 34 paciente (26,15%) ce provin din mediul rural și 96 paciente (73,85%) ce provin din mediul urban.

Putem remarca incidența crescută a hipovitaminozei D (deficiență ușoară, deficiență moderată, deficiență severă) atât în mediul rural, cât și în mediul urban. În mediul rural, doar 26.47 % dintre paciente prezintă niveluri serice optime de vitamina D, iar în mediul urban 27,08% au un status adecvat al vitaminei D.

6.3 Corelarea hipovitaminozei D cu patologia gestațională

În funcție de prezența patologiilor gestaționale și statusul vitaminei D matern am realizat o analiză a lotului pentru fiecare afecțiune în parte.

6.3.1 Corelarea hipovitaminozei D cu anemia maternă

Pe baza analizei incidenței anemiei în funcție de statusul vitaminei D se poate observa o legătură directă între acestea. Anemia a fost diagnosticată în 58,3 % din cazurile asociate cu deficiență ușoară de vitamina D, în 53,19% din cazurile asociate cu deficiență moderată de vitamina D și în 66,6% din cazurile asociate cu deficiență severă.

De asemenea, putem remarca lipsa prezenței anemiei în cazurile cu valori optime de vitamina D, cu un procent de 91,4 %.

6.3.2 Corelarea hipovitaminozei D cu diabetul gestațional

În urma analizei incidenței diabetului gestațional în funcție de statusul vitaminei D am identificat următoarele: pacientele cu deficiență ușoară au fost diagnosticate cu DG în 11,1% din cazuri, cele cu deficiență moderată au prezentat DG în 21,2% din cazuri, iar cele cu deficiență severă au prezentat DG în 25% din cazuri.

Pacientele cu valori normale ale vitaminei D au fost diagnosticate cu DG în doar 8,5% din cazuri.

6.3.3 Corelarea hipovitaminozei D cu hipertensiunea gestațională

În urma analizei incidenței hipertensiunii gestaționale în funcție de statusul vitaminei D am observat următoarele: pacientele cu deficiență ușoară au fost diagnosticate cu HTA gestațională în 13,8% din cazuri, cele cu deficiență moderată au prezentat HTA gestațională în

17% din cazuri, iar cele cu deficiență severă au fost diagnosticate cu HT gestațională în 25% din cazuri. Este important de remarcat faptul că pacientele cu valori optime de vitamina D nu au fost diagnosticate cu HTA gestațională.

6.3.4 Corelarea hipovitaminozei D cu preeclampsia

În urma analizei incidenței preeclampsiei în funcție de statusul vitaminei D am observat următoarele: pacientele au fost diagnosticate cu preeclampsie doar în 11,1% din cazurile cu deficiență ușoară de vitamina D. Nu au fost prezente cazuri de preeclampsie în categoriile de paciente cu status optim de vitamina D, deficiență moderată sau severă.

6.3.5 Corelarea hipovitaminozei D cu trombofilia

În urma analizei incidenței trombofiliei în funcție de statusul vitaminei D am identificat următoarele: trombofilia a fost prezentă în 8,3% din cazurile cu deficiență ușoară de vitamina D, în 4,2% din cazurile cu deficiență moderată de vitamina D și în 8,3% din cazurile cu deficiență severă. În cazul pacientelor cu valori normale de vitamina D, trombofilia a fost prezentă în 11,4% din cazuri.

6.4.6 Corelarea hipovitaminozei D cu tiroidita autoimună

În urma analizei incidenței tiroiditei autoimune în funcție de statusul vitaminei D am identificat următoarele: tiroidita autoimună a fost diagnosticată în 13,8% din cazurile cu deficiență ușoară de vitamina D și în 6,3% din cazurile cu deficiență moderată. Nu au fost identificate cazuri de tiroidită autoimună în rândul pacientelor cu deficiență severă. Pacientele cu valori normale de vitamina D au prezentat tiroidită autoimună în 22,8% din cazuri.

6.3.7 Corelarea hipovitaminozei D cu infecția genitală cu Streptococ de grup B

În urma analizei incidenței infecției cu SGB în funcție de statusul vitaminei D am identificat următoarele: în rândul pacientelor cu deficiență ușoară și moderată de vitamina D, infecția SGB a fost diagnosticată în 8,3%, respectiv 10,6% din cazuri. Nu a fost prezente cazuri de infecție SGB în rândul pacientelor cu deficiență severă sau cu valori optime de vitamina D.

6.3.8 Corelarea hipovitaminozei D cu infecția urinară

În urma analizei incidenței infecției urinare în funcție de statusul vitaminei D am identificat următoarele: pacientele cu deficiență ușoară de vitamina D au prezentat infecție urinară în 11,1% din cazuri, cele cu deficiență moderată au fost diagnosticate cu infecție urinară în 8,5% din cazuri, iar cele cu deficiență severă au prezentat infecție urinară în 16,6% din cazuri. Pacientele cu valori optime de vitamina D au fost diagnosticate cu infecție urinară în 8,5% din cazuri.

6.4 Incidența hipovitaminozei D la nou-născuți în lotul de studiu

În urma analizei statusului vitaminei D în cadrul grupului de studiu compus din nou-născuți putem observa o incidență crescută a hipovitaminozei D, respectiv 57%, comparativ cu cei care prezintă valori normale ale vitaminei D, respectiv 43%.

Statusul vitaminei D la nou-născuți a fost reprezentat astfel: deficit sever (sub 10 ng/ml) – 5 subiecți (3,85%); deficit moderat (între 10 - 15 ng/ml) – 19 subiecți (14,62%); deficit ușor (între 16 - 19 ng/ml) – 50 subiecți (38,46%); și 56 de pacienți (43,07%) cu niveluri optime de vitamina D (între 20 - 100 ng/ml).

6.5 Corelarea statusului de vitamina D matern cu sexul nou-născuților

În ceea ce privește distribuția în funcție de sex a nou-născuților corelată cu statusul vitaminei D putem concluziona că sexul nu reprezintă un factor care influențează hipovitaminoza D, având o distribuție aproape egală în funcție de sex.

6.6 Corelarea hipovitaminozei D la nou-născuți cu statusul de vitamina D matern

În cazurile cu deficiență ușoară de vitamina D la mamă, nou-născuții au prezentat deficiență ușoară de vitamina D în 42% din cazuri și valori optime de vitamina D în 58% din cazuri. În cazurile cu deficiență moderată de vitamina D la mamă, nou-născuții au prezentat deficiență ușoară în 74% din cazuri și deficiență moderată în 26% din cazuri. În cazurile cu deficiență severă de vitamina D la mamă, nou-născuții au prezentat în 58% din cazuri deficiență moderată și în 42% din cazuri deficiență severă. În cazurile cu status optim de vitamina D la mamă, toți nou-născuții au prezentat valori normale de vitamina D. În urma rezultatelor obținute, putem observa corelația clară dintre statusul vitaminei D la mamă și valorile serice de vitamina D la nou-născut.

6.7 Analiza statistică a lotului de studiu

Pentru variabilele numerice: vârsta mamei, valorile vitaminei D, la mame și nou-născut, indicele de masă corporală (IMC) al mamei, vârsta gestațională (VG), greutatea nou-născutului (NN), scorul APGAR, tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD), hemoglobina (Hb) și glicemia, am calculat parametrii de tendință centrală și dispersie, la început pentru întregul eșantion, iar după împărțirea datelor în funcție de gradele de deficit de vitamina D.

Tabel 6.16: Statistică descriptivă a variabilelor numerice incluse în studiu

Analiza statistică	Vârsta maternă	Valori vitamina D matern	IMC	VG	Greutate NN	Scor Apgar	Valori vitamina D NN	TAS	TAD	Hb	Glicemia
Valid data	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
Mode	36	34.25	20.9	38	2980	9	21.34	117	70	11.6	72
Median	33	20.69	29.22	38	3135	9	16.95	121	78	11.6	76.61
Mean	32.42	22.43	29.16	38	3107.3	9	20.33	121.7	78.5	11.6	81.58
Standard deviation	6.02	9.38	5.55	1.94	544.2	0.9	7.98	11.4	9.57	1.45	20.88
Standard error of mean	0.53	0.82	0.49	0.17	47.73	0.08	0.7	1	0.84	0.13	1.83
p value from Shapiro - Wilk	0.015	<0.001	0.08	<0.001	0.06	<0.001	<0.001	0.01	0.04	<0.001	<0.001
Range	29	34.49	24.53	11.2	296	5	44.32	67	49	8.3	191
Minimum	16	5.2	18.07	29	143	5	5.07	88	56	6.2	55
Maximum	45	39.71	42.6	40.2	439	10	49.39	155	105	14.5	246

6.8 Analiza statistică a lotului de studiu în funcție de statusul vitaminei D

În funcție de statusul vitaminei D matern am realizat o analiză statistică detaliată a variabilelor prezentate anterior.

Rezultatele obținute au fost prezentate în detaliu și reprezentate prin grafice de tip boxplot și histograme.

6.9 Analiza statistică - Testul Mann – Whitney U

Deoarece există distribuții non-normale în grupurile studiate, am aplicat teste statistice pentru a identifica semnificația datelor obținute. La început, testul Mann – Whitney U a fost folosit pentru a vedea dacă există diferențe semnificative între variabilele numerice studiate în prezența sau absența deficitului de vitamina D.

Rezultate semnificative ($p < 0,05$) au fost obținute în cazul IMC, scorul APGAR, în valorile medii ale vitaminei D ale nou-născutului, și în valorile medii ale hemoglobinei și glicemiei mamei, în toate cazurile pacienții cu valori normale ale vitaminei D au avut rezultate medicale mai bune. Rezultatele semnificative statistic sunt evidențiate în tabelul următor:

Tabel 6.18 Test Mann-Whitney U

Variabile	W	p
Vârsta maternă	1997.500	0.078
IMC	1212.000	0.018
Vârsta gestațională	1939.000	0.138
Greutate nou-născut	1587.000	0.694
Scor APGAR	1164.500	0.003
Valori serice vitamina D nou-născut	3041.500	< .001
TAS	1392.500	0.157
TAD	1434.500	0.232
Hemoglobină	2651.000	< .001
Glicemie	932.000	< .001

În urma analizei statistice s-au identificat următoarele corelații:

- status vitamina D matern și indicele de masă corporală, $p = 0.018$

- status vitamina D matern și scorul APGAR, $p = 0.003$
- status vitamina D matern și valorile serice ale vitaminei D la nou-născut, $p < .001$
- status vitamina D matern și valorile serice ale hemoglobinei materne, $p < .001$
- status vitamina D matern și valorile serice ale glicemiei, $p < .001$

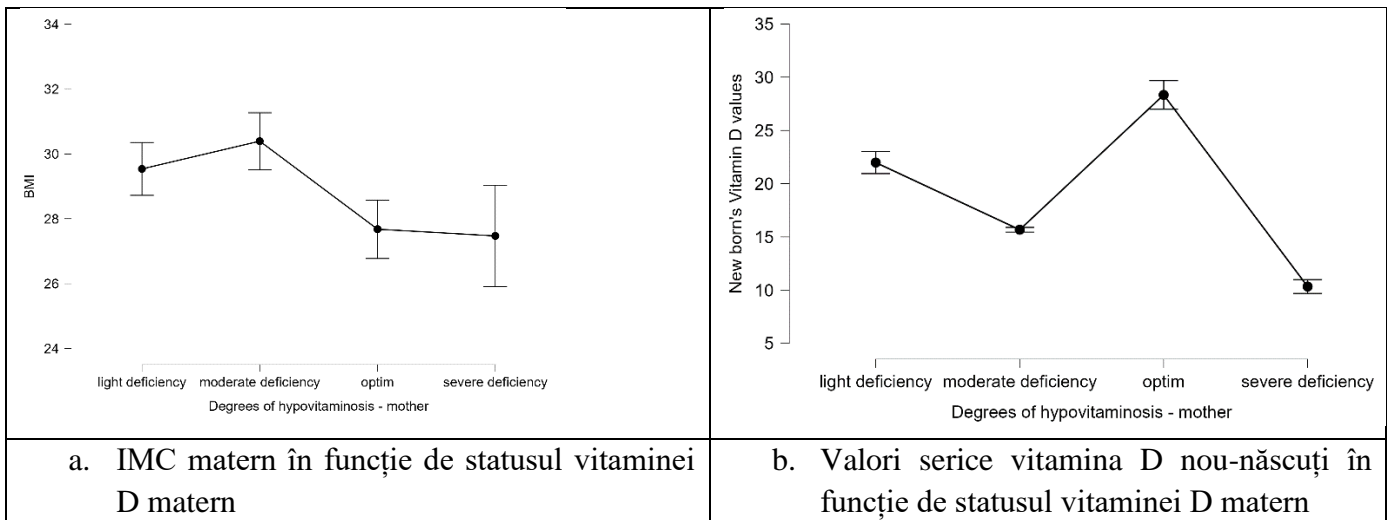
6.10 Analiza statistică - Testul Kruskal – Wallis

Având în vedere datele obținute am testat rezultatele semnificative statistic pe baza gradelor de deficit de vitamina D, folosind testul Kruskal – Wallis.

Pentru IMC am obținut, din nou, rezultate semnificative ($p=0,035$, statistic=7,7), cel mai mic IMC a fost observat la pacienții cu deficit sever de vitamina D.

Unul dintre cele mai importante rezultate obținute până în acest moment a fost că nou-născuții paciențe cu deficit sever de vitamina D, prezintă de asemenea deficit sever de vitamina D în majoritatea cazurilor ($p<0,001$, statistic=96,686).

Ca și în studiul anterior, în cazul testului Kruskal – Wallis am obținut rezultate semnificative în cazul hemoglobinei ($p<0,001$, statistic=27,821) și glicemiei ($p=0,002$, statistic=15,126).



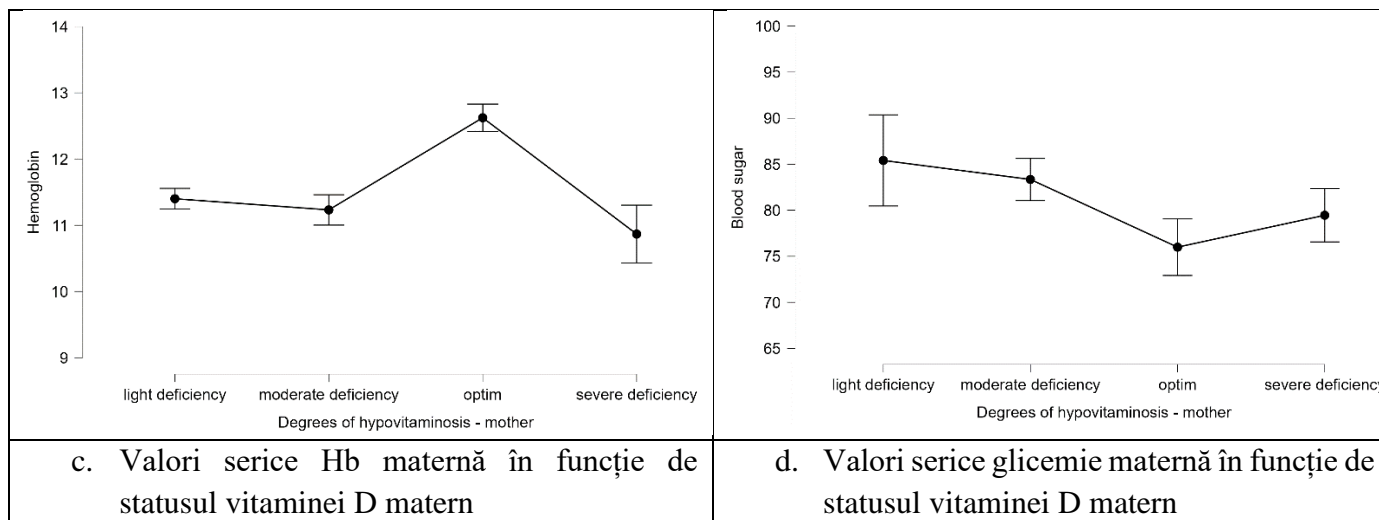


Fig. 6.44 Reprezentare grafică test Kruskal – Wallis

6.11 Determinarea riscului asociat hipovitaminozei D materne

Partea principală a acestui studiu este testarea pentru a vedea dacă putem lua în considerare deficitul matern de vitamina D ca factor de risc pentru nou-născuți și pentru apariția patologiei gestaționale, astfel încât pentru asta împărțim datele într-un tabel de contingență, obținând un factor de risc extrem de semnificativ $p < 0.001$, $RR > 1$, $OR > 1$.

În urma acestei analize putem concluziona că deficitul matern de vitamina D crește de peste opt ori șansa ca nou-născutul să prezinte hipovitaminoză D. Testul Chi pătrat a fost folosit în acest caz.

Tabel 6.19 Determinarea riscului asociat hipovitaminozei D materne

Tabel de contingență			Rezultate
Variabile	Hipovitaminoză D nou-născut	Status optim vitamina D nou-născut	$p < 0.001$ $RR = 8.84,$ $95\% CI \in (2.98; 26.25)$ $OR = 33.39,$ $95\% CI \in (9.35; 119.28)$
Hipovitaminoză D maternă	72	23	
Status optim vitamina D maternă	3	32	

Având în vedere aceste rezultate, am efectuat în continuare teste pentru a putea observa dacă hipovitaminoza D poate crește riscul mamei de a dezvolta diverse patologii în sarcină și am obținut rezultate semnificative, $p < 0,05$. În cazul:

- hipertensiune arterială indusă de sarcină, $p = 0,048$
- tiroidită autoimună, $p = 0,037$
- preeclampsie, $p = 0,013$
- anemie, $p = 0,027$

Ca urmare putem afirma că hipovitaminoza D poate crește riscul apariției anumitor patologii în timpul sarcinii.

În finalul analizei statistice am rulat un model de regresie liniară pentru a vedea dacă se identifică o asocieră între nivelurile serice de vitamina D ale mamei și nou-născutului, obținând o corelație directă semnificativă, puternică, pozitivă, $r = 0,795$, $R^2 = 0,632$, $p < 0,001$. Aceste rezultate demonstrează că aceste două teste medicale sunt extrem de dependente unul de celălalt.

7. DISCUȚII

Aportul adecvat de vitamina D este crucial în timpul sarcinii atât pentru sănătatea maternă, cât și pentru cea fetală. Cu toate acestea, datele epidemiologice indică faptul că multe femei însărcinate au niveluri serice scăzute de 25-hidroxitamina D (25-(OH)D). Unele studii au încercat să stabilească o legătură între nivelurile scăzute de 25-hidroxitamina D (barometrul statutului vitaminei D) și apariția complicațiilor obstetricale, dar până în prezent nu există un consens în această privință. În general, gravidele tind să dezvolte deficit de vitamina D, reflectat în nivelurile serice materne și fetale de 25-hidroxitamina D, care în mod normal ar trebui să varieze de la 30 la 100 ng/ml pentru un status adecvat.[26].

În urma studiului realizat în cadrul tezei de doctorat am remarcat de asemenea o incidență crescută a hipovitaminozei D în rândul gravidelor din lotul de studiu. Dintre acestea doar 26,92% au prezentat un status optim de vitamina D, în timp ce 73,08% au prezentat hipovitaminoză D în diverse stadii.

Referitor la suplimentarea aportului de vitamina D sunt importante de menționat diferențele majore întâlnite între preparatele de tip multi-vitamine recomandate pe parcursul sarcinii. În urma analizei dozelor de vitamina D prezente în cele mai frecvente trei tipuri de suplimente de tip multi-

vitamine administrate în timpul sarcinii în România am identificat faptul că în toate cele trei cazuri dozele de vitamina D au avut valori sub 1000 UI (200 UI, 250 UI, respectiv 800 UI). Astfel, niciun preparat nu respectă recomandările studiilor internaționale, pentru a asigura un aport de minim UI de vitamina D.

Această constatare poate explica incidența crescută a deficitului de vitamina D pe parcursul sarcinii, chiar și în cazurile în care se administrează suplimentare.

Mai multe studii clinice au documentat o asociere între nivelurile scăzute de 25 (OH)D și rezultatele adverse ale sarcinii, cum ar fi hipertensiunea arterială indusă de sarcină, diabetul gestațional, avortul spontan, nașterea prematură și depresia post-partum. Aceste studii evidențiază, de asemenea, impactul deficitului de vitamina D asupra circulației placentare [27].

În ceea ce privește incidența anemiei în cazul gravidelor incluse în lotul de studiu, în urma analizei statistice am evidențiat o legătură directă între statusul vitaminei D și prezența anemiei ($p=0.027$). De asemenea, severitatea anemiei a fost direct proporțională cu gradul hipovitaminozei D.

Aceste rezultate sunt confirmate și de literatura de specialitate. O meta-analiză din anul 2022 care a inclus 8 studii și 6530 de gravide a identificat faptul că hipovitaminoza D maternă crește cu 61% riscul apariției anemiei în sarcină [28].

Deficitul de vitamina D este asociat cu un risc crescut de diabet gestațional. Având în vedere efectele pozitive ale 1,25(OH)2D asupra creșterii sensibilității la insulină și a producției de insulină, asocierea dintre hipovitaminoza D și diabetul gestațional nu este surprinzătoare [29].

În urma studiului prezent am identificat de asemenea o corelație directă între statusul vitaminei D și valorile glicemiei la gravide ($p<0.001$).

Având în vedere bine cunoscuta legătură dintre diabetul gestațional și indicele de masă corporală, am urmărit în cadrul studiului și modul în care statusul vitaminei D influențează acest indice. Astfel, am identificat faptul că hipovitaminoza D se corelează semnificativ statistic cu IMC ($p=0.018$).

Mai multe cercetări au găsit o legătură semnificativă între nivelurile serice scăzute de vitamina D și preeclampsie, arătând că pentru fiecare creștere de 10 nmol/ml (4 ng/ml) a nivelului de 25(OH)D din sânge, probabilitatea de preeclampsie severă a scăzut cu 38%.

Rezultatele studiului prezent au demonstrat de asemenea o corelație directă între prezența hipovitaminozei D și incidența preeclampsiei ($p=0.013$), precum și dezvoltarea hipertensiunii gestaționale ($p=0.048$).

Prin prisma efectelor modulatorii ale sistemului imun, nivelurile serice de vitamina D au fost asociate cu debutul și progresia mai multor boli autoimune, inclusiv tiroidita autoimună, patologie analizată și în studiul prezent, identificând o asociere directă a hipovitaminozei D cu prezența tiroiditei autoimune ($p=0.037$).

Altă temă de interes este reprezentată de legătura dintre statusul matern de vitamina D și sănătatea nou-născutului. Este recunoscut faptul că vitamina D este esențială pentru dezvoltarea scheletului fetal și creșterea normală. Unele studii sugerează că deficitul de vitamina D în timpul sarcinii este asociat cu o greutate mai mică la naștere, nou-născuți mici pentru vârsta gestațională și restricție de creștere intrauterină [30].

În urma analizei lotului de studiu nu am identificat o relație cu semnificație statistică între valorile serice vitamina D și greutatea nou-născutului la naștere ($p = 0,694$).

Referitor la starea nou-născutului, rezultatele studiului din teza de doctorat au corelat prezența hipovitaminozei D materne cu valorile scorului APGAR ($p=0.003$), evidențiind astfel importanța unui status matern optim de vitamina D pentru o adaptare mai bună a copilului la viața extrauterină.

De asemenea și rezultatele obținute în urma corelării incidenței hipovitaminozei D la nou-născut cu statusul matern de vitamina D sunt confirmate și de studiile internaționale. Un studiu din 2017 realizat tot în cadrul unei maternități de gradul 3 din nordul Indiei a stabilit o corelație directă între valorile serice de 25-(OH)D ale nou-născuților cu valorile serice materne, cu o semnificație statistică $p = 0.001$. Totodată am concluzionat că hipovitaminoza D la mamă crește de opt ori riscul prezenței deficitului de vitamina D la nou-născut.

Având în vedere corelațiile multiple dintre hipovitaminoza D și patologia gestațională, precum și impactul asupra stării de sănătate a nou-născutului, sunt necesare studii suplimentare pe loturi mai mari de paciente pentru a putea avea o imagine mai clară asupra efectelor și mecanismelor de acțiune ale vitaminei D în timpul sarcinii.

În ceea ce privește limitările studiului actual trebuie menționat lotul relativ mic de paciente gravide, respectiv 130, comparativ cu alte studii internaționale care au analizat cohorte mai mari.

De asemenea, alte limitări ale studiului sunt reprezentate de tipul retrospectiv al acestuia și de faptul că a fost derulat într-o singură clinică.

Cu toate acestea, până în prezent în literatura de specialitate din România nu am identificat o altă cercetare care să vizeze corelația dintre hipovitaminoza D maternă și patologia gestațională, precum și impactul asupra parametrilor nou-născutului. Astfel acest studiu poate reprezenta un prim-pas în stabilirea unor direcții de cercetare pe această temă, inclusiv realizarea unor studii clinice randomizate pe loturi mari de pacienți.

8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Concluzii

Cercetarea doctorală „Corelarea hipovitaminozei D cu patologia gestațională materno-fetală actuală” a avut ca scop identificarea efectelor statusului de vitamina D în timpul sarcinii și asupra parametrilor de sănătate a nou-născuților.

Obiectivele tezei de doctorat au fost îndeplinite prin realizarea unui studiu comprehensiv, care a analizat incidența hipovitaminozei D în rândul femeilor gravide, corelații ale statusului vitaminei D cu patologii precum anemia, diabetul gestațional hipertensiunea gestațională, preeclampsia, tiroidita autoimună și prezența infecțiilor genito-urinare. De asemenea, studiul a analizat legătura dintre statusul vitaminei D matern și hipovitaminoza D la nou-născut, precum și impactul asupra stării de sănătate a acestuia.

Rezultatele studiului au identificat corelații semnificative statistic între hipovitaminoza D maternă și riscul apariției în timpul sarcinii a anemiei, hipertensiunii gestaționale, preeclampsiei și tiroiditei autoimune. În urma cercetării am identificat că deficitul matern de vitamina D reprezintă un factor de risc pentru nou-născuți, hipovitaminoza D maternă crescând de opt ori riscul nou-născutului de a prezenta deficit. Totodată, studiul actual a arătat și efectele statusului matern de vitamina D asupra procesului de adaptare a nou-născutului la viața extra-uterină.

Referitor la limitările studiului actual trebuie menționat lotul relativ mic de pacienți gravide, respectiv 130, comparativ cu alte studii internaționale care au analizat cohorte mai mari. De asemenea, alte limitări ale studiului sunt reprezentate de tipul retrospectiv al acestuia și de faptul că a fost derulat într-o singură clinică.

Impactul vitaminei D asupra patologiei gestaționale reprezintă o temă extrem de importantă de cercetare, fiind necesare studii clinice randomizate pe loturi mari de pacienți pentru a putea a

avea o imagine mai completă asupra modului de acțiune și a efectelor acesteia. Având în vedere riscurile asociate patologiei gestaționale, atât maternelor, cât și fetale, este esențială determinarea factorilor de risc pentru aceste afecțiuni cu scopul de a dezvolta strategii preventive.

În prezent, în ciuda numeroaselor studii care au analizat efectele vitaminei D în sarcină, nu există în prezent un consens în ceea ce privește mecanismele de acțiune ale acesteia. De asemenea, nu se poate vorbi clar de un nivel optim de vitamina D în sarcină, însă asigurarea unui aport adecvat printr-un echilibru între o dietă sănătoasă, expunere sigură și limitată la soare precum și administrarea de suplimente care să conțină D, poate contribui la o sarcină sănătoasă, cu efecte benefice pe termen lung, atât pentru mamă cât și pentru făt. Conform ghidurilor, este recomandat ca femeile însărcinate să își monitorizeze în timpul sarcinii nivelul seric de 25-hidroxitamina D.

Consider că prezenta teză de doctorat poate contribui la îmbunătățirea practicii medicale prin semnalarea importanței vitaminei D în sarcină și stabilirea unor noi direcții de cercetare.

Contribuții personale

În ceea ce privește contribuția personală, pot spune că:

- această lucrare reprezintă prima cercetare din România care a analizat impactul vitaminei D atât asupra patologiei asociate sarcinii, cât și asupra stării de sănătate a nou-născutului
- am argumentat necesitatea unui status optim de vitamina D pe parcursul sarcinii
- am constatat incidența crescută a hipovitaminozei D în timpul sarcinii
- am demonstrat corelația dintre statusul vitaminei D matern și indicele de masă corporală
- am demonstrat corelația dintre prezența hipovitaminozei D maternelor și valori serice ale hemoglobinei, implicit apariția anemiei
- am demonstrat corelația dintre prezența hipovitaminozei D maternelor și valori serice ale glicemiei
- am demonstrat că hipovitaminoza D maternă crește riscul de a dezvolta hipertensiune arterială indusă de sarcină și preeclampsie
- am demonstrat corelația dintre hipovitaminoza D și prezența tiroiditei autoimune
- pornind de la nivelurile serice maternelor de vitamina D, am demonstrat corelația dintre acestea și valorile serice 25-hidroxitamina D în rândul nou-născuților
- am identificat că hipovitaminoza D maternă crește de opt ori riscul de apariție a deficitului de vitamina D la nou-născut
- am demonstrat că corelația dintre hipovitaminoza D maternă și scorul APGAR la nou-născut

- am comparat rezultatele obținute cu datele din literatura de specialitate pentru o mai clară evidențiere a corelației dintre hipovitaminoza D și patologia gestațională
- pe baza rezultatelor obținute am stabilit noi direcții de cercetare cu privire la efectele vitaminei D în sarcină
- am evidențiat prin corelarea valorilor reprezentative pentru hipovitaminoza D cu patologia gestațională și hipovitaminoza D la nou născut faptul că suplimentarea zilnică cu 1000- 2000 UI vitamina D în rândul gravidelor se impune, doză care însă nu se regăsește în suplimentele de tip multivitamine frecvent recomandate în România
- am obiectivat complicațiile gestaționale care pot fi prevenite prin suplimentarea cu vitamina D în cursul sarcinii, acestea reprezentând date utile pentru alcătuirea unui program performant de supraveghere a sarcinii cu beneficii de sănătate materno-fetală și economice pentru sistemul de sănătate din România.

Studiul realizat în cadrul tezei de doctorat aduce elemente de noutate pentru practica medicală din România prin contribuțiile rezultate din analiza medico-statistică a corelațiilor dintre hipovitaminoza D și patologia gestațională materno-fetală și reprezintă un prim pas pentru stabilirea unor viitoare direcții de cercetare pentru prevenirea apariției complicațiilor în timpul sarcinii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529992; PMCID: PMC3968073.
2. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites.* 2021; 11(4):255. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
3. Szu-Wen Chang, Hung-Chang Lee - Vitamin D and health - The missing vitamin in humans, *Pediatrics & Neonatology*, Volume 60, Issue 3, 2019, Pages 237-244, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
4. Zmijewski MA: Vitamin D and human health. *Int J Mol Sci.* 2019, 20:145. 10.3390/ijms20010145
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH & Weaver CM A - Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;1911-1930.
6. Lewis S, Lucas RM, Halliday J & Ponsonby AL - Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res.* 2010;1092-1102
7. Dovník A, Mujezinović F: The association of vitamin D levels with common pregnancy complications . *Nutrients.* 2018, 10:867. 10.3390/nu10070867
8. **Dragomir Ramona Elena**, Toader Oana Daniela, Gheoca Mutu Daniela Elena, et al - The Key Role of Vitamin D in Female Reproductive Health: A Narrative Review. *Cureus*, 2024, 16(7): e65560. doi:10.7759/cureus.65560
9. Wagner CL & Greer FR - Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008-1142-1152.
10. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4. Accessed 21 May 2024
11. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:263–71.

12. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smioldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167:1945–53. [PubMed: 11489974]
13. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000;109:30–3. [PubMed: 10969178]
14. Ankana Ganguly, Jennifer A Tambllyn et al – Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function, *Journal of Endocrinology, Vitamin D and trophoblast function*, 236:2 R93-R103
15. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL - Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-57
16. Moradinazar M, Najafi F, Nazar ZM, Hamzeh B, Pasdar Y, Shakiba E. Lifetime Prevalence of Abortion and Risk Factors in Women: Evidence from a Cohort Study. *J Pregnancy.* 2020
17. Maladkar M, Sankar, S., Kamat, K. Vitamin D efficiency in pregnancy: An updated viewpoint in Indian scenario. *Int. J. Clinical Medicine.* 2015;6:204-16.
18. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2017;50(11):e6527.
19. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. 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.* 2004;190(6):1509-19.
20. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):959-66.
21. Juhi M, Poja G – The role of vitamin D in preeclampsia a systematic review, *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017;17:231
22. Motamed S, Anari R, Motamed S, Amani R: Vitamin D and biomarkers of inflammation and oxidative stress among pregnant women: a systematic review of observational studies. *BMC Immunol.* 2023 Oct 27;24(1):41. 10.1186/s12865-023-00577-w.
23. **Dragomir Ramona Elena**, Toader Daniela Oana, Gheoca Mutu Daniela Elena, Dogaru Iulian Alexandru, Răducu Laura, Tomescu Laurențiu Cezar, Moleriu Lavinia Cristina,

- Bordianu Anca, Petre Ion, Stănculescu Ruxandra - Consequences of Maternal Vitamin D Deficiency on Newborn Health. *Life*. 2024; 14(6):714, <https://doi.org/10.3390/life14060714>
24. Bodnar, L.M.; Klebanoff, M.A.; Gernand, A.D.; Platt, R.W.; Parks, W.T.; Catov, J.M.; Simhan, H.N. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am. J. Epidemiol.* 2014, 179, 168–176.
25. Ramona Dragomir, Ruxandra Stănculescu, Florin Bobircă, Oana Toader, Anca Bobircă - Considerations regarding the link between vitamin D deficiency and cesarean section *Journal of Surgical Sciences*, vol 9, no.1 2022
26. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1278-88.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813278.
27. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, et al.: Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet.* 2020 May;120(5):898-924.e4. 10.1016/j.jand.2019.07.002.
28. Lima MS, Pereira M, Castro CT, Santos DB. Vitamin D deficiency and anemia in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022 Feb 10;80(3):428-438. doi: 10.1093/nutrit/nuab114. PMID: 34969067.
29. **Dragomir Ramona Elena**, Gheoca Mutu Daniela Elena, Sima Romina Marina, et al. - The Impact of Vitamin D Deficiency on Gestational Diabetes Mellitus Risk: A Retrospective Study. *Cureus*, 2024, 16(7): e65037. doi:10.7759/cureus.65037
30. Robinson JS, Moore VM, Owens JA and McMillen IC - Origins of fetal growth restriction. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2000; 13–19.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Dragomir Ramona Elena**, Toader Daniela Oana, Gheoca Mutu Daniela Elena, Dogaru Iulian Alexandru, Răducu Laura, Tomescu Laurențiu Cezar, Moleriu Lavinia Cristina, Bordianu Anca, Petre Ion, Stănculescu Ruxandra - Consequences of Maternal Vitamin D Deficiency on Newborn Health. *Life*. 2024; 14(6):714, <https://doi.org/10.3390/life14060714> IF 3.2
<https://www.mdpi.com/2075-1729/14/6/714>
2. **Dragomir Ramona Elena**, Gheoca Mutu Daniela Elena, Sima Romina Marina, Toader Oana Daniela, Stănculescu Ruxandra - The Impact of Vitamin D Deficiency on Gestational Diabetes Mellitus Risk: A Retrospective Study. *Cureus*, 2024, 16(7): e65037. doi:10.7759/cureus.65037 IF 1.0
<https://www.cureus.com/articles/270716-the-impact-of-vitamin-d-deficiency-on-gestational-diabetes-mellitus-risk-a-retrospective-study#!/>
3. **Dragomir Ramona Elena**, Toader Oana Daniela, Gheoca Mutu Daniela Elena, Stănculescu Ruxandra - The Key Role of Vitamin D in Female Reproductive Health: A Narrative Review. *Cureus*, 2024, 16(7): e65560. doi:10.7759/cureus.65560 IF 1.0
<https://www.cureus.com/articles/266113-the-key-role-of-vitamin-d-in-female-reproductive-health-a-narrative-review#!/authors>