

پیامدهای دوز بالای ویتامین D ۵۰,۰۰۰ واحدی در دوران بارداری: یک مطالعه مروری

فرحناز رستمی^۱، دکتر صدیقه حنطوشزاده^{۲*}، دکتر لیدا مقدم بنائم^۲

۱. کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۰۹

خلاصه

مقدمه: کمبود ویتامین D در بارداری با عوارضی در مادر و جنین و نوزاد همراه است و به دلیل اهمیت مسئله، درمان این کمبود لازم به نظر می‌رسد. پروتکل بهینه برای درمان کمبود ویتامین D و یا دادن مکمل با دوز مناسب و تأثیر آن بر پیامدهای مادر و نوزاد هنوز مشخص نیست و از طرفی ایمنی و اثربخشی مکمل‌های ویتامین D در دوران بارداری، موضوعی بحث‌برانگیز شده است. درباره دوزهای بالاتر ویتامین D از جمله دوز ۵۰,۰۰۰ واحدی ویتامین D مطالعات محدود است، لذا مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی دوز ۵۰,۰۰۰ واحدی ویتامین D در مادران باردار انجام شد.

روش کار: در مطالعه حاضر برای شناسایی مقالات مرتبط، بانک‌های اطلاعاتی science, Google scholar, pubmed, IranMedex, direct و Irandoc با توجه به کلمات کلیدی ویتامین D در بارداری، کمبود ویتامین D در بارداری، مکمل و درمان ویتامین D در بارداری و کلینیکال تریال به زبان انگلیسی و فارسی در فاصله سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۱۷ مورد جستجو قرار گرفتند. در جستجوی اولیه ۸۶۴۸ مقاله یافت شد که در نهایت ۸ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: مطالعات بر روی تقریباً ۲۰۱۱ مادر باردار که از بین آنها حدود ۹۹۲ نفر دوز ۵۰,۰۰۰ واحدی دریافت کرده بودند، انجام شده بود. در این مطالعات ارتباط معنی‌داری بین افزایش دوز بالای ویتامین D بر سطح سرمی مادر و تأثیر آن بر نوزاد و کاهش عوارض مادری و نوزادی مانند کاهش دیابت بارداری، کاهش زایمان زودرس و وزن بیشتر نوزاد در مادرانی که کمبود ویتامین D نداشتند، مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: دوز ۵۰,۰۰۰ واحدی ویتامین D در مادران باردار با کمبود ویتامین D به نظر بیشتر از دوزهای پایین که در بارداری توصیه می‌شوند، می‌تواند سطح سرمی را بالاتر ببرد. این دوز می‌تواند برای مادر و نوزاد نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: بارداری، کارآزمایی بالینی، کمبود ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر صدیقه حنطوشزاده؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۸۵۷؛ پست الکترونیک: hantoushzadeh@tums.ac.ir

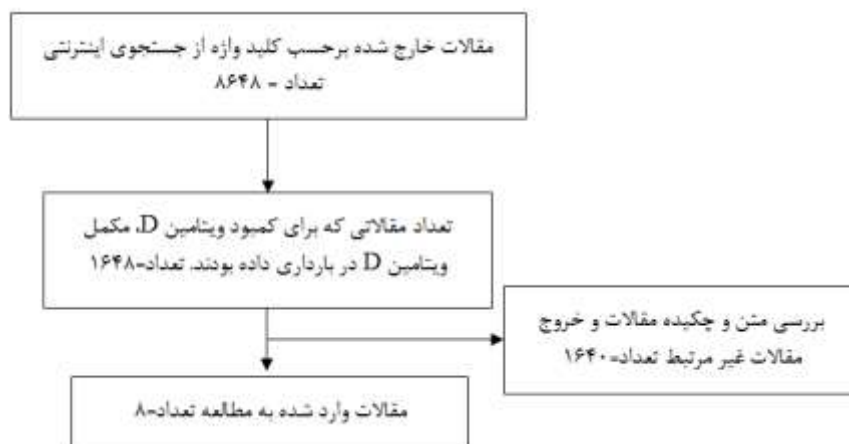
مقدمه

کمبود ویتامین D با پره‌اکلامپسی و فشارخون بالا (۱)، زایمان زودرس (۲، ۳)، وزن کم هنگام تولد (۴، ۵)، دیابت بارداری (۶)، رشد ریه‌های جنین (۷) و عامل خطری برای واژینوز باکتریال (۸) و مشکلات دیگر در دوران بارداری همراه است، از این رو کمبود ویتامین D در بارداری، یک مشکل بسیار مهم بوده و به همین دلیل درمان این کمبود برای مادر و نوزاد اهمیت دارد. ایمنی و اثربخشی مکمل‌های ویتامین D در دوران بارداری، موضوعی بحث‌برانگیز است. مقدار دقیق ویتامین D مورد نیاز در دوران بارداری مشخص نشده است، به همین دلیل در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، زنان با بارداری ۱۶-۱۲ هفته، ۴۰۰، ۲۰۰۰ یا ۴۰۰۰ واحد ویتامین D در روز را تا زمان زایمان دریافت کردند. در این مطالعه نتیجه گرفته شد که دوز ۴۰۰۰ واحد در بارداری بی‌ضرر می‌باشد (۹). با توجه به مطالعه قبل، برای رفع این کمبود دوزهای مختلفی در بارداری به صورت کارآزمایی بالینی صورت گرفته است، ولی هنوز درباره دوزهای بالاتر ویتامین D از جمله دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D مطالعات محدود است (۱۰). با مطالعه بسیار در متون مختلف، ۸ مقاله که از مکمل ۵۰،۰۰۰ هزار واحدی ویتامین D در کارآزمایی‌های بالینی در بارداری استفاده کرده بودند، یافت شد. در تمامی مطالعات، افزایش معنی‌داری در سطح سرمی ویتامین D مادری با این دوز وجود داشت و عوارض جانبی گزارش نشده بود. در مطالعه کارآزمایی بالینی

تصادفی شده رستمی و همکاران که در سال ۹۶-۱۳۹۵ بر روی ۲۲۲ مادر باردار انجام شد، در ۱۱۰ نفر از مادران که دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D دریافت کرده بودند نیز عوارض جانبی مشاهده نشد (۱۱). مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی تجویز دوز بالای ویتامین D در بارداری و ایمن و مؤثر بودن این دوز در بارداری و احتمالاً توصیه آن با توجه به مدارک و شواهد به مادران با کمبود ویتامین D در بارداری انجام شد.

روش کار

در مطالعه حاضر دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D مورد بررسی قرار گرفت؛ بدین‌صورت که بانک‌های اطلاعاتی science direct، Google scholar، pubmed و IranMedex و Irandoc با توجه به کلمات کلیدی ویتامین D در بارداری، کمبود ویتامین D در بارداری، مکمل و درمان ویتامین D در بارداری و کلینیکال تریال در فاصله سال‌های ۲۰۱۷-۲۰۱۰ برای شناسایی مقالات مرتبط مورد جستجو قرار گرفتند. معیار ورود مقالات به مطالعه شامل: تمام مقالات اصیل پژوهشی و نیز جستجو در پایان‌نامه‌ها به دو زبان فارسی و انگلیسی بود. مقالات ارائه شده در کنفرانس‌ها و خلاصه مقالات از مطالعه خارج شدند. در جستجوی اولیه، ۸۴ مقاله در pubmed، ۹۱ مقاله در science direct، ۲۳ مقاله در IranMedex، ۸۴۰۰ مقاله در google scholar و ۵۰ پایان‌نامه بررسی شدند. از کل مقالات بررسی شده، فقط ۸ مقاله که دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی در بارداری استفاده کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۱).



شکل ۱- مروری بر روند بررسی و انتخاب مقالات

یافته‌ها

نتایج مربوط به ۹ مطالعه که بر روی تقریباً ۲۰۱۱ مادر باردار که از بین آنها حدوداً ۹۹۲ نفر دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D دریافت کرده بودند، در جدول ۱ ارائه شده است. اکثر مقالات از نوع کارآزمایی بالینی بودند و یک مورد از مطالعات، مشاهده‌ای آینده‌نگر بود. در مطالعه شکبیا و همکار (۲۰۱۳) دوز کمتر از ۵۰،۰۰۰ واحد ویتامین D ماهانه قادر به نگهداری سطح سرمی بیش از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌گرم نیست و وزن نوزادان در گروه‌های مداخله تفاوتی نداشت (۱۲). در مطالعه ال عمادی و همکار (۲۰۱۳) دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D هر هفته یک عدد از شروع سه ماهه دوم بارداری تا هنگام زایمان تجویز شد. میانگین سطح سرمی مادران در سه ماهه اول بارداری ۱۷/۱۵ و در سه ماهه دوم بعد از مداخله، ۲۹/۸ نانوگرم بر میلی‌گرم بود. سطح سرمی نوزادان با مادران همبستگی داشت. در مطالعه مذکور این دوز سطح قابل قبول و معنی‌داری در مادر و نوزاد ایجاد کرد (۱۳). در مطالعه اعتمادی‌فر و همکار (۲۰۱۵) که این دوز، به ۱۵ مادر مبتلا به مولتیپل اسکروزیس (MS) در هفته ۱۶-۱۲ بارداری تا زایمان داده شد، افزایش معنی‌داری در سطح سرمی ویتامین D و کاهش حوادث عود MS در حاملگی مشاهده شد. میانگین سطح سرمی ویتامین D در مادران با کمبود ویتامین D ۱۴/۶ نانوگرم بر میلی‌گرم قبل از درمان بود که بعد از درمان میانگین سطح سرمی به ۳۳/۷ نانوگرم بر میلی‌گرم شد (۱۴). هاشمی‌پور و همکاران (۲۰۱۴) نیز این دوز را در هفته ۲۶-۲۴ بارداری هر هفته تا هنگام زایمان به مادران با کمبود ویتامین D دادند و ملاحظه کردند که میانگین سطح سرمی مادران با کمبود ویتامین D در گروه مداخله ۹۷/۴ در مقابل ۴۸/۹ نانوگرم بر میلی‌گرم در گروه کنترل بود. این دوز موجب افزایش شاخص رشد جنین و افزایش وزن نوزاد شده بود (۱۵).

در مطالعه سهیل‌خوان و همکاران (۲۰۱۳) نیز دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D هر دو هفته یک‌بار از هفته ۱۲ بارداری تا هنگام زایمان به‌طور معنی‌داری باعث بهبود مقاومت به انسولین در بارداری شد. میانگین سطح سرمی در گروهی که دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ماهانه دریافت می‌کردند، ۱۷/۷ در مقابل ۷/۳ نانوگرم بر میلی‌گرم در اوایل مطالعه و در گروهی که هر دو هفته این دوز را دریافت می‌کردند، ۳۴/۱ در مقابل ۷/۳ نانوگرم بر میلی‌گرم در اوایل مطالعه بود. میانگین سطح سرمی مادران در گروهی که هر دو هفته یک‌بار دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D دریافت می‌کردند، بیشتر بود (۱۶). در مطالعه رستمی و همکاران (۲۰۱۷) نیز درمان با دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D باعث ارتقاء کمبود ویتامین D و کاهش پره‌اکلامپسی، وزن کم هنگام تولد و زایمان زودرس شد (۱۷). مجیبیان و همکاران (۲۰۱۵) نیز دریافتند دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D در بارداری هر دو هفته یک‌بار در مادران باردار، با کاهش بروز دیابت بارداری همراه است (۱۸). ابوترابی و همکاران (۲۰۱۷) نیز به مطالعه دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D در بارداری پرداخته و از هفته ۲۶-۲۲ بارداری تا زایمان آن را تجویز کردند و ملاحظه کردند که این دوز با افزایش سطح سرمی ویتامین D همراه است، ولی تأثیری بر سطح سرمی کلسیم نوزاد نداشت (۱۹). در مطالعه رستمی و همکاران (۲۰۱۷) که به بررسی مقایسه‌ای دوز ۱۰۰۰ واحد با دوز ۵۰،۰۰۰ واحد در هفته ۲۸-۱۴ بارداری پرداختند، هر دو دوز سطح سرمی ویتامین D را بالا بردند، ولی افزایش سطح سرمی با دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی هفتگی بیشتر بود و عوارض جانبی در مادران مشاهده نشد (۱۱). این دوز باعث افزایش سطح سرمی ویتامین D مادران و افزایش وزن نوزادان متولد شده در مقایسه با دوز ۱۰۰۰ واحدی شده بود.

جدول ۱- اطلاعات جمع آوری شده از مطالعات وارد شده

نویسنده	نوع مطالعه	نمونه	مداخله	کنترل	عوارض	پيامد
شکيبا و همکاران (۲۰۱۳)	کارآزمایی بالینی	۱۱۰ مادر باردار	ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحدی ماهانه	۴۰۰ واحد ویتامین D ۲۵۰+ میلی گرم کلسیم	یافت نشد.	نگه داشتن سطح سرمی ویتامین D نوزادان بیشتر از ۲۰ mg/ml با دوز کمتر از ۵۰۰۰۰ واحد کافی نیست.
ال عمادی و همکاران (۲۰۱۳)	مشاهده ای آینده نگر	۹۷ زن باردار	دوز هفتگی ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D		یافت نشد.	ویتامین D هفتگی سطح سرمی مادر و نوزاد را در حد قابل قبول نگه می‌دارد.
سهیل خان و همکاران (۲۰۱۳)	کارآزمایی بالینی	۱۲۰ زن باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D ماهانه و ۵۰۰۰۰ واحد هر دو هفته یکبار	۲۰۰ واحد ویتامین D روزانه	یافت نشد.	دو گروه ماهانه و هر دو هفته یک بار ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحدی بهبود قابل توجهی در مقاومت به انسولین دارد.
هاشمی پور و همکاران (۲۰۱۴)	کارآزمایی بالینی	۱۱۰ زن باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هفتگی	۴۰۰ واحد ویتامین D روزانه	یافت نشد.	دوز ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D موجب افزایش شاخص رشد جنین و افزایش وزن نوزاد شده بود.
اعتمادی فر و همکاران (۲۰۱۵)	کارآزمایی بالینی	۵۲ زن باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هفتگی	مراقبت روتین در دوران بارداری	یافت نشد.	دوز ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D باعث افزایش سطح سرمی ویتامین D و بهبود علائم بالینی بارداری در زنان مبتلا به مولتیپل اسکروزیس تأثیر معنی داری داشت.
مجبیان و همکاران (۲۰۱۵)	کارآزمایی بالینی	۵۰۰ زن باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هفتگی	۴۰۰ واحد ویتامین D روزانه	یافت نشد.	مکمل ویتامین D با دوز ۵۰۰۰۰ واحد هر دو هفته یکبار می‌تواند بروز دیابت بارداری را کاهش دهد.
رستمی و همکاران (۲۰۱۷)	کارآزمایی مبتنی بر طبقه بندی	۵۰۰ مادر باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هفتگی	مراقبت روتین بارداری	یافت نشد.	درمان با دوز ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین D باعث ارتقاء کمبود ویتامین D و کاهش پره‌اکلامیسی، وزن کم هنگام تولد و زایمان زودرس شد.
ابوترابی و همکاران (۲۰۱۷)	کارآزمایی بالینی	۱۱۰ زن باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هفتگی	مراقبت روتین بارداری	یافت نشد.	در زنان مبتلا به هیپوکلسمی خفیف درمان با ویتامین D بر روی شاخص‌های کلسیم نوزادان تأثیر نمی‌گذارد.
رستمی و همکاران (۲۰۱۷)	کارآزمایی بالینی	۲۲۲ مادر باردار	۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هفتگی	۱۰۰۰ واحد روزانه	یافت نشد.	درمان ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین D تأثیر بیشتری بر سطح سرمی مادران با کمبود ویتامین D داشت.

بحث

مطالعات متعددی در مورد دوزهای مختلف کمبود ویتامین D در بارداری صورت گرفته است (دوز ۴۰۰ واحد، ۱۰۰۰ واحد ویتامین D و درمان با دوزهای بالاتر مانند ۱۰،۰۰۰ و ۲۰،۰۰۰ واحد در زنان) (۲۰)، ولی هنوز درباره دوزهای بالاتر ویتامین D از جمله دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D مطالعات محدود هست (۱۰). در این مطالعه به بررسی سیستماتیک مقالاتی که دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D را به مادران باردار، با کمبود ویتامین D داده بودند، پرداخته شد. از ۹۹۲ مادر بارداری که دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D دریافت کرده بودند، هیچ کدام عوارض جانبی مرتبط با دوز بالای مکمل را نداشتند. در برخی مطالعات مانند مطالعه شکيبا و همکاران (۲۰۱۳)، هاشمی پور و همکاران (۲۰۱۴) و ابوترابی و همکاران (۲۰۱۷) این دوز در سه ماهه دوم و سوم بارداری تجویز شده بود و مقایسه سطح سرمی ویتامین D قبل و بعد از مصرف ویتامین D در

مادران افزایش معنی داری داشت (۱۲، ۱۵، ۱۹). در مطالعه شکيبا و همکاران (۲۰۱۳) دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی هفتگی، سبب نرمال بودن سطح سرمی نوزادان شده بود (۱۲). در مطالعه هاشمی پور و همکاران (۲۰۱۴) هیپوکلسمی خفیف در مادران باردار و درمان با ویتامین D، تأثیری بر شاخص کلسیم نوزادان نداشت (۱۵). در سایر مطالعات دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D از شروع سه ماهه دوم (تقریباً ۱۴ هفته بارداری) داده شده بود. در مطالعه ال عمادی و همکار (۲۰۱۳) عوارض دوز بالای ویتامین D در مادران و نوزادان ملاحظه نشد و سطح سرمی مادران و نوزادان با هم همبستگی داشت (۱۳). در مطالعه اعتمادی فر و همکار (۲۰۱۵) عود بیماری مولتیپل اسکروزیس در بارداری و بعد از زایمان در گروه مداخله کمتر بود (۱۴). در مطالعه سهیل خان و همکاران (۲۰۱۰) دوز بالای ویتامین D سطح سرمی قابل قبولی در مقاومت به انسولین در مادران با کمبود ویتامین D ایجاد کرد (۲۱). در این مطالعات دوز بالای ویتامین D

طول بارداری برای مادر و جنین و بعد از آن نوزاد فراهم می‌کند، می‌تواند نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته شود. بیشتر مطالعات درباره دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی در کشور ایران صورت گرفته و این نشان می‌دهد که یک پروتکل غربالگری و درمان کمبود ویتامین D در کشورمان مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از حمایت مدیر محترم گروه بهداشت باروری دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس خانم دکتر لیدا مقدم بنایم و خانم دکتر صدیقه حنطوش‌زاده استاد دانشگاه تهران که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

بر افزایش سطح سرمی مادر و سطح سرمی نوزاد بدون اینکه عوارض جانبی مشاهده شود، تأثیر داشت. با توجه به مطالعات انجام شده، شواهد کافی مبنی بر اینکه آیا مکمل ویتامین D باید به عنوان بخشی از مراقبت روزانه به تمام زنان باردار برای کمک به بهبود نتایج مادر و نوزاد تجویز شود، هنوز معلوم نیست (۲۲)، برای ارزیابی نقش مکمل‌های ویتامین D در حاملگی به خصوص دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی، مطالعات دقیق و تصادفی بیشتری مورد نیاز است تا با اطمینان و بعد از غربالگری به تجویز این دوز در بارداری پرداخت.

نتیجه‌گیری

دوز ۵۰،۰۰۰ واحدی ویتامین D در مادران باردار با کمبود ویتامین D به نظر بیشتر از دوزهای پایین که در بارداری توصیه می‌شوند، می‌تواند سطح سرمی را بالاتر ببرد. این دوز که مقدار قابل توجهی از ویتامین را در

منابع

1. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6):556. e1-4.
2. Tabatabaei N, Auger N, Herba CM, Wei S, Allard C, Fink GD, et al. Maternal vitamin D insufficiency early in pregnancy is associated with increased risk of preterm birth in ethnic minority women in Canada. *J Nutr* 2017; 147(6):1145-51.
3. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, et al. Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PloS One* 2017; 12(7):e0180483.
4. Benjamin Neelon SE, White AJ, Vidal AC, Schildkraut JM, Murtha AP, Murphy SK, et al. Maternal vitamin D, DNA methylation at imprint regulatory regions and offspring weight at birth, 1 year and 3 years. *Int J Obes* 2018; 42(4):587-93.
5. Workalemahu T, Badon SE, Dishi-Galitzky M, Qiu C, Williams MA, Sorensen T, et al. Placental genetic variations in vitamin D metabolism and birthweight. *Placenta* 2017; 50:78-83.
6. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(5):1091-3.
7. Chen L, Wilson R, Bennett E, Zosky GR. Identification of vitamin D sensitive pathways during lung development. *Respir Res* 2016; 17(1):47.
8. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(1):41.e1-9.
9. 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.
10. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
11. Rostami F, Hantoushzadeh S, Moghadam Banaem L. A comparative study of the effects of two therapeutic regimens for vitamin D3 deficiency in the first trimester of pregnancy on vitamin D3 levels in 24-28 weeks of gestation. [Phd Thesis]. Tehran: Tarbiat Modares University; 2017. (Persian).
12. Shakiba M, Iranmanesh MR. Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: a randomised trial. *Singapore Med J* 2013; 54(5):285-8.
13. Al Emadi S, Hammoudeh M. Vitamin D study in pregnant women and their babies. *Qatar Med J* 2013; 2013(1):32-7.
14. Etemadifar M, Janghorbani M. Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: preliminary findings of a randomized-controlled trial. *Iran J Neurol* 2015; 14(2):67-73.

15. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172:15-9.
16. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(4):396-9.
17. Rostami M, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Hosseinpanah F, Alavi Majd H. Rationale and design of khuzestan vitamin d deficiency screening program in pregnancy: a stratified randomized vitamin D supplementation controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2017; 6(4):e54.
18. Mojibian M, Soheilykhah S, Fallah Zadeh MA, Jannati Moghadam M. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2015; 13(11):687-96.
19. Abotorabi S, Hashemi Poor S, Esmailzadehha N, Ziaee A, Khoeiniha MH. Effect of treatment with vitamin D on maternal and neonatal indices in pregnant women with hypocalcemia: a randomized controlled trial. *Int J Pediatr* 2017; 5(9):5733-9.
20. Vitamin D in pregnancy. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2014.
21. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(5):524-7.
22. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2016; 134(3):274-5.
- 23.

