

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
DIN TIMIȘOARA**

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DEPARTAMENTUL DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

DAHMA GEORGE



TEZĂ DE DOCTORAT

**Implicațiile Vitaminei D în Sarcinile Asociate cu
Preeclampsia**

Coordonator științific

CONF. UNIV. DR. HABIL. BERNAD ELENA

Timisoara

2023

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE

LISTA DE ABREVIERI

LISTA DE FIGURI

LISTA TABLOURILOR

RECUNOAȘTERI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

I.1 CAPITOLUL 1: ROLUL VITAMINEI D ÎN SĂNĂTATEA UMANĂ

I.2 CAPITOLUL 2: VITAMINA D ȘI SARCINA

I.3 CAPITOLUL 3: PREECLAMPSIA ȘI HIPERTENSIUNEA GESTAȚIONALĂ

I.4 CAPITOLUL 4: SARS-COV-2 ȘI SARCINA

PARTEA SPECIALĂ

I. STUDIUL 1: INFLUENȚA SUPLIMENTĂRII CU VITAMINA D MATERNĂ ÎN CAZUL SARCINILOR ASOCIATE CU PREECLAMPSIE: UN STUDIU CAZ-CONTROL

I.1 INTRODUCERE

I.1.1. CONTEXT

I.1.2. COPUL CERCETĂRII

I.2 MATERIALE ȘI METODE

I.2.1 DESIGNUL STUDIULUI ȘI CRITERIILE DE INCLUDERE

I.2.2 CONSIDERAȚII ETICE

I.2.3 VARIABILELE STUDIULUI

I.2.4 ANALIZA STATISTICĂ

I.3 REZULTATE

I.3.1 ANALIZA CONTEXTULUI MATERNAL

I.3.2 REZULTATE NEONATALE ȘI ALE SARCINII

I.3.3 ANALIZA LA 32 ȘI 36 DE SĂPTĂMÂNI DE SARCINĂ

I.3.4 ANALIZA RISCURILOR

I.4 DISCUȚII

I.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

I.4.2 PUNCTE FORTE ȘI LIMITĂRI ALE STUDIULUI

I.5 CONCLUZII

II. STUDIUL 2: O ANALIZĂ PROSPECTIVĂ A NIVELURILOR DE VITAMINA D LA FEMEILE GRAVIDE DIAGNOSTICATE CU HIPERTENSIUNE GESTAȚIONALĂ DUPĂ INFECȚIA CU SARS-COV-2

II.1 INTRODUCERE

II.1.1 CONTEXT

- II.1.2. SCOPUL CERCETĂRII
- II.2 MATERIALE ȘI METODE
- II.2.1 PROTOCOL DE CERCETARE ȘI ETICĂ
- II.2.2.2 VARIABILELE STUDIULUI ȘI GRUPURILE DE PACIENȚI
- II.2.3 ANALIZA STATISTICĂ
- II.3 REZULTATE
- II.3.1 ANALIZĂ DE FOND
- II.3.2 ANALIZA RISCURILOR
- II.4 DISCUȚII
- II.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE
- II.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI
- II.5 CONCLUZII
- III. STUDIUL 3: EFECTELE SUPLIMENTĂRII CU VITAMINA D ÎNAINTE DE 20 DE SĂPTĂMÂNI DE GESTAȚIE ASUPRA PREECLAMPSIEI: O ANALIZĂ SISTEMATICĂ
- III.1 INTRODUCERE
- III.1.1 CONTEXT
- III.1.2. SCOPUL CERCETĂRII
- III.2 MATERIALE ȘI METODE
- III.2.1 PROTOCOL DE REVIZUIRE
- III.2.2.2 PROCESUL DE SELECȚIE
- III.2.3 EXTRAGEREA DATELOR ȘI EVALUAREA CALITĂȚII
- III.2.4 EVALUAREA PREJUDECĂȚILOR DE PUBLICARE
- III.3 REZULTATE
- III.3.1 ANALIZA STUDIILOR
- III.3.2 EVALUAREA REZULTATELOR
- III.4 DISCUȚII
- III.4.1 ANALIZA LITERATURII DE SPECIALITATE
- III.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI
- III.5 CONCLUZII
- IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE
- BIBLIOGRAFIE:
- ANEXA

STUDIUL 1: INFLUENȚA SUPLIMENTĂRII CU VITAMINA D MATERNĂ ÎN CAZUL SARCINILOR ASOCIATE CU PREECLAMPSIE.

CONTEXT

Preeclampsia este o afecțiune legată de sarcină, caracterizată prin hipertensiune arterială și proteinurie, care prezintă riscuri semnificative pentru sănătatea maternă și perinatală. Afectează aproximativ 2-10% din sarcinile din întreaga lume. Proteinuria, marcată de niveluri ridicate de proteine în urină, rămâne un criteriu cheie de diagnostic. Deficitul de vitamina D este o preocupare frecventă în timpul sarcinii, afectând până la 30% dintre femeile însărcinate afro-americane și 5% dintre femeile caucaziene în anumite regiuni. Această deficiență a fost legată de dezvoltarea preeclampsiei, prevalența globală variind între 18-84% din cauza diverșilor factori.

Vitamina D3, produsă atunci când pielea este expusă la radiațiile UV-B, joacă un rol crucial în sănătatea oaselor și în metabolismul calciului. Aceasta este transformată în forma sa activă, 1,25-dihidroxi vitamina D3, care reglează expresia genelor și are impact asupra mai multor organe, inclusiv asupra placentei. Factorii de risc pentru preeclampsie includ diabetul, hipertensiunea cronică, afecțiunile renale, obezitatea și un istoric personal sau familial al acestei afecțiuni. Deficitul de vitamina D poate duce la rezultate adverse ale sarcinii, inclusiv greutate mică la naștere și complicații materne, deși studiile clinice au dat rezultate contradictorii. Nivelurile scăzute de vitamina D pot perturba echilibrul dintre răspunsurile imune, contribuind potențial la preeclampsie. Având în vedere legătura suspectată între deficitul de vitamina D și preeclampsie, acest studiu a avut ca scop evaluarea retrospectivă a asocierii dintre riscul de preeclampsie la femeile însărcinate și suplimentarea acestora cu vitamina D. Acesta a emis ipoteza că dozele mai mari de suplimente de vitamina D și nivelurile serice de 25(OH)D ar fi asociate cu un risc redus de preeclampsie.

Obiectivele principale ale acestui studiu sunt de a investiga retrospectiv relația dintre suplimentarea cu vitamina D și nivelurile serice de 25(OH)D la femeile gravide cu risc de preeclampsie și de a evalua dacă dozele mai mari de suplimentarea cu vitamina D și nivelurile serice ridicate de 25(OH)D sunt asociate cu un risc redus de apariție a preeclampsiei. În plus, acest studiu își propune să exploreze impactul potențial al suplimentării cu vitamina D asupra diferitelor rezultate adverse ale sarcinii, inclusiv diabetul gestațional, greutatea mică la naștere, travaliul prematur și necesitatea operației cezariene, și să examineze dacă deficitul de vitamina D modifică echilibrul răspunsului imunitar, în special expresia citokinelor Th1, care poate fi legat de dezvoltarea preeclampsiei.

REZULTATE

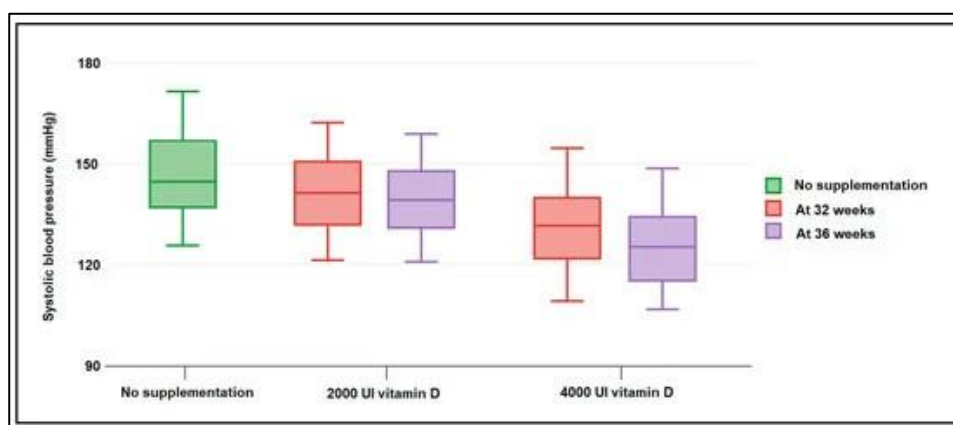
Studiul a analizat trei grupuri în funcție de suplimentarea cu vitamina D în timpul sarcinii. Grupurile au fost formate din 59 de femei însărcinate cu antecedente de preeclampsie care nu au luat vitamina D în timpul celei de-a doua sarcini, 63 care au luat o doză zilnică de 2000 de unități de vitamina D în primul trimestru și 76 care au luat o doză zilnică de 4000 UI. Atunci când au fost examinate antecedentele materne, nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește vârsta, numărul de copii anteriori, locuința în mediul urban sau rural, statutul de angajare, educația, venitul și starea civilă. Majoritatea participantelor se încadrau în intervalul de vârstă 25-34 de ani și aveau un copil dintr-o sarcină anterioară.

O privire mai atentă la caracteristicile sarcinii a arătat că anemia a fost cea mai frecventă problemă în toate grupurile, cu o prevalență medie de 35%. Rata de diabet zaharat gestațional, un factor de risc pentru preeclampsie, a fost de 7,5%. Obezitatea a fost cea mai răspândită comorbiditate, cu frecvențe diferite în toate grupurile, urmată de bolile cardiovasculare. La evaluarea rezultatelor neonatale, au existat diferențe semnificative în ceea ce privește nașterile premature și necesitățile de tratament cu antibiotice pentru nou-născuți în funcție de suplimentarea cu vitamina D. Cei care nu au suplimentat cu vitamina D

au avut rate mai mari de prematuritate și de tratament cu antibiotice în comparație cu grupurile suplimentate.

O analiză suplimentară la 32 și 36 de săptămâni de sarcină a indicat o asocieră mai puternică a deficienței de vitamina D la cele care nu au luat suplimente. Mai exact, 20,3% din grupul celor care nu au luat suplimente au prezentat o deficiență moderată până la severă de vitamina D, comparativ cu 12,7% în grupul cu doze mici și 6,6% în grupul cu doze mari. Hipertensiunea arterială a fost mai frecventă în grupul celor care nu au luat suplimente la 32 de săptămâni. Analiza de risc a consolidat și mai mult legătura dintre nivelurile de vitamina D și probabilitatea de a dezvolta preeclampsie la a doua sarcină. Nivelurile insuficiente de vitamina D au crescut probabilitatea de preeclampsie, la fel ca și faptul de a avea un istoric de sarcini multiple, diabet gestațional și comorbidități cardiovasculare.

Figura 1 - Proteinuria maternă (g/L) măsurată la 32 și 36 de săptămâni de gestație.



CONCLUZII

Studiul subliniază rolul crucial pe care îl joacă vitamina D în menținerea funcției placentei în ultimele etape ale sarcinii. Mai exact, femeile care au depășit pragul de 32 de săptămâni de gestație și prezintă semne de deficit de vitamina D prezintă un risc crescut de hipertensiune arterială mediată de placenta sau preeclampsie, o afecțiune care poate pune în pericol viața. Această legătură între statutul vitaminei D și funcția placentară este semnificativă. Un deficit de vitamina D poate compromite capacitatea placentei de a funcționa în mod optim, ducând la complicații precum preeclampsia. Această dezvăluire nu numai că pune în lumină importanța unor niveluri adecvate de vitamina D în timpul sarcinii, dar poziționează vitamina D ca o potențială măsură preventivă împotriva unor astfel de complicații.

Având în vedere gravitatea consecințelor asociate cu preeclampsia și implicațiile constatărilor studiului, există o nevoie clară de cercetări suplimentare. Suplimentarea cu vitamina D ar putea apărea ca o intervenție viabilă și simplă pentru prevenirea preeclampsiei, cu condiția ca eficacitatea și siguranța acesteia să fie stabilite cu fermitate. Prin urmare, studiile riguroase, randomizate și controlate sunt de o importanță capitală în această conjunctură. Aceste studii vor contribui la confirmarea faptului că suplimentarea cu vitamina D poate într-adevăr servi ca măsură preventivă împotriva preeclampsiei și vor asigura că este o intervenție sigură și eficientă pentru femeile însărcinate...

STUDIU 2: O ANALIZĂ PROSPECTIVĂ A NIVELURILOR DE VITAMINA D LA FEMEILE GRAVIDE DIAGNOSTICATE CU HIPERTENSIUNE GESTAȚIONALĂ DUPĂ INFECȚIA CU SARS-COV-2.

CONTEXT

Este normal ca femeile însărcinate să aibă cantități scăzute de 25-hidroxivitamina D care circulă în sânge. Forma activă a vitaminei D are capacitatea de a suprima biosinteza reninei și proliferarea celulelor musculare netede vasculare și de a regla transcrierea genelor care sunt legate de invazia placentară, implantarea normală și angiogeneza. De-a lungul sarcinii, fiziologia vitaminei D a mamei se modifică, ceea ce duce la niveluri ridicate ale proteinei de legare a vitaminei D. Teoriile actuale sugerează că creșterea nivelului de 1,25(OH)2D este un răspuns biologic creat pentru a permite toleranța imunologică prin intermediul căilor vitaminei D la interfața materno-fetală, promovând astfel o placentare sănătoasă.

Tulburările hipertensive din timpul sarcinii sunt un factor important care contribuie la morbiditatea acută severă, la afectarea pe termen lung și la decesul atât al mamei, cât și al copilului în curs de dezvoltare. Se crede că zece la sută dintre femeile însărcinate din întreaga lume suferă de tulburări hipertensive, ceea ce reprezintă un risc semnificativ pentru sănătatea populației generale. Prin urmare, prezența sau absența vitaminei D ar putea juca un rol probabil în dezvoltarea preeclampsiei și a hipertensiunii prenatale. Cu toate acestea, o meta-analiză recentă a studiilor clinice care au evaluat suplimentarea cu vitamina D în timpul sarcinii nu a găsit nicio dovadă puternică a unui efect protector asupra hipertensiunii gestaționale (GH). Aceste studii au fost efectuate pentru a evalua dacă suplimentarea cu vitamina D în timpul sarcinii reduce sau nu riscul de a dezvolta GH. Prin urmare, ipoteza nu a fost încă demonstrată în mod diferit.

Există numeroase dovezi care sugerează că vitamina D poate modera răspunsurile imunologice. Deoarece COVID-19 afectează atât de mult sistemul imunitar, a existat un mare interes în ceea ce privește posibilitatea ca vitamina D să atenueze sau să evite răspunsurile imunologice adverse. Vitamina D este capabilă să influențeze mai multe componente ale imunității înăscute și adaptative și ar putea avea capacitatea de a afecta gravitatea și consecințele COVID-19. Infecțiile cu SARS-CoV-2 duc la scăderea enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), care poate duce la o acumulare periculoasă de metaboliți, ceea ce duce la sindromul de detresă respiratorie acută severă (ARDS), o complicație de temut a COVID-19. S-a descoperit că vitamina D atenuează aceste interacțiuni dintre SARS-CoV-2 și RAAS.

Marea majoritate a cercetărilor disponibile indică faptul că prognosticul și rezultatele infecției cu SARS-CoV-2 sunt mai bune în cazul unor concentrații suficiente de vitamina D, cu sau fără suplimentarea acesteia. Cu toate acestea, unele studii indică faptul că nu există diferențe semnificative în funcție de nivelurile de vitamina D și/sau că nu există îmbunătățiri în urma suplimentării. Unele persoane au raportat chiar o rată mai mică de infecție ca o consecință directă a utilizării suplimentului în trecut. În contextul pandemiei COVID-19 încă în curs de desfășurare, studiul actual a avut ca scop să determine dacă nivelurile de vitamina D în timpul sarcinii variază semnificativ în rândul femeilor însărcinate care dezvoltă GH după infecția cu SARS-CoV-2.

REZULTATE

La încheierea studiului, 144 de femei însărcinate au fost considerate eligibile pentru analiză. Anemia a apărut ca fiind cea mai frecventă comorbiditate, afectând peste 30% dintre participante. Aceasta a fost urmată îndeaproape de infecțiile peripartum și de diabetul zaharat gestațional. În mod crucial, femeile cu COVID-19 care nu au suferit hipertensiune gestațională au avut un istoric considerabil mai scăzut de complicații legate de sarcină, procente fiind de

37,5% în grupul GH-CoV și 25% în grupul GH față de 22,9% pentru cele fără hipertensiune gestațională.

Potrivirea cazurilor a fost efectuată pe baza numărului de comorbidități și a statutului de fumător, fără a se constata discrepanțe semnificative între grupuri - aproximativ 70% nu aveau comorbidități. În ceea ce privește vaccinarea COVID-19, datele au arătat că 25% dintre cei din grupul GH-CoV au fost vaccinați, în contrast cu 37,5% în grupul CoV și 29,2% în grupul GH. Un procent semnificativ de 75% dintre cei vaccinați au primit vaccinul Pfizer BNT162b2. În mod notabil, femeile însărcinate care au dezvoltat hipertensiune gestațională post-COVID-19 au contractat virusul mult mai devreme în timpul sarcinii, mai exact la o medie de 9,4 săptămâni, comparativ cu 14,8 săptămâni în grupul CoV.

Deși diferența de suplimentarea cu vitamina D între grupuri nu a fost semnificativ, grupurile CoV și GH-CoV au prezentat o variație notabilă (33,3% vs. 47,9%; p-valoare = 0,038). O diferență paralelă a fost observată în ceea ce privește suplimentarea cu calciu și magneziu între grupurile CoV și GH. Gravidele din grupul CoV, care nu au dezvoltat hipertensiune gestațională, au avut niveluri substanțial mai ridicate de vitamina D, cu o valoare mediană de 33,1 ng/mL, comparativ cu 22,4 ng/mL în grupul GH-CoV și 25,7 ng/mL în grupul GH.

O analiză detaliată a corelațiilor a evidențiat o asocieră negativă semnificativă între nivelurile de vitamina D și vârsta pacientului. O descoperire crucială a fost corelația negativă dintre nivelurile serice de 25(OH)D și tensiunea arterială sistolică. Interesant este faptul că săptămâna de infectare cu SARS-CoV-2 s-a corelat cu tensiunea arterială sistolică, la fel ca și numărul de comorbidități legate de sarcină cu vârsta pacientei. Deși a fost observată o legătură între nivelurile de vitamina D și tensiunea arterială sistolică, analiza de regresie a constatat că riscul de hipertensiune gestațională nu a fost semnificativ mai mare în rândul femeilor însărcinate cu COVID-19 care aveau niveluri insuficiente sau deficitare de vitamina D. Alți factori de risc pivotali au inclus contractarea SARS-CoV-2 în timpul primului trimestru și experimentarea a trei sau mai multe sarcini.

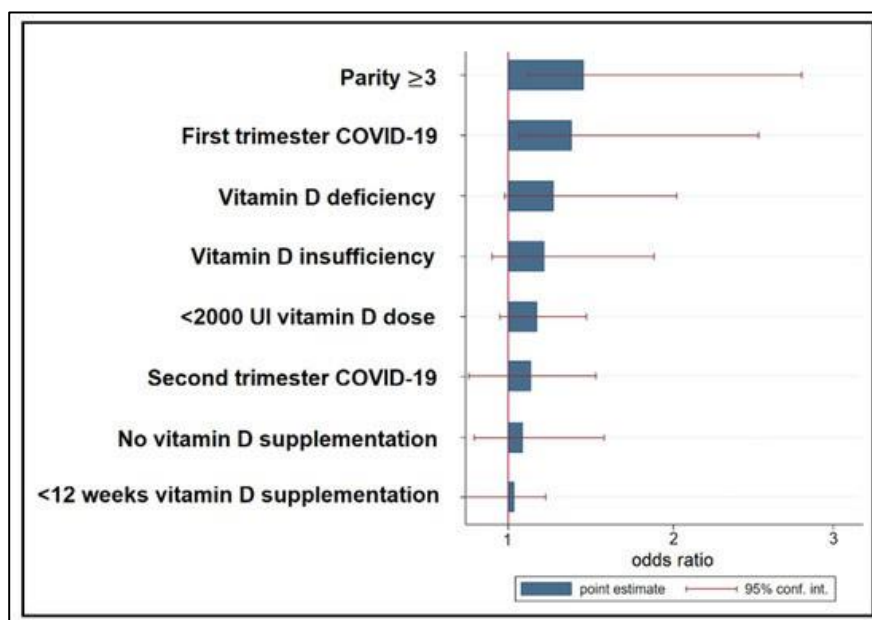


Figura 2 - Analiza factorilor de risc pentru hipertensiunea gestațională.

CONCLUZII

S-a observat că deficiența și insuficiența de vitamina D în rândul femeilor însărcinate cu COVID-19 poate fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea hipertensiunii gestaționale. Cu toate acestea, se poate emite ipoteza că asocieră dintre infecția SARS-CoV-2 în primul trimestru și nivelurile scăzute de vitamina D poate influența dezvoltarea

complicațiilor mediate de placentă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a investiga această asocieră, inclusiv un eșantion mai mare și un grup de control sănătos. O altă întrebare care se pune este dacă infecția cu SARS-CoV-2 crește riscul de hipertensiune gestațională ca mecanism primar sau dacă hipertensiunea ar putea fi, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea COVID-19 severă.

STUDIUL 3: EFECTELE SUPLIMENTĂRII CU VITAMINA D ÎNAINTE DE 20 DE SĂPTĂMÂNI DE GESTAȚIE ASUPRA PREECLAMPSIEI.

CONTEXT

Vitamina D, o vitamină solubilă în grăsimi care este esențială pentru menținerea homeostaziei calciului și fosforului, a fost postulată ca având un rol în patogeneza preeclampsiei. Deficitul de vitamina D, frecvent întâlnit la femeile însărcinate din cauza unui aport alimentar inadecvat și a unei expuneri reduse la soare, a fost asociat cu un risc crescut de preeclampsie. Proprietățile imunomodulatoare, antiinflamatorii și vasculo-protectoare ale vitaminei D sugerează că suplimentarea acesteia în timpul sarcinii ar putea avea beneficii potențiale în prevenirea sau atenuarea severității preeclampsiei.

Mai multe studii observaționale și clinice au investigat relația dintre statusul vitaminei D la mamă și riscul de preeclampsie, obținând rezultate mixte. În timp ce unele studii au raportat o asocieră inversă între nivelurile serice de 25-hidroxivitamină D (25-OH-D) și riscul de preeclampsie, altele nu au găsit nicio relație semnificativă. Mai mult, eficacitatea suplimentării cu vitamina D la începutul sarcinii ca strategie de prevenire a preeclampsiei rămâne neclară, deoarece studiile controlate randomizate au produs rezultate inconsecvente. O sinteză cuprinzătoare a dovezilor disponibile este esențială pentru orientarea practicii clinice și pentru fundamentarea politicilor de sănătate publică. Revizuirile sistematice și meta-analizele, care oferă o abordare riguroasă și transparentă pentru a rezuma și evalua literatura de specialitate existentă, pot contribui la clarificarea rolului suplimentării cu vitamina D în prevenirea preeclampsiei. Obiectivul nostru a fost de a sintetiza și de a evalua critic dovezile disponibile din studiile observaționale și intervenționale pentru a determina efectele suplimentării cu vitamina D la începutul sarcinii asupra riscului de preeclampsie. Această analiză va oferi un rezumat cuprinzător și actualizat al stadiului actual al cunoștințelor, contribuind la o mai bună înțelegere a rolului vitaminei D în prevenirea preeclampsiei și informând cercetările viitoare și practica clinică.

REZULTATE

Această analiză sistematică a analizat un total de 1474 de pacienți din cinci studii diferite. Caracteristicile demografice și clinice ale pacientelor au arătat un impact variat în ceea ce privește vârsta gestațională sau vârsta mică pentru vârsta gestațională (SGA). De exemplu, în studiul realizat de Sablok et al. s-a înregistrat o scădere notabilă a SGA în rândul celor din grupul de vitamina D (8,0%) în comparație cu grupul de control (19,2%). În schimb, un alt studiu a descris doar diferențe minore în ceea ce privește procentele de SGA între cele două grupuri. Astfel de diferențe sugerează posibilitatea ca efectele suplimentării cu vitamina D asupra vârstei gestaționale sau a SGA să depindă de diverși factori, cum ar fi doza administrată, momentul suplimentării sau alte variabile unice specifice fiecărui studiu. În plus, greutatea sugarilor au fost diferite între studii. Într-un studiu, sugarii din grupul cu vitamina D au cântărit în medie mai mult decât cei din grupul de control.

Aportul de vitamina D nu a fost consecvent în toate studiile. Dozele au variat de la un aport zilnic de 600 UI la o doză bisăptămănală de 50.000 UI. De exemplu, în timp ce unele studii au utilizat suplimentarea zilnică, Sablock et al. au optat pentru un regim bisăptămănal. Această variabilitate a regimurilor de dozare ar putea fi un motiv care să stea la baza rezultatelor inconsecvente din cadrul cercetării. În plus, momentul în care a început suplimentarea cu vitamina D a variat, de asemenea, între studii, cu momente de început variind de la primul trimestru până la 20 de săptămâni de sarcină. Aceste discrepanțe în ceea ce privește inițierea suplimentării ar fi putut contribui la rezultatele inconsecvente, subliniind faptul că cel mai bun moment pentru a începe suplimentarea cu vitamina D pentru prevenirea preeclampsiei este încă incert.

În cele din urmă, o evaluare a nivelurilor de vitamina D și a asocierii acesteia cu riscul de preeclampsie a relevat câteva constatări esențiale. Definiția insuficienței de vitamina D a variat în funcție de studii, unele definind-o ca fiind niveluri mai mici de 20 ng/mL, iar altele mergând până la 32 ng/mL. Cazurile, în general, au prezentat niveluri mai scăzute de vitamina D în comparație cu controalele, sugerând că nivelurile scăzute de vitamina D ar putea fi legate de un risc crescut de preeclampsie. A existat o prevalență largă a insuficienței de vitamina D raportată în cadrul studiilor, influențată probabil de diferențele dintre populațiile studiate sau locațiile geografice. În plus, în multe studii, cazurile (cele care au primit suplimentarea cu vitamina D) au demonstrat, în general, o prevalență mai mică a preeclampsiei în comparație cu martorii, ceea ce susține potențialul rol protector al suplimentării cu vitamina D. Cu toate acestea, efectele observate ale suplimentării cu vitamina D asupra severității preeclampsiei au fost mixte, unele studii demonstrând o reducere semnificativă a riscului, iar altele un risc nesemnificativ sau chiar o creștere a acestuia.

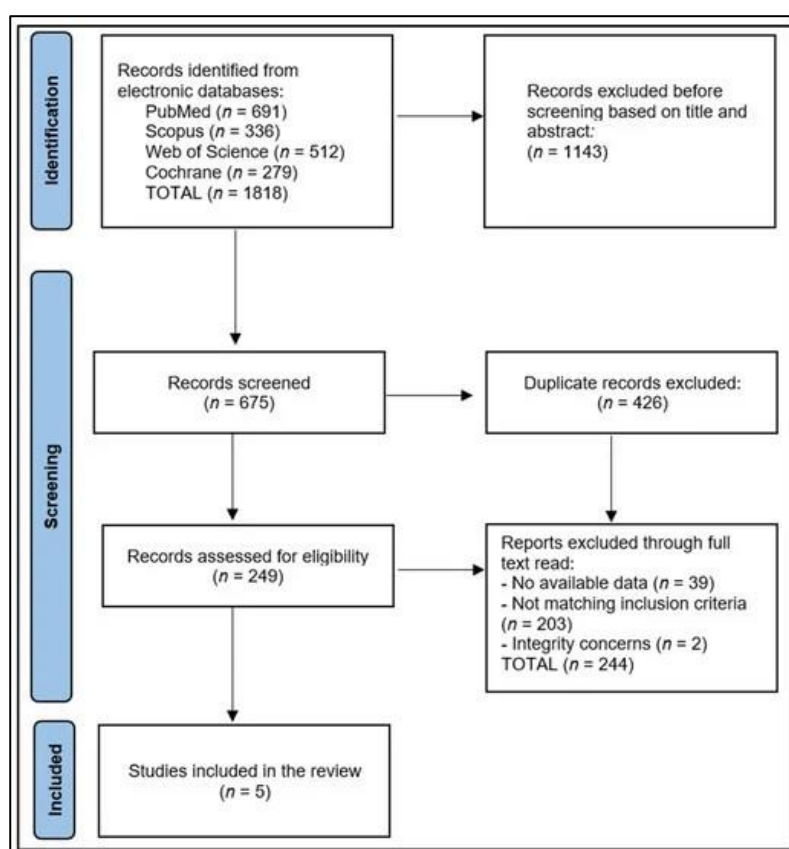


Figura 3 - Diagrama de flux PRISMA.

CONCLUZII

Analiza studiilor selectate, care au cuprins 1 594 de paciente, a relevat rezultate mixte, unele studii demonstrând o reducere semnificativă a riscului de preeclampsie asociat cu suplimentarea cu vitamina D, în timp ce altele nu au arătat nicio diferență semnificativă. Discrepanțele în ceea ce privește rezultatele pot fi atribuite variațiilor în ceea ce privește dozele de vitamina D, momentul suplimentării, nivelurile inițiale de vitamina D, expunerea la lumina soarelui și alți factori specifici studiului. În plus, s-au observat neconcordanțe în definirea insuficienței de vitamina D și diverse rezultate secundare în cadrul studiilor. Deși dovezile actuale sugerează un rol potențial al suplimentării cu vitamina D în reducerea riscului de preeclampsie, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica doza optimă și momentul optim al suplimentării pentru prevenirea sau atenuarea preeclampsiei.