



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Utilidad de la Antropometría y la Vitamina D
en la Salud Sexual y Reproductiva
de las Mujeres

D.^a Inmaculada Gómez Carrascosa

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Utilidad de la antropometría y la vitamina D en la salud sexual y reproductiva de las mujeres

D^a Inmaculada Gómez Carrascosa

Directores

Dra. María Luisa Sánchez Ferrer

Dr. Alberto Torres Cantero

Murcia 2022

AGRADECIMIENTOS

Porque el llegar hasta aquí no hubiera sido posible sin tanta gente alrededor a la que agradecer tantas cosas. Sin duda poco mérito me puede quedar al estar acompañada en este largo camino de personas tan maravillosas.

A Emilia, por ser mi residente mayor, una gran referencia para mí y la impulsora de este proyecto.

A Marisa, por tu incansable energía e ilusión, por tu ayuda y apoyo infinito, y porque me has enseñado que con la actitud adecuada nada es imposible.

A Jaime y Julián, por vuestra disposición, por vuestra paciencia, por siempre tener unas palabras de ánimo, sin vosotros esta tesis no hubiera sido posible.

A Mariate, Ernesto y Alberto, por haberme acompañado y ayudado en este camino, a veces tan largo.

A mis compañeros de residencia, mis coerres, mis resis pequeños. Habéis endulzado estos años, me habéis ayudado a ser quien soy y a ser capaz de haber llegado hasta aquí.

A Migue Ángel. Por ser mi amigo, mi compañero de penas y alegrías. Por haberme ayudado con las mujeres de este estudio, haciéndolas tuyas.

A mi familia, por ser la luz que guía mi camino.

A mi padre, por ser mi mayor modelo a seguir. A mi madre, por ser mi otra mitad, que me conoce y entiende como nadie.

A María del Mar, por ser mi hermana y mi mejor amiga, por tu fuerza y tu ejemplo. A Antonio, por ser un ejemplo de lucha y superación cada día.

A Sergio, por ser mi motor, mis ganas de ser y mejorar, mi compañero de instituto, de carrera, de oposición, de residencia, de día a día, de vida.

ÍNDICE

1. DOCUMENTO DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	1
2. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
3. INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS.....	9
4. INTRODUCCIÓN	12
4.1. Síndrome de ovario poliquístico (SOP).....	12
4.1.1. Concepto y epidemiología.....	12
4.1.2. Etiopatogenia.....	13
4.1.3. Fisiopatología.....	13
4.1.4. Clínica	14
4.1.5. Criterios diagnósticos.....	16
4.1.6. Manejo terapéutico.....	17
4.1.7. Riesgo cardiovascular y SOP	20
o Obesidad.....	20
o Resistencia a la insulina	21
o Perfil lipídico.....	22
4.2. Antropometría.....	23
4.2.1. Composición corporal (CC), métodos y estimación	23
4.2.2. Antecedentes históricos de la antropometría.....	25
4.2.3. Parámetros de valoración antropométrica en la mujer embarazada.....	26
o IMC pregestacional	27
o Ganancia de peso gestacional (GWG)	28
o Pliegues cutáneos	29
o Fórmulas antropométricas y porcentaje composición corporal.....	30
4.2.4. Limitaciones de la antropometría durante el embarazo	32
4.2.5. Indicadores antropométricos maternos y sus relaciones clínicas perinatales	33
4.3. Déficit de vitamina D.....	33
4.3.1. Definición y epidemiología.....	33
4.3.2. Diagnóstico déficit vitamina D	35
4.3.3. Vitamina D y su papel en la vía del parto	35
5. BIBLIOGRAFÍA.....	38
6. JUSTIFICACIÓN.....	57
7. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	60
8. CONCLUSIONES FINALES	62

9. COPIA DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS.....	65
------------------------------------------	----

1. DOCUMENTO DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES



D^a. INMACULADA GÓMEZ CARRASCOSA

Vista la solicitud presentada el día 16 de marzo de 2022, por **D^a. INMACULADA GÓMEZ CARRASCOSA**, con DNI 23956322M, sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en **BIOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LA SALUD REPRODUCTIVA**.
- el visto bueno de la Comisión de Ramas de Conocimiento en **CIENCIAS DE LA SALUD**.

resolvió, en su sesión de 25 de mayo de 2022, **ACCEDER** a lo solicitado por la interesada pudiendo, por tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones con los siguientes artículos, siempre que aporte, con antelación a la presentación de la tesis doctoral, originales de los documentos que contienen firmas manuscritas:

1. "Analysis and Reliability of Anthropometric Measurements during Pregnancy: A Prospective Cohort Study in 208 Pregnant Women"
2. "Associations between maternal circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and birth outcomes-Mode of delivery and episiotomy rate: A prospective cohort study"
3. "Anthropometric Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome and Their Associations with Insulin Resistance and Lipid Profile"

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa. Frente a ella, de conformidad con lo previsto en el capítulo II del título V de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 21 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, aprobados por Decreto 85/2004, de 27 de agosto, los interesados pueden interponer recurso de alzada ante el Rector de la Universidad de Murcia, en el plazo de un mes, contado desde el día siguiente al de la notificación o publicación, sin perjuicio de que puedan intentar cualquier otro recurso que a su derecho convenga.

Lo que en cumplimiento del artículo 40.1 de la vigente Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, se notifica a **D^a. INMACULADA GÓMEZ CARRASCOSA**.

La Vicerrectora de Estudios, y
Presidenta de la Comisión General de Doctorado
Sonia Madrid Cánovas

Documento firmado con certificado electrónico reconocido

Firmante: SONIA MADRID CÁNOVAS. Fecha-hora: 27/05/2022 10:25:53. Emisor de la certificación: CN=IC FNMT Utaarios, OU=CeRes, O=FNMT-ICM, C=ES.



Edificio Rector Soler 3^a planta. Campus Universitario de Espinardo. 30100 Murcia
T. 968 364 294 – F. 968 363 304 – email: 3rciclo@um.es – www.um.es/academic/sec-postgrado/



REGISTRO ELECTRONICO - SALIDA; Asiento: REGAGE22s00021091098; Fecha-hora: 27/05/2022 10:49:47

Código seguro de verificación:
RUxEMgPr-sNAEwvhW-elJRjRF8-sBGtpk80

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

2. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La composición corporal, más que el peso corporal, está relacionada con los orígenes de la obesidad, así como con el metabolismo y los trastornos hormonales. La antropometría, según la Sociedad Internacional para el Avance de la Kineantropometría (ISAK) permite realizar una estimación de la cantidad total de grasa subcutánea siendo un método de análisis de composición corporal de indudable valor dada su sencillez metodológica, reducido coste y carácter no invasivo.

La mujer en edad fértil sufre importantes cambios a nivel hormonal, supeditados a diferentes etapas de su vida: menarquia, etapa fértil, embarazo e incluso menopausia. Durante estas etapas, con sus respectivos cambios hormonales asociados, se desarrolla una composición corporal que puede ser variable según el individuo, cuyo papel y relación con el perfil hormonal aún está en vías de investigación.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino reproductivo y metabólico que provoca anovulación e hiperandrogenismo en las mujeres, desarrollando un morfotipo de obesidad central. Otro importante ejemplo es la etapa del embarazo, donde evaluar correctamente los aumentos de masa grasa a lo largo del embarazo es esencial, debido al dramático aumento de las tasas de prevalencia de obesidad y las consecuencias que esto tiene en la descendencia. La vitamina D es una prohormona, cuyos receptores están en muchos tejidos y órganos del cuerpo con múltiples funciones. La presencia de déficit de vitamina D en población gestante podría disminuir la fuerza de la contractilidad muscular, causando trabajo de parto prolongado y aumentar por tanto la necesidad de parto instrumentado e incluso cesárea.

MATERIAL Y MÉTODOS: Los datos de las pacientes gestantes se obtuvieron de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo de cohortes en el Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). El reclutamiento se realizó desde marzo de 2016 hasta septiembre de 2019. Se incluyeron 208 gestantes reclutadas en la primera ecografía de control de rutina. Se programó una visita por cada trimestre de gestación. En la primera visita (8-13 semanas gestación) se realizó extracción sanguínea para determinaciones hormonales: testosterona total y libre, androstenediona,

progesterona, estradiol, dehidroepiandrosterona (DHEA), vitamina 25(OH) D, hormona antimülleriana (AMH) y glucosa. Durante las tres visitas de control del estudio se registraron además la anamnesis completa, cuestionario de actividad física en cada trimestre (IPAQ versión corta) y perfil antropométrico completo según el protocolo de la ISAK. Se midieron ocho pliegues cutáneos (tríceps, subescapular, bíceps, supraespinal, cresta iliaca, abdominal, medio muslo y pantorrilla), considerándose diferentes sumatorios para los cálculos del contenido de grasa. Además, tras el parto se realizó el registro del fin del embarazo: finalización espontánea o inducción, parto eutócico, instrumentado o cesárea, así como si precisó o no episiotomía. Se realizó un análisis estadístico para relacionar los niveles de vitamina D al inicio del embarazo, ajustados según la estación del año, con la incidencia de parto eutócico, parto instrumentado, presencia o no de episiotomía, así como realización de cesárea.

Los datos de las pacientes con SOP se extrajeron de un estudio observacional de casos y controles en el Servicio de Ginecología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), entre septiembre de 2014 y mayo de 2016. El diagnóstico de SOP se estableció cuando la paciente cumplía al menos 2 de los 3 criterios de Rotterdam. A todas las mujeres se les realizó anamnesis, un análisis sanguíneo hormonal, perfil androgénico, perfil lipídico, niveles de insulina, resistencia a la insulina y un estudio antropométrico según protocolo de la ISAK. Se realizó un análisis estadístico para evaluar las diferencias respecto a composición corporal entre pacientes con SOP y sin él, así como para examinar asociaciones entre perfil lipídico (triglicéridos (TG), HDL-c, LDL-c, colesterol total), índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y composición corporal (masa magra, grasa y ósea) en ambos grupos.

RESULTADOS: En el estudio realizado en gestantes, se analizó el aumento de grasa corporal y su distribución durante los tres trimestres del embarazo a través de mediciones antropométricas de los pliegues cutáneos. Se observó un aumento general en la masa grasa medida mediante el sumatorio de los pliegues ($p = 0,003$), con aumento a nivel de brazos ($p = 0,046$), tronco ($p = 0,019$) y piernas ($p = 0,001$). El análisis del coeficiente de variación y su error propagado mostraron que la medición de pliegues durante el embarazo es un método reproducible, dada la consistencia en la medición de sus parámetros. Como limitación, la densidad del error propagado mostró dificultad y disminución de la consistencia en las medidas del tronco durante el 3^{er} trimestre de gestación, disminuyendo la reproducibilidad y por tanto la fiabilidad de éstas.

Respecto a la vitamina D, los niveles medios de vitamina D en sangre maternos durante el 1^{er} trimestre fueron de 21.58 ng/ml (DS 7.29), con un 44.3% en una situación de déficit de vitamina D (<20 ng/ml), un 42% con valores insuficientes (entre 20-29 ng/ml) y sólo un 13.8% con niveles >30 ng/ml al inicio del embarazo. Según los análisis realizados no se ha encontrado relación estadística entre los niveles de vitamina D ajustados y el riesgo de finalizar el parto de forma eutócica frente a tres situaciones clínicas: parto instrumentado (OR 1.05 [0.97, 1.13]), cesárea primaria, incluyendo principalmente las causadas por no progresión de parto y desproporción pelvifetal (OR 0.99 [0.88, 1.11]) y cesárea por cualquier otra causa (OR 1.04 [0.95, 1.14]).

En el estudio del SOP se registraron porcentajes de masa grasa significativamente más altos en mujeres con SOP en comparación con los controles (p=0.012). Con respecto a los perfiles glucémico y lipídico, las mujeres con SOP tenían niveles significativamente más altos de testosterona (p<0.001), insulina (p=0.001), glucosa (p=0.043), HOMA-IR (p<0.001) y TG (p=0.022) y valores más bajos de HDL-c (p<0.001). La composición corporal, evaluada por antropometría demostró ser un factor predictivo de alteraciones en los niveles de lípidos en todas las mujeres. Una masa grasa más alta predijo niveles más altos de TG (p < 0,001), mayor LDL-c (p = 0,001), menor HDL-c (p < 0.001) y niveles más altos de HOMA-IR (p = 0,001). Análisis multivariantes mostraron que en pacientes con SOP, al ajustar por masa grasa, perdían su asociación significativa con TG, HDL-c y LDL-c. Sin embargo, el SOP permaneció asociado con mayor HOMA-IR independientemente del efecto de la composición corporal.

CONCLUSIÓN: La medición de la composición corporal mediante antropometría es una herramienta sencilla y reproducible con utilidad en diferentes patologías y situaciones vitales. En aquellas pacientes con SOP, la masa grasa estimada mediante antropometría se relaciona con peor perfil metabólico. Además, la presencia de SOP se relaciona con peor HOMA-IR independientemente de la composición corporal. En pacientes gestantes la medición de la composición corporal mediante antropometría ha demostrado ser un método fiable y reproducible, que podría emplearse dentro de programas de diagnóstico precoz y prevención para reducir los porcentajes de masa grasa y disminuir así el riesgo de morbilidades a largo plazo que se asocian a la obesidad. Finalmente, los niveles de vitamina D al inicio del embarazo no han demostrado relación con la vía de finalización del parto.

SUMMARY

INTRODUCTION: Body composition, more than body weight, is related to the origin of obesity, as well as metabolism and hormonal disorders. Anthropometry, according to the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK), allows estimating the total amount of subcutaneous fat, being a method of analyzing body composition. It can be remarked its methodological simplicity, low cost and non-invasive nature.

Women of childbearing age undergo important changes at the hormonal level, in the different stages of their lives: menarche, fertile stage, pregnancy and even menopause. During these stages, with their associated hormonal changes a body composition is developed that can be variable depending on the individual, whose role and relationship with the hormonal profile is still under investigation.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a reproductive and metabolic endocrine disorder that causes anovulation and hyperandrogenism in women, developing a morphotype of central obesity. Another important example is the stage of pregnancy. In pregnancy correctly assessing increases in fat mass is essential, due to the drastic increase in obesity prevalence rates among women of childbearing age, and its consequences on the offspring. Vitamin D is a prohormone whose receptors are in many tissues and organs of the body with multiple functions. The presence of vitamin D deficiency could decrease the strength of muscle contractility, cause prolonged labor and therefore increase the need for instrumented delivery and even cesarean section.

MATERIAL AND METHODS: The data of the pregnant patients were obtained from an observational, longitudinal, prospective study of cohorts in the Obstetrics Service of the Clinical University Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia (Spain). Recruitment was carried out from March 2016 to September 2019. 208 pregnant women recruited in the first routine control ultrasound were included. A visit was made for each trimester of pregnancy. At the 1st visit (8-13 weeks' gestation), blood was drawn for hormonal determinations: total and free testosterone, androstenedione, progesterone, estradiol, DHEA, vitamin 25(OH)D, AMH, and glucose. During the three control visits of the study, a complete anamnesis, physical activity questionnaire in each trimester (IPAQ short version) and complete anthropometric profile were also recorded according to the ISAK protocol. Eight skinfolds (triceps, subscapular, biceps, supraspinal, iliac crest, abdominal,

mid-thigh, and calf) were measured, considering different summatory for fat mass calculations. In addition, after delivery, the end of pregnancy, spontaneous termination or induction, eutocic delivery, instrumented delivery or cesarean section was recorded, as well as whether or not an episiotomy was required. A statistical analysis was performed to relate vitamin D levels at the beginning of pregnancy, adjusted according to the season of the year, with the incidence of eutocic delivery, instrumental delivery, presence or absence of episiotomy, as well as cesarean section.

Data of the patients with PCOS were extracted from an observational study of cases and controls in the Gynecology Service of the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca in Murcia (Spain), between September 2014 and May 2016. The diagnosis of PCOS was established when the patient met at least 2 of the 3 Rotterdam criteria. All the women underwent anamnesis, a hormonal blood test, androgenic profile, lipid profile, insulin levels, insulin resistance, and an anthropometric study according to the ISAK protocol. A statistical analysis was performed to evaluate the differences in body composition between patients with and without PCOS, as well as to examine associations between lipid profile (TG, HDL-c, LDL-c, total cholesterol), HOMA-IR and body composition (lean, fat and bone mass) in both groups.

RESULTS: In patients with PCOS we found significantly higher percentages of fat mass compared to controls ($p=0.012$). Regarding the glycemic and lipid profiles, women with PCOS had significantly higher levels of testosterone ($p<0.001$), insulin ($p=0.001$), glucose ($p=0.043$), HOMA-IR ($p<0.001$) and TG ($p=0.022$), and lower HDL-c values ($p<0.001$). Body composition, assessed by anthropometry, proved to be a predictive factor for changes in lipid levels in all women. Higher fat mass predicted higher TG levels ($p < 0.001$), higher LDL-c ($p = 0.001$), lower HDL-c ($p < 0.001$), and higher HOMA-IR levels ($p = 0.001$). Multivariate analysis showed that in patients with PCOS, when adjusting for fat mass, they lost their significant association with TG, HDL-c and LDL-c. However, PCOS remained associated with higher HOMA-IR regardless of the effect of body composition.

In pregnant women, the increase in body fat and its distribution during the three trimesters of pregnancy was analyzed through anthropometric measurements of skinfold thicknesses. A general increase in fat mass was observed, measured by the sum of skinfolds ($p = 0.003$), with an increase in the arms ($p = 0.046$), trunk ($p = 0.019$) and legs ($p = 0.001$). The analysis of the coefficient of variation and its propagated error showed

that the measurement of skinfolds during pregnancy is a reproducible method. As a limitation, the density of the propagated error showed difficulty and decreased consistency in trunk measurements during the 3rd trimester of pregnancy, decreasing their reproducibility and therefore reliability.

According to vitamin D, mean maternal blood vitamin D levels during the 1st trimester were 21.58 ng/mL. (DS 7.29), with 44.3% in a situation of vitamin D deficiency (<20 ng/ml), 42% with insufficient values (between 20-29 ng/ml) and only 13.8% with levels >30 ng /ml in early pregnancy. According to the analyzes carried out, no statistical relationship was found between adjusted vitamin D levels and the risk of ending labor by eutocic delivery in three clinical situations: instrumental delivery (OR 1.05 [0.97, 1.13]), primary cesarean section, mainly including those caused by nonprogression of labor and pelvifetal disproportion (OR 0.99 [0.88, 1.11]) and caesarean section for any other cause (OR 1.04 [0.95, 1.14]).

CONCLUSION: The measurement of body composition by anthropometry is a simple and reproducible tool with utility in different pathologies and vital situations. In those patients with PCOS, the fat mass estimated by anthropometry is related to a worse metabolic profile. In addition, the presence of PCOS is related to worse HOMA-IR regardless of body composition. In pregnant patients, the measurement of body composition by anthropometry has proven to be a reliable and reproducible method, which could be used within early diagnosis and prevention programs to reduce the percentages of fat mass and thus reduce the risk of long-term morbidities associated with obesity. Finally, vitamin D levels at the beginning of pregnancy have not been shown to be related to the mode of delivery.

3. INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

Esta tesis doctoral ha sido realizada según la modalidad de compendio de publicaciones en revistas de reconocido prestigio, indexadas en bases de datos internacionales (Journal Citation Reports, JRC). La normativa que avala este tipo de tesis doctoral se especifica en el Artículo 20 del Capítulo II del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Murcia.

Las publicaciones que componen esta tesis son:

ARTÍCULO 1

Gómez-Carrascosa, I.; Sánchez-Ferrer, M.L.; de la Cruz-Sánchez, E.; Areñse-Gonzalo, J.J.; Prieto-Sánchez, M.T.; Alfosea-Marhuenda, E.; Iniesta, M.A.; Mendiola, J.; Torres-Cantero, A.M. **Analysis and Reliability of Anthropometric Measurements during Pregnancy: A Prospective Cohort Study in 208 Pregnant Women.** J. Clin. Med. 2021, 10, 3933.

INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD:

- Revista: Journal of Clinical Medicine. ISSN: 2077-0383
- Manuscrito recibido el 21 de julio de 2021 y aceptado el 30 de agosto de 2021
- Factor de impacto (JCR, 2020): 4.242
- Área temática: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL 39/167 (Q1)

APORTACIONES DE LA DOCTORANDA A LOS TRABAJOS:

La doctoranda lideró la elaboración de este manuscrito. Como tareas específicas, la doctoranda lideró las siguientes:

- Recogida de datos (asociada al trabajo de campo) de todas las participantes del estudio (anamnesis, realización dirigida de cuestionarios, examen físico, mediciones antropométricas y extracción sanguínea).
- Participación en análisis estadístico y su interpretación.

- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Redacción y actualización de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

ARTÍCULO 2

Gómez-Carrascosa I, Sánchez-Ferrer ML, Areense-Gonzalo JJ, Prieto-Sánchez MT, Alfosea-Marhuenda E, Iniesta MA, Mendiola J, Torres-Cantero AM. **Associations between maternal circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and birth outcomes-Mode of delivery and episiotomy rate: A prospective cohort study.** Nurs Open. 2021 Nov;8(6):3645-3654.

INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD:

- Revista: Nursing Open. Online ISSN:2054-1058
- Manuscrito recibido el 30 de octubre de 2020 y aceptado el 14 de abril de 2021
- Factor de impacto (JCR, 2020): 1.762
- Área temática: Nursing. Posición 70/124 (Q3)

APORTACIONES DE LA DOCTORANDA A LOS TRABAJOS:

La doctoranda lideró la elaboración de este manuscrito. Como tareas específicas, la doctoranda lideró las siguientes:

- Recogida de datos (asociada al trabajo de campo) de todas las participantes del estudio (anamnesis, realización dirigida de cuestionarios, examen físico, mediciones antropométricas y extracción sanguínea).
- Participación en análisis estadístico y su interpretación.
- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Redacción y actualización de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

ARTÍCULO 3

Sánchez-Ferrer ML, Areense-Gonzalo JJ, Prieto-Sánchez MT, Gómez-Carrascosa I, Hernández-Peñalver AI, Mendiola J, Torres-Cantero AM. **Anthropometric Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome and Their Associations with Insulin Resistance and Lipid Profile**. Applied Sciences. 2021; 11(12):5395.

INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD:

- Revista: Applied Sciences. ISSN: 2076-3417
- Manuscrito recibido el 29 de abril de 2021 y aceptado el 10 de junio de 2021
- Factor de impacto (JCR, 2020): 2.679
- Área temática: Engineering, Multidisciplinary Posición 38/90 (Q2)

APORTACIONES DE LA DOCTORANDA A LOS TRABAJOS:

La doctoranda colideró la elaboración de este manuscrito. Como tareas específicas, la doctoranda lideró las siguientes:

- Recogida de datos (asociada al trabajo de campo) de las participantes del estudio (anamnesis, realización dirigida de cuestionarios, examen físico y mediciones antropométricas).
- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Actualización de los borradores hasta la versión final del manuscrito.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

4.1.1. Concepto y epidemiología

El SOP es la patología endocrina más frecuente en mujeres en edad reproductiva (Filippou & Homburg, 2017), siendo la principal causa de los síntomas de hiperandrogenismo y anovulación que se dan en la edad fértil (Azziz et al., 2004). Según los criterios diagnósticos su prevalencia se encuentra entre el 4-21% (Lizneva et al., 2016).

El espectro clínico es amplio, cuyo eje nuclear se basa en la presencia de hiperandrogenismo, que puede traducirse clínicamente en hirsutismo, acné y alopecia, así como reflejarse analíticamente en un aumento de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal. Todo ello a su vez deriva en trastornos menstruales e infertilidad, con imágenes típicas ecográficas a nivel ovárico (Goodarzi et al., 2011). En resumen, se trata de un síndrome heterogéneo caracterizado por un exceso de andrógenos clínicos y/o bioquímicos, disfunción ovulatoria y ovarios de morfología poliquística en ecografía.

Sin embargo, además de las manifestaciones clínicas habituales expuestas anteriormente, existe todo un espectro de comorbilidades asociadas que hacen de esta entidad una patología compleja y amplia, que precisa por ello de un manejo multidisciplinar. La presencia de SOP se ha asociado a diferentes anomalías metabólicas, entre ellas la presencia de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y síndrome metabólico (Pekhlivanov et al., 2018), factores cuya presencia contribuye a un aumento de enfermedad cardiovascular. Diversos estudios corroboran la relación existente entre la presencia de SOP y diferentes enfermedades tales como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, alteraciones cerebrovasculares o adenocarcinoma de endometrio (Balen et al., 1995; Krentz et al., 2007; Legro, 2001; Navaratnarajah et al., 2008; Wild et al., 2000).

Además, el espectro del SOP puede llegar a ser más amplio y no sólo relacionarse con alteraciones clínicas de tipo metabólico. Varios estudios han asociado la presencia de SOP con problemas psicopatológicos como ansiedad, depresión y problemas de adaptación social (Barry et al., 2011).

4.1.2. Etiopatogenia

La etiopatogenia del SOP aún se encuentra en vías de investigación. No se considera ningún factor etiológico como único responsable y desencadenante por sí mismo del desarrollo de la enfermedad. Es por ello que su etiopatogenia se relaciona con una interacción de múltiples factores, entre ellos genéticos (Urbanek et al., 1999), ambientales intrauterinos (programación del desarrollo fetal) (Davies et al., 2012; Pandolfi et al., 2008) y extrauterinos (dieta, obesidad, vida sedentaria, disruptores endocrinos y ciertos fármacos) (Kahsar-Miller et al., 2001).

Los estudios genéticos se han centrado en aquellos genes que intervienen en las vías metabólicas implicadas en la patogénesis del SOP. Se han descrito alteraciones genéticas que afectan a la célula β pancreática y al receptor de la insulina. Otros muchos genes han sido estudiados con resultados contradictorios (Kahsar-Miller et al., 2001; Legro et al., 1998; Urbanek et al., 1999).

Estudios observacionales clínicos sugieren que el SOP pueda surgir en etapas precoces del desarrollo, posiblemente en el crecimiento intrauterino. El exceso de glucocorticoides (resultado de la hipoxia fetal y del retraso de crecimiento intrauterino) o la elevación de los andrógenos maternos durante la gestación pueden promover cambios epigenéticos que se relacionen con mayor riesgo de SOP en la vida adulta (Davies et al., 2012; Pandolfi et al., 2008).

Es por tanto evidente el origen multifactorial del síndrome, que sería, por tanto, la consecuencia de la interacción entre unas disfunciones ováricas intrínsecas y unos factores congénitos y/o ambientales que ya en la vida fetal dan lugar a una alteración en la esteroidogénesis (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

4.1.3. Fisiopatología

La principal característica, común en el 90% de las mujeres con SOP, es la secreción disfuncional de andrógenos a nivel ovárico (Hirshfeld-Cytron et al., 2009; Rosenfield & Ehrmann, 2016). Sin embargo, sólo en un 50% de los casos aparece asociado a ese hiperandrogenismo otros síntomas como resistencia a la insulina, obesidad o exceso de hormona luteinizante (LH). Es por ello que el hiperandrogenismo ovárico es considerado

el denominador común en el SOP, siendo el hiperinsulinismo resistente a la insulina un factor agravante no esencial pero bastante común en la fisiopatología (Macut et al., 2017).

El proceso de ovulación requiere un desarrollo folicular progresivo, con reclutamiento inicial de folículos primordiales para posteriormente seleccionar un folículo antral que dará lugar al proceso de ovulación. Este proceso requiere interacciones reproductivas, metabólicas e intraováricas coordinadas (Goodarzi et al., 2011). Se han descrito en las células de la teca de mujeres con SOP un aumento de secreción de andrógenos, justificado por la expresión aumentada de las enzimas citocromo p450 de clivaje de cadena lateral (CYP11A), 17 α -hidroxilasa (CYP17) y 17 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (17 β HSD2) (Escobar-Morreale, 2006). Así, en pacientes con SOP este hiperandrogenismo ovárico junto con el aumento de insulina por la resistencia existente y la señalización paracrina intraovárica alterada pueden ralentizar el crecimiento folicular, lo que dará lugar a la irregularidad menstrual, la infertilidad anovulatoria y la acumulación de pequeños folículos antrales dentro de la periferia del ovario, lo que le confiere la morfología característica que se conoce como poliquística.

4.1.4. Clínica

Todas estas alteraciones a nivel hormonal tienen sus consecuencias a nivel clínico (Azziz et al., 2004; Balen et al., 1995; Jedel et al., 2010; Krentz et al., 2007; Legro, 2001; Wild et al., 2000):

- Alteraciones menstruales: Oligo/amenorrea definida como < de 8 ciclos al año, ciclos >35 días o ausencia de ciclos.
- Hiperandrogenismo:
 - Hiperandrogenismo clínico: Se define como una escala modificada de Ferriman-Gallway con una puntuación ≥ 12 (Yildiz et al., 2010). Clínicamente se caracteriza por hirsutismo, sobre todo facial, aplasia/hipoplasia mamaria, aumento de masa muscular, distribución centrípeta de la grasa, acné, calvicie frontal tipo andrógena, etc. (Castelo-Branco & Peralta, 2005).

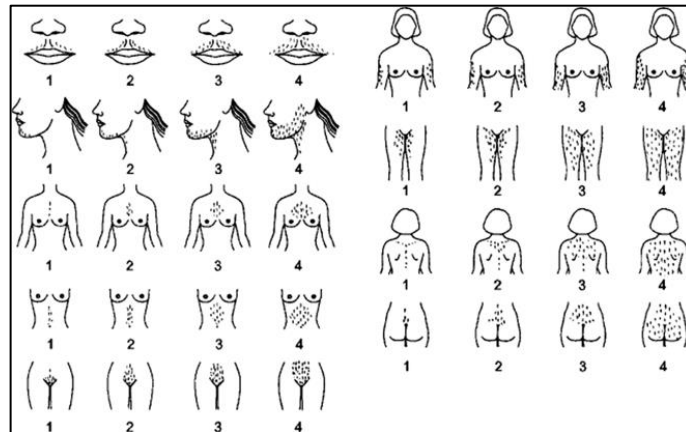


Figura 1. Escala modificada de Ferriman-Gallway. Fuente: (Yildiz et al, 2010).

- Hiperandrogenismo bioquímico: Se define como un aumento de las concentraciones de androstenediona, DHEA, testosterona o testosterona libre para la edad o el estado de desarrollo puberal (Rosner et al., 2007). El principal andrógeno implicado es la testosterona, que puede ser testosterona libre (cuya fracción suele ser menor del 5%) o testosterona unida a proteínas: albúmina y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). La consecuencia de la alteración de estos niveles hormonales se traduce en desarreglos menstruales e infertilidad.
- Carcinoma de endometrio: La hiperinsulinemia y especialmente la hiperestrogenemia producida por los folículos en crecimiento asincrónico promueven la proliferación anómala de las células endometriales, todo ello unido a la ausencia de progesterona compensatoria, consecuencia de la falta de ovulación (Goodarzi et al., 2011).
- Obesidad (IMC ≥ 30).
- Resistencia a la insulina. A nivel celular la insulina no ejerce adecuadamente su acción, lo que supone un aumento compensatorio de sus niveles, dando una hiperinsulinemia.
- Diabetes Mellitus tipo II (DM tipo II). Se da de forma secundaria a la hiperinsulinemia, asociada además a la presencia de obesidad y estilos de vida no saludables.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- Dislipemia: niveles de colesterol y triglicéridos aumentados en sangre.

- Comorbilidad cardiovascular. Algunos estudios describen en estas mujeres un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o tromboembolismo venoso, sobre todo en aquellas pacientes con SOP y factores asociados (obesidad, resistencia insulina, tabaquismo, etc.) (R. A. Wild et al., 2010).
- Trastornos del estado de ánimo: Se ha documentado una peor percepción de la función física, un mayor dolor corporal, una peor percepción de la salud general, menor vitalidad, alteraciones en la función social y una mayor morbilidad en el ámbito de la salud mental en estas pacientes (Li et al., 2011).

4.1.5. Criterios diagnósticos

Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos para identificar a mujeres con SOP:

- I) Conferencia de expertos por el National Institute of Health (NIH) en 1990 (*Zawadski, 1992*).
- II) Conferencia de expertos de la European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) en Rotterdam, 2003 (Fauser et al., 2004).
- III) Androgen Excess PCOS Society (AEPCOS) en 2006 (Azziz et al., 2006) (Tabla 1).

Criterios diagnósticos de SOP			
Signos y síntomas*	NIH (1990)	Rotterdam (2003)	AES (2006)
Hiperandrogenismo+	R	NR	R
Oligo o anovulación	R	NR	NR
Ovarios poliquísticos		NR	NR

R: Requerido.
 NR: No Requerido.
 * Excluir otra patología.
 + Hirsutismo o hiperandrogenemia bioquímica.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SOP según las diferentes sociedades. Fuente: (García et al., 2021)

Las mujeres con SOP diagnosticado según los criterios de Rotterdam ESHRE/ASRM se pueden dividir a su vez en cuatro fenotipos en función de los criterios que cumplan. Los fenotipos se nombran como A, B, C, D (Tabla 2):

A) Hiperandrogenismo (HA) y Oligo/amenorrea (O) (HA + O).

B) Hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico (HA + POM).

C) Oligo/amenorrea + POM (O + POM).

D) Hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + POM (HA + O + POM).

Fenotipos de SOP			
	Oligo-Anovulación	Hiper-androgenismo	mOP
Fenotipo A	Presente	Presente	Ausente
Fenotipo B	Ausente	Presente	Presente
Fenotipo C	Presente	Ausente	Presente
Fenotipo D	Presente	Presente	Presente

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico
mOP: Morfología de Ovario Poliquístico

Tabla 2. Fenotipos de SOP según los criterios de Rotterdam ESHRE/ASRM. Fuente: (García et al., 2021)

El identificar los fenotipos específicos tiene importante relevancia dado que las alteraciones metabólicas varían en cada grupo.

4.1.6. Manejo terapéutico

El tratamiento se basa en mejorar los síntomas derivados del SOP. Además, varía en función de si la mujer tiene deseo reproductor o no (Figura 2).

- Independientemente del deseo genésico, dada su asociación a un peor perfil metabólico y sobrepeso, en todas las pacientes con SOP están recomendadas medidas higiénico-dietéticas, aumentando tanto el **ejercicio físico como dieta hipocalórica**. La pérdida de peso en este caso es beneficiosa para las desregulaciones metabólicas y de fertilidad, aunque en las mujeres con normopeso no se han encontrado mejorías significativas que justifiquen este tipo de medidas (del Tirado et al., 2014).
- **Anticoncepción hormonal combinada**. En aquellas pacientes sin deseos genésicos se recomiendan métodos de anticoncepción hormonal (pastilla, anillo vaginal o parche) como tratamiento de primera línea para el manejo del hiperandrogenismo, principalmente del acné/hirsutismo y las alteraciones

menstruales. Inhiben el eje hipotálamo-hipofisario ovárico inhibiendo la producción hormonal ovárica y estimulando paralelamente la síntesis hepática de SHBG, por lo que reducen la fracción libre de la testosterona. Es además importante seleccionar anticonceptivos combinados con progestágenos que posean efectos antiandrogénicos, ya que antagonizan así los efectos de los receptores androgénicos y/o inhiben la actividad de la 5-alfa-reductasa, mejorando la sintomatología descrita. También se recomienda el uso de ciclos largos de tratamiento para evitar el efecto rebote en estas pacientes (Legro et al., 2008).

- **Antiandrógenos:** espironolactona, finasteride, acetato de ciproterona. Son fármacos de 2ª línea y sólo se deben emplear en caso de refractariedad del anticonceptivo combinado antiandrogénico.
- **Metformina.** Se recomienda evitar la metformina como primer escalón terapéutico para el tratamiento sistemático del SOP, de manifestaciones cutáneas u obesidad. Sin embargo, su uso sí se encuentra recomendado en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa o DM tipo 2 que no respondan a medidas higiénico-dietéticas. La AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), en su posicionamiento de 2005, recomienda metformina como primera opción terapéutica en estos casos y considerarla en el resto de casos como segunda opción (Cobin et al., 2005). En algunas situaciones de oligomenorrea, el inicio de metformina puede inducir la regularización de los ciclos y la ovulación. Sin embargo, no hay evidencia de que aumente el porcentaje de recién nacidos vivos (Legro et al., 2007; Lord et al., 2003; Mathur et al., 2008).
- Las **estatinas** se deben proponer en el caso de dislipemias. Presentan actividad antiinflamatoria, antioxidante y antiproliferativa. Además, bloquean la síntesis de colesterol, lo que inhibe la proliferación de células de la teca ovárica con la consecuente reducción de la síntesis de hormonas esteroideas (Bednarska & Siejka, 2017). Sin embargo, su uso no está indicado para el tratamiento de la anovulación y el hiperandrogenismo hasta que nuevos estudios demuestren un índice riesgo-beneficio adecuado (del Tirado et al., 2014).

- **Inductores de la ovulación**, como el citrato de clomifeno y las gonadotropinas en el caso de esterilidad y deseo de embarazo (Bednarska & Siejka, 2017). Los inhibidores de la aromatasa se han propuesto como agentes orales, y aunque la evidencia acumulada actual sugiere una relación riesgo/beneficio incierta para tratar la infertilidad (Misso et al., 2012), un ensayo clínico aleatorizado (Akman et al., 2013) concluye una marcada superioridad en la tasa de nacidos vivos de letrozol sobre clomifeno para el tratamiento de la infertilidad anovulatoria en mujeres con SOP (con un perfil de seguridad y tolerancia comparable entre fármacos).
- **Tratamientos nutraceuticos**: El mioinositol y el D-quirositol están implicados en la modulación de la señalización de la insulina en la foliculogénesis ovárica y de esteroides. En los últimos años, varios estudios han demostrado su eficacia en pacientes con SOP (Laganà et al., 2016). Su administración en pacientes con SOP reduce la glucemia y mejora el índice de resistencia a la insulina, reduce también la secreción de LH, DHEA, testosterona y progesterona, así como mejora los perfiles lipídicos (Unfer et al., 2012). Además, los nutraceuticos, asociados con modificaciones en la dieta y el estilo de vida, pueden ser una opción terapéutica importante para manejar las complicaciones relacionadas con el embarazo en pacientes gestantes con SOP (Aversa et al., 2020).

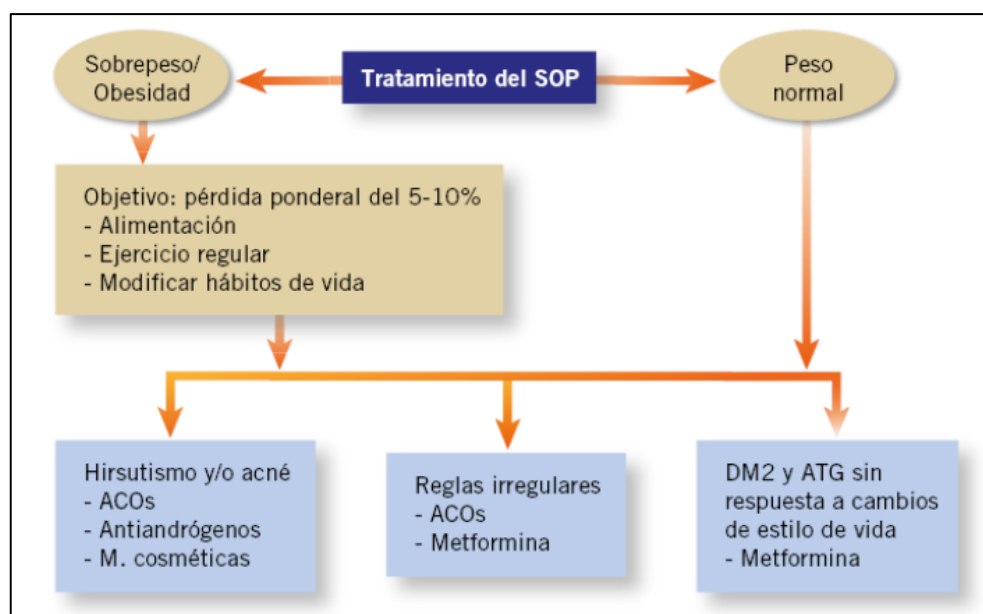


Figura 2. Tratamiento del SOP. Fuente: (Roldán et al., 2015)

4.1.7. Riesgo cardiovascular y SOP

- Obesidad

Actualmente los criterios diagnósticos no tienen en cuenta las alteraciones metabólicas ampliamente presentes en el SOP. De hecho, hasta el 75% de las pacientes con SOP son resistentes a la insulina, presentando hiperinsulinemia y/o sobrepeso/obesidad (Aversa et al., 2020). Por ello, se pueden distinguir según el peso principalmente dos fenotipos de SOP: pacientes con sobrepeso/obesidad y pacientes con SOP delgadas. Su prevalencia estimada es ≈ 80 y $\approx 20\%$, respectivamente (Toosy et al., 2018). Sin embargo, independientemente de su peso, las mujeres con SOP están expuestas a alteraciones metabólicas, disfunción endotelial y factores de riesgo cardiovascular, siendo la obesidad otro factor que agrava más el perfil fenotípico (Sprung et al., 2014).

Los andrógenos juegan un papel importante en la determinación de la composición corporal. Los hombres tienen menos grasa corporal con una mayor distribución de grasa en la parte superior del cuerpo (distribución androide), en comparación con las mujeres, que tienden a acumular grasa en la parte inferior del cuerpo (distribución ginoide). Vague y col. informaron por primera vez que la prevalencia de diabetes, hipertensión y aterosclerosis era mayor en mujeres con obesidad androide en comparación con la obesidad ginoide (Vague, 1956). También se ha observado que las mujeres con obesidad androide tienen una menor sensibilidad a la insulina y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Este tipo de distribución grasa central es la principalmente encontrada en pacientes con SOP, independientemente del IMC, tal y como demuestra el aumento de la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera en comparación con las mujeres control del mismo índice de masa corporal (IMC) (Sam, 2007). Estudios que analizan la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) confirman una mayor acumulación de grasa central en mujeres con SOP (Douchi et al., 1995). Por tanto, la asociación entre obesidad central y SOP es un dato demostrado, quedando aún sin resolver si efectivamente el SOP y sus cambios hormonales predisponen a este tipo de obesidad o si por el contrario la presencia de obesidad conlleva alteraciones hormonales que lleven a un estado de SOP.

Además, la obesidad puede actuar como un sesgo importante, ya que de forma independiente la presencia de obesidad *per se* aumenta el riesgo de síndrome metabólico, diabetes, dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular (Azziz et al., 2004, 2009).

Como conclusión la obesidad es un hallazgo común en el SOP que agrava muchas de sus características reproductivas y metabólicas. La relación entre el SOP y la obesidad es compleja, no se comprende bien y lo más probable es que implique la interacción de factores genéticos y ambientales (Sam, 2007).

- Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un hallazgo común en el SOP que es independiente de la obesidad. La acción de la insulina sobre el músculo esquelético, disminuye entre un 35 y un 40 % en mujeres con SOP en comparación con mujeres control con peso normal (Dunaif, 1999). Este defecto es independiente de la obesidad, pero empeora sustancialmente con ella. Por el contrario, la resistencia hepática a la insulina, caracterizada tanto por una mayor producción de glucosa como por una menor sensibilidad a la supresión de la producción de glucosa endógena mediada por la insulina, está presente solo en mujeres obesas con SOP en comparación con mujeres control de peso corporal comparable (Dunaif, 1999). Este efecto nocivo sinérgico de la obesidad y el SOP en la producción de glucosa endógena puede ser un factor importante en la patogenia de la intolerancia a la glucosa (Dunaif, 1999). En resumen, el SOP se asocia con defectos en la sensibilidad y la secreción de insulina que se exacerban aún más con la obesidad.

Teniendo en cuenta los defectos de base en la sensibilidad y secreción de insulina en el SOP y el impacto nocivo de la obesidad en estas medidas, se espera que las mujeres con esta afección tengan una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa (IG, definida por un nivel de glucosa 2 horas después de la sobrecarga 140– 200 mg/dl) y DM tipo 2 (Sam, 2007).

En un estudio, la prevalencia general de alteraciones de la glucosa en mujeres con SOP fue del 45 % (35 % con IG y 10 % con DM tipo 2). Las mujeres con SOP y DM tipo 2 eran significativamente más obesas que las pacientes controles sin SOP. Además el seguimiento posterior de las pacientes mostró una tasa acelerada de conversión de IG a DM tipo 2 que dependía en gran medida del IMC (Ehrmann et al., 1999).

En resumen, el SOP se asocia con altas tasas de IG como resultado de defectos en la acción de la insulina y la función de las células β . La obesidad exagera sustancialmente

estos defectos, mostrando las mujeres obesas en edad reproductiva con SOP tasas muy altas de IG (Sam, 2007).

- Perfil lipídico

Como ya hemos mencionado, el SOP está asociado a varias alteraciones metabólicas, entre las que encontramos la resistencia a la insulina, la DM tipo 2, dislipidemias y síndrome metabólico (De Mendonça-Louzeiro et al., 2013; Gambineri et al., 2009).

Las alteraciones dislipidémicas aterogénicas más frecuentes en pacientes con SOP son la hipertrigliceridemia, el aumento de los niveles de colesterol LDL y la disminución de los niveles de colesterol HDL (Castelo-Branco & Peralta, 2005). En los adipocitos, la resistencia a la insulina conduce a un mayor desvío de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo al hígado. Estos AGL inducen la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que da como resultado un aumento de los triglicéridos y la apolipoproteína B y una disminución de las HDL. Estas alteraciones en los parámetros lipídicos conducen a una dislipidemia aterogénica (Pekhlivanov et al., 2018).

La prevalencia del síndrome metabólico llega al 33 % en mujeres con SOP, una tasa de dos a tres veces mayor que la de las mujeres sanas de la misma edad (Moran et al., 2010; Talbott et al., 2004) y se asocia con consecuencias a largo plazo, como enfermedades cardiovasculares (ECV), DM tipo II, cánceres, SAOS y problemas psicológicos (Pekhlivanov et al., 2018).

Un metaanálisis demostró que en mujeres con SOP, el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular se duplica. A pesar de ajustar por el IMC, hubo un aumento del 55 % en el riesgo (de Groot et al., 2011). Personas con síndrome metabólico tienen de 3 a 6 veces más probabilidades de desarrollar cardiopatía coronaria, con un aumento del 12 % en la mortalidad (Cameron et al., 2007; Isomaa et al., 2001). Se requieren estudios prospectivos a gran escala que evalúen los resultados a largo plazo para evaluar la magnitud del impacto del síndrome metabólico en pacientes con SOP en los eventos cardiovasculares (Pekhlivanov et al., 2018).

4.2. Antropometría

Los estudios antropométricos permiten la estimación de la composición corporal, el estudio de la morfología, las dimensiones y la proporcionalidad en relación con el rendimiento deportivo, la nutrición y el crecimiento. Todos estos aspectos se conocen y están desarrollados por el área de la Cineantropometría.

Así, la antropometría según la *International Society of the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK), cuantifica los tres componentes principales de la estructura corporal: la masa adiposa o grasa, la masa magra y la masa ósea. Las mediciones de los pliegues cutáneos han mostrado una alta correlación con el porcentaje de grasa corporal obtenido mediante otras técnicas (densitometría, DEXA y métodos dilucionales). El perfil de pliegues cutáneos representa, por tanto, la distribución de la grasa subcutánea en las diferentes zonas del cuerpo y su sumatorio una estimación de la cantidad total de grasa subcutánea, siendo un método de análisis de composición corporal de indudable valor dada su sencillez metodológica, reducido coste y carácter no invasivo.

El estado nutricional materno, antes y durante la gestación, es un determinante fundamental para el crecimiento fetal y el peso del recién nacido, como indican diversos estudios (Abrams et al., 2000; Goldstein et al., 2017, 2018). En estos estudios se ha establecido su relación con el riesgo para el desarrollo de bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad. A pesar del consenso internacional, la importancia de la nutrición y composición corporal durante el embarazo, no se ha traducido en la creación de herramientas ampliamente aceptadas que permitan evaluar el estado nutricional de forma sencilla, eficiente y reproducible durante la gestación.

4.2.1. Composición corporal (CC), métodos y estimación

El estudio de la composición corporal (CC) es definido como aquella rama de la biología humana que se ocupa de la cuantificación de los componentes corporales, las relaciones cuantitativas entre ellos y los cambios cuantitativos en los mismos relacionados con factores influyentes (Wang et al., 1992).

Existen diferentes métodos para determinar la CC (Moreira et al., 2015):

- Métodos directos: basados en disección de cadáveres.

- Métodos indirectos. Estos métodos son validados a partir del método de la densitometría y posibilitan estimar los tejidos corporales. Incluyen la medición de la CC mediante tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), absorciometría dual de rayos X (DEXA) y la pletismografía. A pesar de tener alta fiabilidad, los métodos indirectos son poco accesibles, limitados y con alto coste financiero.
- Métodos doblemente indirectos. Son técnicas para medir la composición corporal *in vivo* y en general, fueron validados a partir de los métodos indirectos y por eso, presentan un margen de error más grande cuando son comparados con ellos. Sin embargo, debido a su sencillez, seguridad, facilidad de interpretación, accesibilidad y bajo coste, los métodos doblemente indirectos, como la antropometría y la bioimpedancia eléctrica (BIO) ganan importancia cada día.

Para llevar a cabo un adecuado análisis de la composición corporal será necesario delimitar la composición del cuerpo humano en función de sus diferentes componentes, fraccionamiento del que resultarán distintos modelos de composición corporal o modelos compartimentales (González-Jiménez, 2013). El modelo utilizado tradicionalmente es el que corresponde a un modelo bicompartimental, en el que el organismo humano está compuesto por masa grasa (MG) y un tejido residual, el cual es denominado masa libre de grasa (MLG). No obstante, la composición del compartimiento masa libre de grasa es compleja, y ha dado lugar a la aparición de otro tipo de modelos llamados multicompartimentales. Mientras más componentes se incluyan en un modelo, mayor será la probabilidad de error.

El modelo de cuatro componentes es el recomendado a utilizar en el ámbito de la salud y el deporte, formado por masa grasa (tejido adiposo subcutáneo, que corresponde con pliegues cutáneos de las extremidades y tronco), tejido muscular, tejido óseo y tejido residual (formado por los órganos vitales y vísceras) (Martínez & Urdampilleta, 2012).

El uso de la antropometría, a través de la medición de pliegues cutáneos, perímetros corporales, diámetros y longitudes, permite a través de ecuaciones de regresión estimar la CC del individuo. Aun así, es importante conocer que, en la práctica, el utilizar ecuaciones obtenidas en poblaciones diferentes de las cuales fueron desarrolladas las fórmulas, introduce errores en la estimación que es importante tener en cuenta.

4.2.2. Antecedentes históricos de la antropometría

A nivel internacional se han desarrollado diferentes proyectos de estandarización en la realización de medidas antropométricas. En primer lugar, el realizado por el *International Biology Programme* (IBP), grupo de trabajo dentro de la *International Union of Biological Sciences* (IUBS). Este grupo publicó en 1969 el libro “*Human Biology: A guide to Field Methods*” realizado por Weiner y Lourie en el que se describe la técnica de medición de un total de 56 variables antropométricas. Más recientemente, otro proyecto de estandarización fue realizado en 1993 por el *Laboratory Standards Assistance Scheme* (LSAS) de la Comisión de Deportes Australiana (ASC) junto con miembros de la *International Society of the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK). Finalmente, la ISAK, basada en documentos previos y con el consenso de la ASC y diferentes sociedades españolas propuso en su documento de consenso de 2001 un protocolo estandarizado de medición antropométrica (ISAK, 2001), que a día de hoy continúa vigente.

A nivel nacional, el Grupo Español de Cineantropometría (GREC), perteneciente a la Federación Española de Medicina del Deporte (FEMEDE), ha seguido las recomendaciones establecidas por la ISAK para la medición antropométrica y con el objetivo principal de tener un documento con referencias claras y adecuadas en cuanto a las ecuaciones utilizables para cada población, confeccionó un documento de consenso (FEMEDE, 2009). Este documento supone el primer acuerdo alcanzado en relación a la valoración antropométrica y la estimación de la composición corporal mediante métodos antropométricos y de bioimpedancia eléctrica en diferentes grupos de población, así como la estimación de los tres componentes del somatotipo, teniendo en cuenta las ecuaciones obtenidas con métodos multicompartimentales con un adecuado proceso de validación.

Para la medición antropométrica de las diferentes variables que la conforman (puntos anatómicos, pliegues cutáneos, perímetros corporales, diámetros, longitudes, alturas, peso, talla), se debe seguir un perfil y metodología estandarizada, las cuales permiten realizar comparaciones con otras poblaciones de estudio similares (a nivel local, nacional e internacional). Actualmente el principal protocolo de medición antropométrico vigente se basa en las recomendaciones de la ISAK (2001). Este establece dos perfiles de estudio antropométrico, restringido y completo, explicando de forma estandarizada la adecuada medición de cada una de las variables, para así convertirse en un método de medición reproducible y fiable (Tabla 3).

Variables	Restringido (20 variables)	Completo (39 variables)
Medidas básicas	Peso, talla o estatura, talla sentada y envergadura	
Pliegues Cutáneos	Tricipital, subescapular, bicipital, ileocrestal o supracrestal, supraespinal o suprailíaco, abdominal, muslo anterior y pierna medial	
Perímetros corporales	Brazo relajado, brazo flexionado y contraído, cintura, cadera y pierna.	Cabeza, cuello, antebrazo, muñeca, tórax (mesoesternal), muslo 1cm, muslo medial, pierna y tobillo
Diámetros	Humero, fémur y biepicondíleo de muñeca	Biacromial, biileocrestal, transverso del tórax, anteroposterior del tórax
Longitudes/alturas		Acromion-radial, radial-estiloideo, medioestiloideo-dactíleon, altura ileoespinal, altura trocantérica, trocánter-tibial lateral, altura tibial lateral, tibial lateral-maléolo medial tibial, longitud del pie y talla sentado

Tabla 3. Perfiles de estudios antropométrico. Fuente: (Martínez & Urdampilleta, 2012) (adaptado de ISAK, 2001)

La mujer embarazada es un caso especial, cuya valoración antropométrica permitirá una mejor identificación de los riesgos adversos asociados a la gestación. Sin embargo, la estandarización y validación de la antropometría en esta población está lejos de ser un hecho.

Diferentes métodos basados en indicadores antropométricos del estado nutricional materno se han propuesto como patrones de referencia para realizar la valoración clínica y epidemiológica de la mujer embarazada (Fescina, 1983; Gueri et al., 1982; IOM, 1990; Mardones & Rosso, 2005; Rosso, 1985; Shah et al., 1995). No obstante, cuando se usan referencias extranjeras deben tenerse en cuenta las diferencias genéticas y ambientales existentes entre áreas de desigual desarrollo económico para evitar una sobrevaloración o infraestimación de los problemas nutricionales. Para corregir tales sesgos es necesario desarrollar herramientas de evaluación conforme al contexto físico y sociocultural de la población de interés.

4.2.3. Parámetros de valoración antropométrica en la mujer embarazada

El Instituto de Medicina, una organización sin ánimo de lucro perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (IOM), en su informe de 1990 (IOM,

1990) dio una serie de recomendaciones sobre la atención a la mujer gestante. Estas recomendaciones se revisaron en 2009 y siguen considerándose apropiadas y vigentes (Kathleen et al., 2009), siendo la referencia actual en países desarrollados. Principalmente estas guías recomiendan la medición de peso y altura para realizar el índice de masa corporal (IMC) pregestacional y, en función de esa medida, establecer unos objetivos de aumento de peso a lo largo de la gestación. Además, queda en estas guías reflejada la importancia fundamental de supervisar la evolución del embarazo mediante diferentes herramientas para identificar cualquier patrón anormal de ganancia de peso que pueda indicar la necesidad de intervenir e implementar medidas.

- IMC pregestacional

El IMC es la relación entre el peso (kg) y la talla (m^2). Presenta una buena relación con la grasa corporal total, pues asume que, a una altura constante, los cambios producidos en la fórmula son debidos a la variación de la masa corporal. Es una medida que posee ventajas frente a otros indicadores, pues no necesita poblaciones de referencia para su cálculo, lo que facilita su comparación entre países. Pero también tiene limitaciones, ya que no tiene en cuenta la composición corporal, es decir, no distingue si el peso es a causa de una acumulación de grasa corporal o bien de masa muscular.

El IMC pregestacional está directamente relacionado con la salud materna y fetal, independientemente de la ganancia de peso. Por ello, la reducción de peso es la acción más importante a realizar en las mujeres con sobrepeso u obesidad que planifican un embarazo. Las pacientes con obesidad antes del embarazo tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional (DG), preeclampsia, macrosomía, muerte fetal, así como complicaciones en el parto y puerperio. Además, existe una gran evidencia en cuanto a la asociación de obesidad materna con el riesgo para los hijos/as de padecer complicaciones metabólicas a lo largo de su vida incluyendo DM, enfermedad coronaria y obesidad, como si se tratara de una “programación in útero” de las enfermedades de la vida adulta (Davies et al., 2010; Lee & Koren, 2010; Whiteman et al., 2011).

- Ganancia de peso gestacional (GWG)

Es un parámetro que hace referencia al aumento de peso (Kg) desde el inicio del embarazo hasta el final del mismo. La GWG se compone de componentes maternos (incluyendo masa grasa, masa libre de grasa y agua corporal total), componentes de la placenta (incluyendo el peso de la placenta, crecimiento, desarrollo y composición placentarios) y componentes fetales (líquido amniótico y crecimiento fetal, tanto masa grasa como masa libre de grasa). La cantidad total de peso ganado en embarazos a término normal difiere de una mujer a otra. Sin embargo, se pueden hacer algunas generalizaciones sobre los patrones de GWG y el impacto en el resultado del embarazo, lo que permite crear patrones de normalidad (Slack et al., 2018).

Actualmente no existe consenso sobre la curva de ganancia de peso gestacional más adecuada a utilizar, siendo la curva del IOM (IOM, 1990) la más utilizada en países desarrollados, mientras que las curvas de Rosso-Mardones (Mardones & Rosso, 2005) y de Atalah (Atalah et al., 1997) son las más frecuentemente utilizadas en América Latina.

El IOM definió los puntos de corte de IMC pregestacional con el criterio actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mujeres no embarazadas adultas (IOM, 1990; Kathleen et al., 2009). La clasificación de la OMS se basa en las asociaciones entre IMC y mortalidad o esperanza de vida en adultos hombres y mujeres: el riesgo menor de mortalidad actual está asociado a un IMC entre 18 y 25. Los puntos de corte mencionados definidos fueron los siguientes (World Health, 1995):

- Bajo peso: $IMC < 18,5$
- Normopeso: $IMC 18,5 - 24,9$
- Sobrepeso: $IMC 25 - 29$
- Obesidad: $IMC \geq 30$

Este patrón estableció objetivos de ganancia de peso para el embarazo en valores absolutos, sin referencia a la talla materna. Estas recomendaciones son diferentes para las mujeres que inician el embarazo según cuatro categorías de estado nutricional (Tabla 4).

Existe consenso en este momento de que las guías del IOM de EE.UU. son las más adecuadas para ser aplicadas en mujeres de estatura alta de países desarrollados (Gluckman, Hanson, Seng, 2014; Hanson et al., 2015). Sin embargo, esta consideración parece ser especialmente adecuada para aquellas mujeres incluidas dentro de un rango

normal de peso, mientras que se ha planteado que para las mujeres obesas y con sobrepeso las guías de ganancia de peso del IOM son más limitadas (Gluckman, Hanson, Seng, 2014).

IMC pregestacional	Ganancia de peso total	Ganancia de peso por semana durante el 2º y 3º trimestre
<18.5 kg/ m² Bajo peso	12.5-18 kg	0.44-0.58 kg
18.5-24.9 kg/ m² Normopeso	11.5-16 kg	0.35-0.50 kg
25.0-29.9 kg/ m² Sobrepeso	7-11.5 kg	0.23-0.33 kg
≥ 30 kg/ m² Obesidad	5-9 kg	0.17-0.27 kg

Tabla 4. Recomendaciones del IOM en cuanto a la ganancia de peso durante la gestación. Fuente (Kathleen et al., 2009)

- Pliegues cutáneos

Múltiples investigaciones han demostrado que tanto el IMC como la GWG son medidas antropométricas útiles pero incompletas. Ambas han sido propuestas como métodos de detección para identificar embarazos con progresión anormal que podrían estar en riesgo de resultados perinatales adversos. Sin embargo, brindan información muy limitada sobre los cambios de composición corporal durante el embarazo (IOM, 1990).

Por ello, es importante buscar nuevas variables antropométricas que puedan evaluar los cambios en la composición corporal durante el embarazo. El perfil de pliegues cutáneos (*skinfold thickness*, SFT) representa la distribución de la grasa subcutánea en las diferentes zonas del cuerpo y su sumatorio una estimación de la cantidad total de grasa subcutánea. Su medición se basa en la medida del espesor de tejido subcutáneo adiposo en lugares bien definidos y protocolizados.

De esta forma, la medición de SFT ha demostrado una alta correlación con el porcentaje de grasa corporal obtenido a través de otras técnicas (densitometría, DEXA o métodos dilucionales) (Verovská et al., 2009). Los calibradores se utilizan para medir el espesor de la piel y la masa grasa en varios puntos del cuerpo.

Siguiendo los protocolos de la ISAK, organización de profesionales e investigadores vinculados con el deporte, la salud, la nutrición y la antropología, existen unos estándares internacionales de mediciones antropométricas y un esquema internacional de acreditación, que capacita profesionales para realizar unas medidas de forma estandarizada y protocolizada (Stewart et al., 2011). Existen principalmente 8 pliegues individuales susceptibles de estudio (tríceps, subescapular, bíceps, supraespinal, cresta iliaca, abdominal, medio muslo y pantorrilla), considerándose los siguientes sumatorios para los cálculos del contenido de grasa: el sumatorio de los ocho pliegues cutáneos (Σ SFT8), pliegues apendiculares (Σ Appendicular SFT), pliegues miembros superiores (Σ Arm SFT), pliegues del tronco (Σ Trunk SFT) y pliegues de las extremidades inferiores (Σ Leg SFT) (Arroyo et al., 1978; Sidebottom et al., 2001; Subhan et al., 2019).

Los pliegues cutáneos se han relacionado con la ganancia de peso gestacional, debido a que son una medida indirecta de la reserva de masa grasa de la gestante (Martín, 2001). Se ha observado que los pliegues cutáneos aumentan durante el embarazo, siendo un método útil para describir los cambios normales en la grasa corporal a lo largo de la gestación, para identificar a las mujeres con cambios inusualmente pequeños o grandes en la grasa corporal durante el embarazo y para estimar el contenido de grasa corporal inicial (IOM, 1990), aunque no existen puntos de corte universales válidos para poder clasificar a las gestantes.

Además, el uso de SFT para evaluar la CC es un método rápido, sencillo y relativamente económico en todos los países, incluso en países de bajos y medianos ingresos. Por esa razón, se considera el *gold standar* entre las medidas antropométricas (Martín, 2001).

- Fórmulas antropométricas y porcentaje composición corporal

Existen diferentes fórmulas antropométricas que, al combinar los pliegues cutáneos con el peso corporal, permiten calcular indirectamente la grasa corporal total y la masa magra corporal. Se han utilizado en diferentes estudios para predecir el peso al nacer, y se ha comprobado que existe una relación entre el aumento de grasa corporal con el aumento del peso del recién nacido (Butte et al., 2003; Sanin-Aguirre et al., 2004).

La cuantificación del volumen graso corporal mediante la determinación de los pliegues cutáneos constituye un método de análisis de composición corporal sencillo, económico

y no invasivo, siendo estas las razones por las que se utiliza habitualmente en clínica y epidemiología en el entorno deportivo principalmente (Alvero-Cruz et al., 2009). Se trata de un proceso de gran utilidad para conocer la composición corporal de un sujeto.

Existen más de cien ecuaciones que permiten obtener el porcentaje de grasa corporal (% GC) y masa magra a partir de variables antropométricas, la mayoría de ellas desarrolladas por regresión múltiple (Norton et al., 1996). Esto dificulta la comparabilidad, ya que la principal dificultad reside en encontrar la ecuación obtenida de una muestra lo más homogénea posible a los deportistas analizados.

Las ecuaciones antropométricas de predicción se presentan en la Tabla 5 y se pueden usar para predecir la densidad corporal. En general, estas ecuaciones estiman la composición del cuerpo con un buen grado de exactitud (3,0-3,6%), prediciendo la grasa corporal teniendo en cuenta variables como el sexo, la edad, así como la raza

Grupo	Sexo	Edad	Σ pliegues	Ecuación	Autor
Negros o hispánicos	M	18-55	Σ 7P	$Dc (g/cc) = 1.0970 - 0.00046971(\Sigma 7P) + 0.00000056(\Sigma 7P)^2 - 0.00012828(EDAD)$	Jackson & Pollock
Negros o atletas	H	18-61	Σ 7P	$Dc (g/cc) = 1.1120 - 0.00043499(\Sigma 7P) + 0.00000055(\Sigma 7P)^2 - 0.0002882(EDAD)$	Jackson & Pollock
Atletas	M	18-29	Σ 4P	$Dc (g/cc) = 1.096095 - 0.0006952 (\Sigma 4P) - 0.0000011 (\Sigma 4P)^2 - 0.0000714(EDAD)$	Jackson & Pollock
Blancas o anoréxicas	M	18-55	Σ 3P	$Dc (g/cc) = 1.0994921 - 0.0009929 (\Sigma 3P) + 0.0000023 (\Sigma 3P)^2 - 0.0001392(EDAD)$	Jackson & Pollock
Blancos	H	18-61	Σ 3P	$Dc (g/cc) = 1.109380 - 0.0008267(\Sigma 3P) + 0.0000016(\Sigma 3P)^2 - 0.0002574(EDAD)$	Jackson & Pollock
Chicos	H	6-17	Σ 3P*	$\%BF = 0.735 (\Sigma 3P^*) + 1.0$	Slaughter
Chicas	M	6-17	Σ 2P	$\%BF = 0.610 (\Sigma 2P) + 5.1$	Slaughter
Atletas	M	15-39	Σ 4P Σ 6P	$Dc = 1.09736 - .00068(SUM4^{**})$ $Dc = 1.10326 - .00031(AGE) - 0.00036(SUM6^{**})$	Whiters
Atletas	F	11-41	Σ 4P Σ 6P	$Dc = 1.17484 - 0.07229(\log_{10} SUM4)$ $Dc = 1.07878 - .00035(SUM6) + 0.00032(AGE)$	Whiters

Σ 7P: pectoral+abdominal+muslo+tríceps+subescapular+suprailíaco+axilar; Σ 4P: abdominal+muslo+tríceps+subescapular+ suprailíaco+axilar; Σ 3P: muslo+tríceps+subescapular; Σ 3P*: pectoral+ abdominal+muslo; Σ 2P: tríceps+gemelar; Dc: densidad corporal. A partir de este valor, convertirlo a %GC con la fórmula de Siri o similares; Whiters, 1987; **sum4p: tri+sub+supraespinal+gem; **sum 6pl: sum 4+abd+muslo

Tabla 5. Ecuaciones para la estimación de CC mediante medición de pliegues cutáneos. Fuente: (Alvero Cruz et al., 2005)

La exactitud predictiva de estos métodos de campo y sus ecuaciones de predicción son aceptables, pero limitadas a las diferencias por sexo, etnia, edad y otros factores, por la ausencia de un único método de referencia (Alvero Cruz et al., 2005). Además, este tipo de fórmulas, al no estar validadas en población gestante, no son aptas para su uso en

población embarazada, quedando limitado su uso en poblaciones cuya previa validación haya sido realizada.

4.2.4. Limitaciones de la antropometría durante el embarazo

La medición de pliegues como técnica antropométrica tiene una serie de limitaciones inherentes a la técnica en sí, que como veremos muchas de ellas se pueden ver acentuadas por el estado de gestación.

En primer lugar, las medidas de SFT están influenciadas por la compresibilidad del tejido subcutáneo, así como de la capa de tejido adiposo, que pueden verse afectadas por el sitio, el sexo, la edad, los cambios de peso recientes e incluso el embarazo. Existe alguna evidencia de que la compresibilidad de los pliegues cutáneos aumenta gradualmente en el segundo y tercer trimestre (Widen & Gallagher, 2014) y que la medición de SFT durante el embarazo por calibradores pueden sobreestimar la presencia de grasa subcutánea en comparación con otros procedimientos, como la resonancia magnética o la ecografía (Sohlström & Forsum, 1995; Stevens-Simon et al., 2001).

En segundo lugar, el edema que a menudo ocurre durante el embarazo también puede afectar a la capacidad de obtener medidas precisas, especialmente en la región de las piernas (Widen & Gallagher, 2014)]. Otra de las limitaciones se encuentra en la dificultad en la realización de las mediciones antropométricas, ya que existe un alto nivel de subjetividad en su medición y, en consecuencia, se requiere una amplia formación para garantizar un alto nivel de confiabilidad entre mujeres embarazadas. Finalmente, independientemente del método, el propio embarazo presenta algunas particularidades que pueden afectar a la reproducibilidad de las mediciones. Por ejemplo, el aumento de grosor de SFT durante el embarazo es a menudo mayor en gestantes de bajo peso en comparación con aquellas con sobrepeso, mayor en las primíparas frente a las multíparas, siendo también diferente el aumento del grosor según el pliegue a lo largo de la gestación (Most et al., 2018). Además, por la evolución de la gestación, a lo largo del embarazo hay pliegues cutáneos técnicamente difíciles de medir, como los SFT de la región del tronco (Sohlström & Forsum, 1997).

A pesar de estas limitaciones, cuando se conserva la precisión, la evaluación repetida de SFT durante el embarazo puede ser útil y eficiente tanto en la investigación como en entornos clínicos, incluso en países de bajos y medianos ingresos (Most et al., 2018).

4.2.5. Indicadores antropométricos maternos y sus relaciones clínicas perinatales

Un mayor IMC materno pregestacional, así como una ganancia de peso en exceso durante el embarazo se han asociado a una mayor riesgo de parto pretérmino (Cnattingius et al., 2013), abortos y muerte perinatal (Syngelaki et al., 2011), mayor tasa de cesáreas (Bogaerts et al., 2017; Syngelaki et al., 2011), enfermedad hipertensiva del embarazo (Bicocca et al., 2020), mayor tamaño para la edad gestacional y peso al nacer (Gaudet et al., 2014) y diabetes gestacional (Chu et al., 2007).

Además, la mitad de mujeres con una ganancia de peso excesiva durante la gestación no recupera el peso que tenía antes del embarazo tras el parto, lo que se traduce en un doble de riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo y el parto en el próximo embarazo (Bogaerts et al., 2013). A su vez, este aumento de peso ganado durante el embarazo se traduce en mayor riesgo de obesidad y por tanto de enfermedades cardiovasculares en el futuro (Endres et al., 2015; Kirkegaard et al., 2014; Liu et al., 2014; Rooney et al., 2005).

4.3. Déficit de vitamina D

4.3.1. Definición y epidemiología

La vitamina D es una sustancia esencial para el metabolismo del calcio y la mineralización del hueso. Su fórmula química está formada por cuatro anillos de átomos de carbono y tiene muchas similitudes con el colesterol y la estructura básica de los esteroides. Se clasifica como secoesteroide por tener uno de los anillos abierto. El organismo humano puede obtenerla por dos vías: síntesis en la piel por la acción de los rayos ultravioleta de la luz solar sobre el 7-dehidrocolesterol o por vía digestiva a través de la ingesta de alimentos que la contienen como la leche enriquecida o los pescados grasos. En condiciones normales, el 90% procede de la síntesis en la piel y solo el 10% de los alimentos (Valero & Hawkins, 2007). Este es un dato muy importante de cara a la

planificación de medidas costo-efectivas para la prevención y manejo de su déficit en la población.

Además, la vitamina D es considerada una prohormona, ya que sus receptores (VDR) están presentes en muchas células y tejidos en todo el cuerpo. Por ello, muchos estudios apoyan el papel de la vitamina D en varias funciones fisiológicas más allá del hueso y salud muscular (Joergensen et al., 2014), influyendo en un número importante de procesos fisiológicos, especialmente en relación con el sistema inmune. Su deficiencia se ha asociado a ciertas enfermedades crónicas, como algunos tipos de cáncer (Ma et al., 2011), depresión, deterioro cognitivo (Llewellyn et al., 2009), infecciones y enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, así como enfermedades relacionadas con la salud cardiovascular (Holick, 2004).

El déficit de vitamina D es un problema de salud creciente en todo el mundo, tanto en adultos como en niños (Weinert & Silveiro, 2015). Se define insuficiencia de vitamina D cuando los niveles de 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD) en sangre oscilan entre 20 y 30 ng/ml y déficit cuando son menores a 20 ng/ml (Rosen, 2011). La hipovitaminosis D es un problema endémico generalizado, ya que el 66% de las personas de cualquier edad en todo el mundo presentan problemas óseos o dentales por insuficiencia o déficit de VD (Norman et al., 2007). Está claramente establecido que el déficit de vitamina D puede causar raquitismo y osteomalacia con un aumento significativo del riesgo con concentraciones séricas de 25-OHD por debajo de 10-12 ng/ml, niveles que pueden poner en riesgo la salud pública e individual. La suplementación adecuada de vitamina D también puede tener efectos beneficiosos moderados sobre la densidad mineral ósea, fracturas y caídas. Estos efectos parecen ser solo evidentes en poblaciones sensibles a la vitamina D, es decir, en particular en aquellos con concentraciones séricas de 25-OHD en torno a 12 ng/ml y en personas mayores o en riesgo.

En España, el déficit de VD afecta a grupos conocidos de riesgo, como ancianos y personas institucionalizadas, pero también a población que no es reconocida como de riesgo, como las mujeres en edad fértil (González-Solanellas et al., 2008).

Existe debate sobre la estrategia óptima para mejorar los niveles de VD en sangre. Algunos expertos han recomendado incrementar la exposición al sol, ya que es una estrategia costo-efectiva (Glass et al., 2009), aunque esta medida ha sido muy criticada

(Weinstock & Moses, 2009), ya que la radiación ultravioleta es un carcinógeno humano conocido, asociado a la patogenia del cáncer cutáneo. Por esta razón, se recomienda una fotoprotección racional y el mantenimiento de un nivel adecuado de VD a través de su ingesta por vía oral si fuera necesario (Norman et al., 2007).

Además, la vitamina D es una vitamina ampliamente estudiada en el ámbito de la Ginecología y Obstetricia, donde múltiples estudios han demostrado su importancia en todas las etapas de la vida de la mujer: adolescencia (Smith et al., 2018), etapa fértil (Voulgaris et al., 2017), embarazo (De-Regil et al., 2016), lactancia (Pilz et al., 2018) y menopausia (Purdue-Smithe et al., 2017).

4.3.2. Diagnóstico déficit vitamina D

Según las recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM) (Grant et al., 2014) y la Guía de Práctica Clínica Endocrina a nivel internacional de 2011 (Holick et al., 2011), la ingesta diaria recomendada de vitamina D durante el embarazo y la lactancia es de 600 UI, teniendo en cuenta también las demandas fetales, reconociendo necesarias dosis de al menos 1500-2000 UI/día para mantener unos niveles de 25-OHD por encima de 30 ng/ml. Para su medición, la concentración sérica de 25-OHD es considerada como el mejor y más estable biomarcador circulante para conocer el estado de la vitamina D (Brannon & Picciano, 2011). El valor de corte para considerar déficit de vitamina D se establece en 20 ng/ml, mientras que para la insuficiencia de vitamina D oscila entre 20-30 ng/ml (Ross et al., 2011).

4.3.3. Vitamina D y su papel en la vía del parto

Durante el embarazo, la vitamina D juega un papel vital en la embriogénesis, especialmente en el desarrollo esquelético fetal y la homeostasis del calcio (Hollis et al., 2011). De hecho, hallazgos de varios estudios sugieren la relación creciente del déficit de vitamina D en el embarazo y resultados adversos maternos y fetales tales como diabetes gestacional (DG), preeclampsia, feto pequeño para la edad gestacional (PEG) y aumento de prematuridad, entre otros (Palaniswamy et al., 2015).

Un aspecto importante a tener en cuenta de cara al papel que puede jugar la vitamina D durante el embarazo y el parto es que los receptores de la vitamina D están presentes en

las células del músculo liso, incluidos los músculos uterinos y las células del músculo esquelético. Además, se ha demostrado que la vitamina D regula las proteínas contráctiles de las células miométriales uterinas (Loy et al., 2015). El déficit de vitamina D, por tanto, podría disminuir la fuerza de la contractilidad muscular, causando trabajo de parto prolongado y aumentar por tanto la necesidad de cesárea (Tian et al., 2015). El déficit de vitamina D también se ha postulado como una causa de malformación de la pelvis, siendo ésta otra indicación más de cesárea (Gernand et al., 2015).

Existen muchos estudios respecto a la influencia de la vitamina D y resultados fetales. Sin embargo, pocos artículos han analizado la asociación entre los niveles de vitamina D y la finalización del parto. Tal y como se observa en la Tabla 6, los resultados son inconsistentes, pudiendo deberse a la diferencia en la definición de la cesárea en términos de indicación, primaria (por parto estacionado) o secundaria (por otros motivos), de emergencia o electiva (Gernand et al., 2015).

Destaca el estudio de cohortes retrospectivo realizado por Rodríguez et al., (2015) en España en 2.382 parejas de madres e hijos sanos, cuyos resultados concluyen que la vitamina D ($25\text{ OHD} \geq 30\text{ng/ml}$) disminuyó el riesgo de cesárea por parto estacionado ($RR = 0.60$, IC 95% 0.37, 0.97). Otro estudio favorable fue el realizado por Scholl et al (2012) en Estados Unidos en 1.153 embarazadas sanas donde midieron niveles de vitamina D en la semana 13, observando un aumento de hasta dos veces del riesgo de cesárea por parto estacionado en aquellas con niveles bajos de vitamina D ($<12\text{ng/ml}$). Finalmente, el primer estudio favorable fue el de Merewood et al. (2009), que concluyó que las mujeres con concentraciones circulantes de vitamina D $<37.5\text{ ng/ml}$ tenían un riesgo casi cuatro veces mayor de tener una cesárea.

Por el contrario, otros estudios no han encontrado relación significativa. Destaca el realizado en Estados Unidos en 2.798 gestantes por Gernand et al. (2015). Además, cabe destacar que este es el único artículo en la bibliografía en que se relaciona el nivel de vitamina D con el aumento de parto instrumentado, con resultados no significativos. Otro estudio relevante, pero sin hallazgos significativos fue el realizado en 995 gestantes en Reino Unido por Savvidou et al. (2012).

Tipo estudio	País	N	Medida vitamina D	VARIABLES medidas	Resultados estadísticos	Autor	Calidad estadística (GRADE)
Estudio cohortes	Boston	253	Parto	-Tasa cesárea	OR 3.84 (1.71- 8.62)	(Merewood et al., 2009)	Bajo
Estudio cohortes	USA	1153	13 SG	-Tasa cesárea	AOR 1.99 (1.20-3.30)	(Scholl et al., 2012)	Moderado
Estudio cohortes	UK	995	13	-Tasa cesárea	No relación	(Savvidou et al., 2012)	Moderado
Casos-control	India	46 y 46	Parto	Tasa cesárea	OR 2.31 (0.77- 6.92)	(Tian et al., 2015)	Moderado
Estudio cohorte	España	2382	13.5 SG	-DG -Parto pretérmino -Tasa cesárea -Crecimiento fetal -PEG -HC -EG al nacimiento	Resultado cesárea RR = 0.60 (0.37,0. 97) p>0.4	(Rodriguez et al., 2015)	Alto
Estudio cohortes	Singapur	940	26-28 SG	-DG -Tasa cesárea	OR 1.39 (0.95- 2.05)	(Loy et al., 2015)	Moderado
Estudio cohortes	EEUU	2798	<26 SG	-Tasa de cesárea y parto instrumentado	RR 0.78 (0.37-1.64)	(Gernand et al., 2015)	Moderado
Estudio cohortes	Turquía	229	13 SG	-Tasa cesárea	No relación	(Ates et al., 2016)	Bajo
Estudio cohortes	China	1924	12-26 SG	-Tasa cesárea	No relación	(Yuan et al., 2017)	Moderado
Estudio transversal	Irak	100	37-42 SG	-Tasa cesárea	No relación	(Humadi Al-Maini et al., 2019)	Bajo

Tabla 6. Revisión sistemática literatura relación vitamina D y finalización parto mediante cesárea. Fuente: Elaboración propia

Abreviaturas: DGM (diabetes gestacional materna), PEG (pequeño para la edad gestacional), HC (diámetro cefálico), EG (edad gestacional), SG (semanas de gestación).

Estudios con un nivel de evidencia moderado realizados en un número alto de pacientes con resultados tan contradictorios muestra la complejidad del análisis y la necesidad de nuevos estudios en mayor población y con una mejor y más homogénea definición de los criterios de cesárea primaria (por estacionamiento del parto) y aquellas cesáreas por otros motivos, que puedan ayudar a definir el papel de la vitamina D durante el parto.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Abrams, B., Altman, S. L., & Pickett, K. E. (2000). Pregnancy weight gain: Still controversial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5 SUPPL.). <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1233s>
- Akman, L., Sahin, G., Erbas, O., Aktug, H., Akdogan, A., Tavmergen Goker, E. N., M Bolnick, S. J., Kilburn, B. A., Singh, M., Diamond, M. P., Hertz, M., & Armant, D. R. (2013). Effect of Letrozole versus Clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized double-blind multi-center trial. *Fertility and Sterility*, 100(3), S51. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2013.07.1834>
- Alvero Cruz, J. R., Diego, Á. M., Víctor, A., Fernández, J., Romero, J. G., Alvero, J. R., & Edificio, C. (2005). *MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL: TENDENCIAS ACTUALES (III) Antropometrista Nivel III de ISAK CORRESPONDENCIA: El método de los pliegues de grasa. Archivos Medicina del Deporte*. 106:121-8.
- Alvero-Cruz, J., Cabañas Armesilla, Herrero de Lucas, Martínez Riaza, Moreno Pascual, Porta Manzanido, Sillero Quintana, Sirvent Belando, M. (2009). *PROTOCOLO DE VALORACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL PARA EL RECONOCIMIENTO MÉDICO-DEPORTIVO. DOCUMENTO DE CONSENSO DEL GRUPO ESPAÑOL DE CINEANTROPOMETRÍA DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA DEL DEPORTE BODY COMPOSITION ASSESSMENT IN SPORTS MEDICINE. STATEMENT OF SPANISH GROUP OF KINANTHROPOMETRY OF SPANISH FEDERATION OF SPORTS MEDICINE. Archivos Medicina del Deporte*. Volumen XXVI. Número 131. Págs.166-179
- Arroyo, García, D., Llerena, C., & Quiroz, S. E. (1978). Subcutaneous fat accumulation during pregnancy in a malnourished population. *British Journal of Nutrition*, 40(3), 485–489. <https://doi.org/10.1079/bjn19780150>
- Atalah, E., Castillo, C., Castro, R., & Aldea, A. (1997). [Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women]. *Revista medica de Chile*, 125(12), 1429–1436.

- Ates, S., Sevket, O., Ozcan, P., Ozkal, F., Kaya, M. O., & Dane, B. (2016). Vitamin D status in the first-trimester: Effects of vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *African Health Sciences*, *16*(1), 36–43. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.5>
- Aversa, A., La Vignera, S., Rago, R., Gambineri, A., Nappi, R. E., Calogero, A. E., & Ferlin, A. (2020). Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: Expert consensus resolutions. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 516. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.00516/BIBTEX>
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2006). Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(11), 4237–4245. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0178>
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, *91*(2), 456–488. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2008.06.035>
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(6), 2745–2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
- Balen, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatraisak, K., Manning, P. J., West, C., & Jacobs, H. S. (1995). Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *10*(8), 2107–2111. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A136243>
- Barry, J. A., Kuczmierczyk, A. R., & Hardiman, P. J. (2011). Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, *26*(9), 2442–2451. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DER197>
- Bednarska, S., & Siejka, A. (2017). The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official*

Organ Wroclaw Medical University, 26(2), 359–367.
<https://doi.org/10.17219/ACEM/59380>

Bicocca, M. J., Mendez-Figueroa, H., Chauhan, S. P., & Sibai, B. M. (2020). Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 136(1), 118–127.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003901>

Bogaerts, A., Ameye, L., Bijlholt, M., Amuli, K., Heynickx, D., & Devlieger, R. (2017). INTER-ACT: Prevention of pregnancy complications through an e-health driven interpregnancy lifestyle intervention - Study protocol of a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1).
<https://doi.org/10.1186/s12884-017-1336-2>

Bogaerts, A., Van den Bergh, B. R. H., Ameye, L., Witters, I., Martens, E., Timmerman, D., & Devlieger, R. (2013). Interpregnancy weight change and risk for adverse perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 122(5), 999–1009.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a7f63e>

Brannon, P. M., & Picciano, M. F. (2011). Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annual Review of Nutrition*, 31, 89–115.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NUTR.012809.104807>

Butte, N. F., Ellis, K. J., Wong, W. W., Hopkinson, J. M., & O'Brian Smith, E. (2003). Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(5), 1423–1432.
[https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00596-9](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00596-9)

Cameron, A. J., Magliano, D. J., Zimmet, P. Z., Welborn, T., & Shaw, J. E. (2007). The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(3), 471–478.
<https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2007.02.002>

Castelo-Branco, C., & Peralta, S. (2005). Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clinica e Investigacion En Ginecologia y Obstetricia*, 32(6), 244–256.
[https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(05\)73503-6](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(05)73503-6)

Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., & Dietz, P. M. (2007). *Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus*.

<https://doi.org/10.2337/dc06-2559a>

- Cnattingius, S., Villamor, E., Johansson, S., Edstedt Bonamy, A. K., Persson, M., Wikström, A. K., & Granath, F. (2013). Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*, *309*(22), 2362–2370. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.6295>
- Cobin, R. H., Futterweit, W., Nestler, J. E., Reaven, G. M., Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Redmond, G. P., & Thatcher, S. S. (2005). American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *11*(2), 1–10. <https://doi.org/10.4158/EP.11.2.125>
- Davies, G. A. L., Maxwell, C., McLeod, L., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Delisle, M. F., Farine, D., Hudon, L., Menticoglou, S., Mundle, W., Murphy-Kaulbeck, L., Ouellet, A., Pressey, T., Roggensack, A., Leduc, D., Ballerman, C., Biringer, A., Duperron, L., ... Wilson, K. (2010). SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy. No. 239, February 2010. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *110*(2), 167–173. <https://doi.org/10.1016/J.IJGO.2010.03.008>
- Davies, M. J., March, W. A., Willson, K. J., Giles, L. C., & Moore, V. M. (2012). Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood. *Human Reproduction*, *27*(5), 1475–1480. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DES027>
- De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3>
- De Groot, P. C. M., Dekkers, O. M., Romijn, J. A., Dieben, S. W. M., & Helmerhorst, F. M. (2011). PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, *17*(4), 495–500. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMR001>
- De Mendonça-Louzeiro, M. R. M. F., Annichino-Bizzacchi, J. M., Magna, L. A., Quaino, S. K. P., & Benetti-Pinto, C. L. (2013). Faster thrombin generation in women with

- polycystic ovary syndrome compared with healthy controls matched for age and body mass index. *Fertility and Sterility*, 99(6), 1786–1790. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2013.01.105>
- Del Tirado, F. J. C., Ortega, A. J. M., & Del Tirado, R. A. C. (2014). Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. *Archivos de Medicina*, 10(2), 1–14. <https://doi.org/10.3823/1216>
- Dunaif, A. (1999). Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28(2), 341–359. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70073-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70073-6)
- Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Rosenfield, R. L., Cavaghan, M. K., & Imperial, J. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 22(1), 141–146.
- Endres, L. K., Straub, H., McKinney, C., Plunkett, B., Minkovitz, C. S., Schetter, C. D., Ramey, S., Wang, C., Hobel, C., Raju, T., & Shalowitz, M. U. (2015). Postpartum weight retention risk factors and relationship to obesity at 1 year. *Obstetrics and Gynecology*, 125(1), 144–152. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000565>
- Escobar-Morreale, H. F. (2006). Etiología del síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinología y Nutrición*, 53(SUPPL. 1), 7–14. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(06\)71165-2](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(06)71165-2)
- Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, Legro, Dewailly, Franks, Balen, Bouchard, Dahlgren, Devoto, Diamanti, Dunaif, Filicori, Homburg, Ibanez, Laven, Magoffin, ... Lobo. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19(1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEH098>
- Fescina', R. H. (1983). AUMENTO DE PESO DURANTE EL EMBARAZO. METODO PARA SU CALCULO CUANDO SE DESCONOCE EL PESO HABITUAL. In *Bol Of Sanit Panam* (Vol. 95).
- Filippou, P., & Homburg, R. (2017). Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Human Reproduction Update*, 23(4), 421–432. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMX013>

- Gambineri, A., Repaci, A., Patton, L., Grassi, I., Pocognoli, P., Cognigni, G. E., Pasqui, F., Pagotto, U., & Pasquali, R. (2009). Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, *19*(11), 797–804. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2009.01.007>
- Garcia FE. ; Saucedo;, Israel, O. M. ;, & I, C.-R. (n.d.). Síndrome de ovario poliquístico y calidad de vida. *Rev Iberoam Fert Rep Hum/ Vol. 38 N° 3 Julio-Agosto-Septiembre 2021*.
- Gaudet, L., Ferraro, Z. M., Wen, S. W., & Walker, M. (2014). Maternal Obesity and Occurrence of Fetal Macrosomia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/640291>
- Gernand, A. D., Klebanoff, M. A., Simhan, H. N., & Bodnar, L. M. (2015). Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *Journal of Perinatology*, *35*(1), 23–28. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.139>
- Glass, D., Lens, M., Swaminathan, R., Spector, T. D., & Bataille, V. (2009). Pigmentation and Vitamin D Metabolism in Caucasians: Low Vitamin D Serum Levels in Fair Skin Types in the UK. *PLoS ONE*, *4*(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0006477>
- Gluckman P, Hanson M, Seng CY, et al. (2014). Pre-conception maternal body composition and gestational weight gain. *In: Nutrition and Lifestyle for Pregnancy and Breastfeeding. Gluckman P, Hanson M, Seng CY, Eds. Oxford: Oxford University Press; 2014: 216-220.*
- Goldstein, R. F., Abell, S. K., Ranasinha, S., Misso, M., Boyle, J. A., Black, M. H., Li, N., Hu, G., Corrado, F., Rode, L., Kim, Y. J., Haugen, M., Song, W. O., Kim, M. H., Bogaerts, A., Devlieger, R., Chung, J. H., & Teede, H. J. (2017). Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *317*(21), 2207–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3635>
- Goldstein, R. F., Abell, S. K., Ranasinha, S., Misso, M. L., Boyle, J. A., Harrison, C. L., Black, M. H., Li, N., Hu, G., Corrado, F., Hegaard, H., Kim, Y. J., Haugen, M.,

- Song, W. O., Kim, M. H., Bogaerts, A., Devlieger, R., Chung, J. H., & Teede, H. J. (2018). Gestational weight gain across continents and ethnicity: Systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Medicine*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1128-1>
- González Jiménez, E. (2013). Composición corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinología y Nutrición*, *60*(2), 69–75. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2012.04.003>
- González Solanellas, M., Pérez-Portabella, A. R., del Olmo, E. Z., Gudiña Escudero, N., Pozo Díaz, C., Moreno Feliu, R., & Vilamala Muns, M. (2008). Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil. *Atención Primaria*, *40*(8), 393–399. <https://doi.org/10.1157/13125404>
- Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews. Endocrinology*, *7*(4), 219–231. <https://doi.org/10.1038/NRENDO.2010.217>
- Grant, C. C., Stewart, A. W., Scragg, R., Milne, T., Rowden, J., Ekeroma, A., Wall, C., Mitchell, E. A., Crengle, S., Trenholme, A., Crane, J., & Camargo, C. A. (2014). Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*, *133*(1). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2013-2602>
- Gueri, M., Jutsum, P., & Sorhaindo, B. (1982). Anthropometric assessment of nutritional status in pregnant women: A reference table of weight-for-height by week of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, *35*(3), 609–616. <https://doi.org/10.1093/ajcn/35.3.609>
- Hanson, M. A., Bardsley, A., De-Regil, L. M., Moore, S. E., Oken, E., Poston, L., Ma, R. C., McAuliffe, F. M., Maleta, K., Purandare, C. N., Yajnik, C. S., Rushwan, H., & Morris, J. L. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”#. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *131*, S213–S253. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5)
- Hirshfeld-Cytron, J., Barnes, R. B., Ehrmann, D. A., Caruso, A., Mortensen, M. M., & Rosenfield, R. L. (2009). Characterization of Functionally Typical and Atypical Types of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and*

Metabolism, 94(5), 1587. <https://doi.org/10.1210/JC.2008-2248>

Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl). <https://doi.org/10.1093/AJCN/80.6.1678S>

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/JC.2011-0385>

Hollis, B. W., Johnson, D., Hulsey, T. C., Ebeling, M., & Wagner, C. L. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(10), 2341–2357. <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>

Humadi Al-Maini, E. H., Abd Al-Kadir, I. T., & Hassan Al-Joboury, E. A. (2019). The correlation of vitamin D level with dysfunctional labour and mode of delivery. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 69(Suppl 3)(8), S55–S58. <https://europepmc.org/article/med/31603878>

Institute of Medicine (US) Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235228/> doi: 10.17226/1451

ISAK. Sociedad Internacional para el Avance de la Kineantropometría. (2001). Estándares internacionales para la valoración antropométrica. *Australia*. 2001.

Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M. R., & Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683–689. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.24.4.683>

Jedel, E., Waern, M., Gustafson, D., Landén, M., Eriksson, E., Holm, G., Nilsson, L., Lind, A. K., Janson, P. O., & Stener-Victorin, E. (2010). Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Human Reproduction*, 25(2), 450–456.

<https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEP384>

Joergensen, J. S., Lamont, R. F., & Torloni, M. R. (2014). Vitamin D and gestational diabetes: An update. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 17, Issue 4, pp. 360–367). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000064>

Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and Sterility*, 75(1), 53–58. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01662-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01662-9)

Kathleen, M., Rasmussen, K., & Yaktine, A. (2009). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. *Washington (DC): The National Academies Press. National Academy of Science., 1, 2.* <https://doi.org/10.17226/12584>

Kirkegaard, H., Stovring, H., Rasmussen, K. M., Abrams, B., Sørensen, T. I. A., & Nohr, E. A. (2014). How do pregnancy-related weight changes and breastfeeding relate to maternal weight and BMI-adjusted waist circumference 7 y after delivery? Results from a path analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(2), 312–319. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.067405>

Krentz, A. J., Von Mühlen, D., & Barrett-Connor, E. (2007). Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause (New York, N.Y.)*, 14(2), 284–292. <https://doi.org/10.1097/GME.0B013E31802CC7AB>

Laganà, A. S., Rossetti, P., Buscema, M., La Vignera, S., Condorelli, R. A., Gullo, G., Granese, R., & Triolo, O. (2016). Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *International Journal of Endocrinology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6306410>

Lee, C. Y. W., & Koren, G. (2010). Maternal obesity: effects on pregnancy and the role of pre-conception counselling. *Journal of Obstetrics and Gynaecology : The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 30(2), 101–106. <https://doi.org/10.3109/01443610903474355>

Legro, R. S. (2001). Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 28(1), 99–109.

[https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70188-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70188-1)

Legro, Richard S., Barnhart, H. X., Schlaff, W. D., Carr, B. R., Diamond, M. P., Carson, S. A., Steinkampf, M. P., Coutifaris, C., McGovern, P. G., Cataldo, N. A., Gosman, G. G., Nestler, J. E., Giudice, L. C., Leppert, P. C., & Myers, E. R. (2007). Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 356(6), 551–566. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA063971>

Legro, Richard S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., & Dunaif, A. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(25), 14956–14960. <https://doi.org/10.1073/PNAS.95.25.14956>

Legro, Richard S., Pauli, J. G., Kunselman, A. R., Meadows, J. W., Kesner, J. S., Zaino, R. J., Demers, L. M., Gnatuk, C. L., & Dodson, W. C. (2008). Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(2), 420–429. <https://doi.org/10.1210/JC.2007-2287>

Li, Y., Li, Y., Yu Ng, E. H., Stener-Victorin, E., Hou, L., Wu, T., Han, F., & Wu, X. (2011). Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 96(2), 452–458. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2011.05.072>

Liu, H., Zhang, C., Zhang, S., Wang, L., Leng, J., Liu, D., Fang, H., Li, W., Yu, Z., Yang, X., Dong, L., & Hu, G. (2014). Prepregnancy body mass index and weight change on postpartum diabetes risk among gestational diabetes women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(6), 1560–1567. <https://doi.org/10.1002/oby.20722>

Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(1), 6–15. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2016.05.003>

Llewellyn, D. J., Langa, K. M., & Lang, I. A. (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(3), 188–195. <https://doi.org/10.1177/0891988708327888>

Lord, J. M., Flight, I. H. K., & Norman, R. J. (2003). Metformin in polycystic ovary

- syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7421), 951–955. <https://doi.org/10.1136/BMJ.327.7421.951>
- Loy, S. L., Lek, N., Yap, F., Soh, S. E., Padmapriya, N., Tan, K. H., Biswas, A., Yeo, G. S. H., Kwek, K., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Saw, S. M., Müller-Riemenschneider, F., Chong, Y.-S., Chong, M. F.-F., & Chan, J. K. Y. (2015). Association of Maternal Vitamin D Status with Glucose Tolerance and Caesarean Section in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes Study. *PLOS ONE*, 10(11), e0142239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142239>
- Ma, Y., Zhang, P., Wang, F., Yang, J., Liu, Z., & Qin, H. (2011). Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(28), 3775–3782. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.7566>
- Macut, D., Bjekić-Macut, J., Rahelić, D., & Doknić, M. (2017). Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130, 163–170. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2017.06.011>
- Mardones, F., & Rosso, P. (2005). A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Maternal & Child Nutrition*, 1(2), 77–90. <https://doi.org/10.1111/J.1740-8709.2005.00013.X>
- Martín Moreno, Vicente, Gómez Gandoy, Juan Benito, & Antoranz González, María Jesús. (2001). Medición de la grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica, pliegues cutáneos y ecuaciones a partir de medidas antropométricas. Análisis comparativo. *Revista Española de Salud Pública*, 75(3), 221-236. Recuperado http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272001000300006&lng=es&tlng=es.
- Martínez Sanz, JM; Urdampilleta Otegui, A. (2012). Protocolo de medición antropométrica en el deportista y ecuaciones de estimaciones de la masa corporal. *EFDeportes.Com, Revista Digital. Buenos Aires, Año 17, N° 174, Noviembre de 2012*.
- Mathur, R., Alexander, C. J., Yano, J., Trivax, B., & Azziz, R. (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,

199(6), 596–609. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2008.09.010>

- Merewood, A., Mehta, S. D., Chen, T. C., Bauchner, H., & Holick, M. F. (2009). Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(3), 940–945. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1217>
- Misso, M. L., Wong, J. L. A., Teede, H. J., Hart, R., Rombauts, L., Melder, A. M., Norman, R. J., & Costello, M. F. (2012). Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 18(3), 301–312. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMS003>
- Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., & Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 16(4), 347–363. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMQ001>
- Moreira, O. C., Alonso-Aubin, D. A., Patrocinio De Oliveira, C. E., Candia-Luján, R., & De Paz, J. A. (2015). *Methods of assessment of body composition: an updated review of description, application, advantages and disadvantages*. *Archivos de Medicina del Deporte* 32(6):387-394
- Most, J., Marlatt, K. L., Altazan, A. D., & Redman, L. M. (2018). Advances in assessing body composition during pregnancy. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 645–656. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0152-8>
- Navaratnarajah, R., Pillay, O. C., & Hardiman, P. (2008). Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26(1), 62–71. <https://doi.org/10.1055/S-2007-992926>
- Norman, A. W., Bouillon, R., Whiting, S. J., Vieth, R., & Lips, P. (2007). 13th Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3–5), 204. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2006.12.071>
- Norton, K., Olds, T., & Commission, A. S. (1996). *Anthropometrica: A Textbook of Body Measurement for Sports and Health Courses*. 413. <https://books.google.com/books/about/Anthropometrica.html?hl=es&id=Bkk8FuB0P4IC>

- Palaniswamy, S., Williams, D., Järvelin, M.-R., & Sebert, S. (2015). Vitamin D and the Promotion of Long-Term Metabolic Health from a Programming Perspective. *Nutrition and Metabolic Insights*, 8s1(Suppl 1), NMI.S29526. <https://doi.org/10.4137/nmi.s29526>
- Pandolfi, C., Zugaro, A., Lattanzio, F., Necozone, S., Barbonetti, A., Colangeli, M. S., Francavilla, S., & Francavilla, F. (2008). Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 57(7), 999–1004. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2008.02.018>
- Pekhlivanov, B., Kaleva-Khodzheva, N., Orbetsova, M., & Mitkov, M. (2018). Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 20(4), 245–252. <https://doi.org/10.1111/TOG.12519>
- Pilz, S., Zittermann, A., Obeid, R., Hahn, A., Pludowski, P., Trummer, C., Lerchbaum, E., Pérez-López, F. R., Karras, S. N., & März, W. (2018). The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/IJERPH15102241>
- Purdue-Smithe, A. C., Whitcomb, B. W., Szegda, K. L., Boutot, M. E., Manson, J. A. E., Hankinson, S. E., Rosner, B. A., Troy, L. M., Michels, K. B., & Bertone-Johnson, E. R. (2017). Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(6), 1493–1501. <https://doi.org/10.3945/AJCN.116.145607>
- Rodríguez, A., García-Esteban, R., Basterretxea, M., Lertxundi, A., Rodríguez-Bernal, C., Iñiguez, C., Rodríguez-Dehli, C., Tardón, A., Espada, M., Sunyer, J., & Morales, E. (2015). Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122(12), 1695–1704. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13074>
- Roldán Martín MB; Martín Frías, M; Alonso Blanco, M. (2015). Hiperandrogenismo. *Pediatr Integral 2015; XIX (7): 498-508.*
- Rooney, B. L., Schauburger, C. W., & Mathiason, M. A. (2005). Impact of perinatal weight change on long-term obesity and obesity-related illnesses. *Obstetrics and Gynecology*, 106(6), 1349–1356.

<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000185480.09068.4a>

- Rosen, C. J. (2011). Vitamin D insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 248–254. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1009570>
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/ER.2015-1104>
- Rosner, W., Auchus, R. J., Azziz, R., Sluss, P. M., & Raff, H. (2007). Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2), 405–413. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-1864>
- Ross, AC., Taylor, CL., Yaktine, AL. and Del Valle, HB. (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. <https://doi.org/10.17226/13050>
- Rosso, P. (1985). A new chart to monitor weight gain during pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 41(3), 644–652. <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.3.644>
- Sam, S. (2007). Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Management*, 3(2), 69. <https://doi.org/10.1089/OBE.2007.0019>
- Sanin Aguirre, L. H., Reza-López, S., & Levario-Carrillo, M. (2004). Relation between maternal body composition and birth weight. *Biology of the Neonate*, 86(1), 55–62. <https://doi.org/10.1159/000077586>
- Savvidou, M. D., Makgoba, M., Castro, P. T., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2012). First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *British Journal of Nutrition*, 108(11), 1972–1975. <https://doi.org/10.1017/S0007114512000207>
- Scholl, T. O., Chen, X., & Stein, P. (2012). Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients*, 4(4), 319–330. <https://doi.org/10.3390/nu4040319>
- Shah, P., Belsey, M., Health, C., Planning, F., de Onis, M., Pradilla, A., Anderson, M., Kramer, M., University, M., Haas, J., Kevany, J., Kirksey, A., Wang, H.-C., Husaini, M., Husaini, Y., Kartono, D., Jahari, A., Karyadi, D., Neumann, C., ... Bwibo, N. (1995). Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO Collaborative

- Study. *Bulletin of the World Health Organization*, 73 Suppl(Suppl), 1–98.
[/pmc/articles/PMC2486648/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2486648/)
- Sidebottom, A. C., Brown, J. E., & Jacobs, D. R. J. (2001). Pregnancy-related changes in body fat. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 94(2), 216–223. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00329-8](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00329-8)
- Slack, E., Brandon, H., & Heslehurst, N. (2018). Obesity and Pregnancy. *Practical Guide to Obesity Medicine*, 143–151. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48559-3.00013-0>
- Smith, T. J., Tripkovic, L., Lanham-New, S. A., & Hart, K. H. (2018). Vitamin D in adolescence: evidence-based dietary requirements and implications for public health policy. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 77(3), 292–301. <https://doi.org/10.1017/S0029665117004104>
- Sohlström, A., & Forsum, E. (1995). Changes in adipose tissue volume and distribution during reproduction in Swedish women as assessed by magnetic resonance imaging. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(2), 287–295. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.2.287>
- Sohlström, A., & Forsum, E. (1997). Changes in total body fat during the human reproductive cycle as assessed by magnetic resonance imaging, body water dilution, and skinfold thickness: A comparison of methods. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66(6), 1315–1322. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.6.1315>
- Sprung, V. S., Jones, H., Pugh, C. J. A., Aziz, N. F., Daousi, C., Kemp, G. J., Green, D. J., Cable, N. T., & Cuthbertson, D. J. (2014). Endothelial dysfunction in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or ectopic fat deposition. *Clinical Science*, 126(1), 67–74. <https://doi.org/10.1042/CS20130186>
- Stevens-Simon, C., Thureen, P., Barrett, J., & Stamm, E. (2001). Skinfold caliper and ultrasound assessments of change in the distribution of subcutaneous fat during adolescent pregnancy. *International Journal of Obesity*, 25(9), 1340–1345. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801685>
- Stewart, A. a, Marfell-Jones, M., Olds, T., Hans de Ridder, J., & Al., E. (2011). International Standards for Anthropometric Assessment. In *International Society for*

the Advancement of Kinanthropometry (Third edit).

- Subhan, F. B., Shulman, L., Yuan, Y., McCargar, L. J., Kong, L., Bell, R. C., Letourneau, N., Kaplan, B. J., Field, C. J., Dewey, D., Bernier, F., Cantell, M., Casey, L., Eliasziw, M., Farmer, A., Gagnon, L., Giesbrecht, G., Goonewardene, L., Kooistra, L., ... Woodbury, S. (2019). Association of pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with fat mass distribution and accretion during pregnancy and early postpartum: A prospective study of Albertan women. *BMJ Open*, *9*(7), e026908. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026908>
- Syngelaki, A., Bredaki, F. E., Vaikousi, E., Maiz, N., & Nicolaidis, K. H. (2011). Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *30*(4), 250–265. <https://doi.org/10.1159/000328083>
- Tsutomu Douchi, Hirofumi Huin, Sachiko Nakamura, Toshimichi Oki, Shinichi Yamamoto, Yukihiro Nagata, (1995). Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, *86*(4 Pt 1), 516–519. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00250-U](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00250-U)
- Talbott, E. O., Zborowski, J. V., Rager, J. R., Boudreaux, M. Y., Edmundowicz, D. A., & Guzick, D. S. (2004). Evidence for an Association between Metabolic Cardiovascular Syndrome and Coronary and Aortic Calcification among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(11), 5454–5461. <https://doi.org/10.1210/JC.2003-032237>
- Tian, A. S., Ayaselvi, R. V., Nandeibam, Y., Natarajan, M., Paul, T. V., Antonisamy, B., & Mathews, J. E. (2015). A Case Control Study to Evaluate the Association between Primary Cesarean Section for Dystocia and Vitamin D Deficiency. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, *9*(9), QC05–QC08. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14029.6502>
- Toosy, S., Sodi, R., & Pappachan, J. M. (2018). Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *17*(2), 277–285. <https://doi.org/10.1007/S40200-018-0371-5>
- Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., & Facchinetti, F. (2012). Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of*

Gynecological Endocrinology, 28(7), 509–515.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650660>

- Urbanek, M., Legro, R. S., Driscoll, D. A., Azziz, R., Ehrmann, D. A., Norman, R. J., Strauss, J. F., Spielman, R. S., & Dunaif, A. (1999). Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(15), 8573–8578. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.15.8573>
- VAGUE, J. (1956). The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4(1), 20–34. <https://doi.org/10.1093/AJCN/4.1.20>
- Valero Zanuy, M. Á., & Hawkins Carranza, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*, 16(4), 63–70. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7)
- Verovská R, Lacnák Z, Haluzíková D, Fábin P, Hájek P, Horák L, Haluzík M, Svacina S, Matoulek M. (2009). [Comparison of various methods of body fat analysis in overweight and obese women]. *Vnitřní Lekarství*, 55(5), 455–461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514610/>
- Voulgaris, N., Papanastasiou, L., Piaditis, G., Angelousi, A., Kaltsas, G., Mastorakos, G., & Kassi, E. (2017). Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens, Greece)*, 16(1), 5–21. <https://doi.org/10.14310/HORM.2002.1715>
- Wang, Z. M., Pierson, R. N., & Heymsfield, S. B. (1992). The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(1), 19–28. <https://doi.org/10.1093/AJCN/56.1.19>
- Weinert, L. S., & Silveiro, S. P. (2015). Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Maternal and Child Health Journal*, 19(1), 94–101. <https://doi.org/10.1007/S10995-014-1499-7>
- Weinstock, M. A., & Moses, A. M. (2009). Skin cancer meets vitamin D: the way forward for dermatology and public health. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(4), 720–724. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2009.04.016>

- Whiteman, V. E., Aliyu, M. H., August, E. M., McIntosh, C., Duan, J., Alio, A. P., & Salihu, H. M. (2011). Changes in prepregnancy body mass index between pregnancies and risk of gestational and type 2 diabetes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(1), 235–240. <https://doi.org/10.1007/S00404-011-1917-7>
- Widen, E. M., & Gallagher, D. (2014). Body composition changes in pregnancy: Measurement, predictors and outcomes. In *European Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 68, Issue 6, pp. 643–652). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.40>
- Wild, R. A., Carmina, E., Diamanti-Kandarakis, E., Dokras, A., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Lobo, R., Norman, R. J., Talbott, E., & Dumesic, D. A. (2010). Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(5), 2038–2049. <https://doi.org/10.1210/JC.2009-2724>
- Wild, S., Pierpoint, T., Jacobs, H., & McKeigue, P. (2000). Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Human Fertility (Cambridge, England)*, 3(2), 101–105. <https://doi.org/10.1080/1464727002000198781>
- World Health. (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. *Technical Report Series: No. 854. Ginebra: OMS, 1995; 362-69.*
- Yildiz, B. O., Bolour, S., Woods, K., Moore, A., & Azziz, R. (2010). Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*, 16(1), 51–64. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMP024>
- Yuan, Y., Liu, H., Ji, C., Guo, X., Hu, L., Wen, J., & Cai, M. (2017). Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second trimester with delivery mode in a Chinese population. *International Journal of Medical Sciences*, 14(10), 1008–1014. <https://doi.org/10.7150/ijms.20337>
- Zawadski JK DA. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: *Merriam GR e, editor. Polycystic ovary syndrome Boston, MA: Blackwell Scientific Publications;* p. 377-84. .

6. JUSTIFICACIÓN

La mujer en edad fértil sufre importantes cambios a nivel hormonal, supeditados a diferentes etapas de su vida: menarquia, etapa fértil, embarazo e incluso menopausia. Durante estas etapas, con sus respectivos cambios hormonales asociados, se desarrolla una composición corporal que puede ser variable según el individuo, cuyo papel y relación con el perfil hormonal aún está en vías de investigación.

La antropometría es un método sencillo y económico, útil para estimar la composición corporal en las diferentes etapas de la vida. La importancia de evaluar correctamente los aumentos de masa grasa a lo largo del embarazo es esencial, debido al dramático aumento de las tasas de prevalencia de sobrepeso y obesidad entre mujeres en edad fértil y las consecuencias que esto tiene en la descendencia. Sin embargo, no existen estudios validados sobre el uso de la antropometría durante el embarazo que incidan sobre aspectos como los cambios de composición corporal durante el periodo gestacional, la reproducibilidad en sus mediciones o las limitaciones de su realización durante el embarazo.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino reproductivo y metabólico que provoca anovulación e hiperandrogenismo en las mujeres. Hay muchas teorías sobre su etiopatogenia y sobre el papel del sistema endocrino en estas mujeres, siendo clave la presencia de una mayor producción de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal, así como una mayor secreción de insulina y resistencia a la insulina a nivel periférico, jugando todo ello un papel importante en el desarrollo de la obesidad central típica de este morfotipo. Sin embargo, no existen estudios que investiguen las diferencias antropométricas entre pacientes con SOP y aquellas sin SOP, así como tampoco la relación existente dentro de las pacientes con SOP entre medidas antropométricas, composición corporal y ambiente hormonal.

La vitamina D es considerada una prohormona, ya que sus receptores están presentes en muchas células y tejidos en todo el cuerpo. Su presencia en células del músculo liso, incluidas en los músculos uterinos, podría justificar ante un déficit hormonal, una disminución de fuerza de la contractilidad muscular, causando trabajo de parto prolongado.

Por todo ello resulta importante clarificar la relación entre composición corporal medida mediante antropometría y SOP, investigar la reproducibilidad del método antropométrico durante el embarazo, los cambios de la composición corporal durante éste, así como aspectos fundamentales como la presencia de vitamina D y su repercusión en la vía del parto.

7. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. La antropometría durante el embarazo es un método sencillo y reproducible que demuestra durante el periodo gestacional un aumento de la cantidad de masa grasa a todos los niveles.
2. El déficit de vitamina D supone un factor de riesgo para resultados perinatales adversos, tales como el aumento de tasa de cesáreas por no progresión de parto, aumento de parto instrumentado y aumento de episiotomía.
3. Las pacientes con SOP presentan una composición corporal diferente a la de los controles, correlacionándose además con un peor perfil lipídico y de resistencia a la insulina.

OBJETIVOS

1. Investigar la distribución de la masa grasa durante el embarazo examinando los cambios en medidas antropométricas, con el fin de evaluar la reproducibilidad de este método.
2. Evaluar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D en mujeres embarazadas y aspectos fundamentales del final del trabajo de parto, como el parto instrumental, la incidencia de cesárea y tasa de episiotomía.
3. Estudiar la composición corporal en pacientes con SOP frente a pacientes sin SOP, así como si la composición corporal y el SOP son independientes, acumulativos o influyen en el riesgo de presentar alteraciones en el perfil lipídico o resistencia a la insulina.

8. CONCLUSIONES FINALES

1. En el estudio antropométrico durante los tres trimestres de gestación se observó un aumento generalizado de masa grasa medida mediante el sumatorio de los pliegues, con aumento a nivel de brazos ($p = 0,046$), tronco ($p = 0,019$) y piernas ($p = 0,001$). El estudio de la reproducibilidad en la medición de los pliegues cutáneos mediante el coeficiente de variación y su error propagado mostró que la medición de pliegues durante el embarazo es un método reproducible, dada la consistencia en la medición de sus medidas.
2. La antropometría durante el embarazo es por tanto un método sencillo, útil y reproducible, que podría convertirse en una herramienta interesante para prevenir y diagnosticar precozmente la obesidad durante el embarazo. Su uso como técnica durante el embarazo es una opción accesible que requiere de personal cualificado correctamente entrenado para la realización de mediciones estandarizadas, así como conocer las limitaciones propias de la anatomía de la gestante, que dificulta la medición de las medidas del tronco durante el 3^{er} trimestre de gestación, parámetro menos fiable de medir al final de la gestación.
3. En nuestros resultados no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D ajustados y el riesgo de finalizar el parto de forma eutócica frente a parto instrumentado, cesárea primaria (parto estacionado) y cesárea por cualquier otra causa, por lo que faltan datos para poder concluir que la vitamina D es un factor que influya en la vía de finalización del parto.
4. Tampoco nuestros resultados concluyeron que exista relación entre vitamina D y episiotomía. En la estratificación por niveles de corte clínico, los niveles de 25-hidroxi vitamina D al inicio del embarazo superiores a 30 ng/ml muestran una tendencia de que puedan ser protectores de la realización de

episiotomía, sin alcanzar un nivel estadísticamente significativo. Se necesitan más estudios que profundicen en este aspecto.

5. Las pacientes con SOP presentaron porcentajes de masa grasa significativamente más altos en comparación con los controles. Con respecto a los perfiles glucémico y lipídico, en comparación con las mujeres control, las mujeres con SOP tenían niveles significativamente más altos de testosterona ($p < 0.001$), insulina ($p = 0.001$), glucosa ($p = 0.043$), HOMA-IR ($p < 0.001$) y TG ($p = 0.022$), y valores más bajos de HDL-c ($p < 0.001$). La composición corporal, evaluada por antropometría, demostró ser un factor predictivo de alteraciones en los niveles de lípidos en todas las mujeres. Una masa grasa más alta predijo niveles más altos de TG ($p < 0,001$), mayor LDL-c ($p = 0,001$), menor HDL-c ($p < 0.001$), y niveles más altos de HOMA-IR ($p = 0,001$). Análisis multivariantes mostraron que en pacientes con SOP, al ajustar por masa grasa, perdían su asociación significativa con TG, HDL-c y LDL-c. Sin embargo, el SOP permaneció asociado con mayor HOMA-IR independientemente del efecto de la composición corporal.
6. Concluimos por tanto que la composición corporal estimada por antropometría, especialmente la masa grasa, se relaciona con peor perfil metabólico en el SOP. Más aún, el SOP se relaciona con peor HOMA-IR independientemente de la composición corporal. Proponemos la medición antropométrica según la ISAK como un método de detección y monitorización fácil, rentable y fiable, disponible en diferentes áreas clínicas, principalmente en atención primaria de salud, para detectar trastornos metabólicos adversos en el SOP.

9. COPIA DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS

ARTÍCULO 1

ANALYSIS AND RELIABILITY OF ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS
DURING PREGNANCY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY IN 208 PREGNANT
WOMEN

Abstract

Anthropometric assessment during pregnancy is a widely used, low-technology procedure that has not been rigorously evaluated. Our objective is to investigate fat mass distribution during pregnancy by examining changes in anthropometrics measures, in order to evaluate the reliability of these measures. An observational, longitudinal, prospective cohort study was performed in 208 pregnant women. Anthropometric measurements were taken following the ISAK protocol during the three trimesters and a generalized linear model for repeated measures was used to evaluate differences. Variability was assessed using the coefficient of variation, and Propagated Error (PE) was used to sum of skinfold thicknesses (SFT). SFT showed a general increase in fat mass during the three trimesters of pregnancy (\sum SFT7 $p = 0.003$), and was observed in specific anatomical locations as well: arms (\sum Arm SFT, $p = 0.046$), trunk (\sum Trunk SFT, $p = 0.019$), legs (\sum Leg SFT, $p = 0.001$) and appendicular (\sum Appendicular SFT, $p = 0.001$). Anthropometric measures for skinfold thickness were taken individually during pregnancy and were reliable and reproducible during the three trimesters, which could help to prevent adverse pregnancy outcomes.

Dirección URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8432171/>

ARTÍCULO 2

ASSOCIATIONS BETWEEN MATERNAL CIRCULATING 25-HYDROXYVITAMIN D CONCENTRATION AND BIRTH OUTCOMES-MODE OF DELIVERY AND EPISIOTOMY RATE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY.

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to evaluate associations between maternal concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25(OHD)) and birth outcomes: mode of delivery and episiotomy rate.

Design and Methods: One hundred and seventeen pregnant women were enrolled in an observational, longitudinal, prospective cohort study. Multivariable linear regression analyses were performed to assess relationships between maternal 25(OHD) concentrations and mode of delivery. To account for systematic temporal variation in 25(OHD), a cosinor model to the data was fitted.

Results: No significant statistical associations were found between adjusted maternal 25(OHD) concentrations and risk of eutocic vaginal delivery, instrumented delivery (OR 1.05 [95% CI: 0.97–1.13]), primary Caesarean section (OR 0.99 [95% CI:0.88–1.11]) or Caesarean section for any other causes (OR 1.04 [95% CI: 0.95–1.14]). High 25(OHD) levels tended to show a protective effect on performance of episiotomy, without reaching statistical significance (OR 0.36 [95% CI: 0.09, 1.37]).

Dirección URL:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nop2.915>

ARTÍCULO 3

ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND THEIR ASSOCIATIONS WITH INSULIN RESISTANCE AND LIPID PROFILE

ABSTRACT

This study evaluates whether women with PCOS have a different body composition than non-PCOS women (controls), estimated by anthropometric methods, and whether body composition and PCOS condition could be predictors of insulin resistance (IR) and lipid profile (LP) in an independent manner. A case-control study was conducted in which women (126) were diagnosed with PCOS by the Rotterdam criteria and controls (159) were women without PCOS attending the gynecological clinic for routine examinations. Women with PCOS had higher body mass index, percentage of fat mass, and testosterone than controls. A higher fat mass predicted higher levels of triglycerides, LDL-c, and lower levels of HDL-c independently of PCOS condition. HOMA-IR was related to fat mass and was more significant in patients with PCOS. A higher bone mass was associated with lower total cholesterol and LDL-c independent of PCOS condition. Lower HOMA-IR remained associated with PCOS regardless of bone mass. Lean mass percentages predicted a better metabolic profile (lower triglycerides and higher HDL-c), and was also modulated by PCOS condition. Our results highlight the importance of body composition as an anthropometrical characteristic of PCOS, and the relationship of fat mass with a worse metabolic profile. In addition, PCOS condition was associated with worse HOMA-IR independent of body composition.

Dirección URL

<https://www.mdpi.com/2076-3417/11/12/5395>