

# بررسی ارتباط هیپوکلسمی دوران بارداری و شاخص‌های رشد نوزادی

دکتر سیما هاشمی پور<sup>۱</sup>، دکتر محمدحسین خوئینی‌ها<sup>۲</sup>، دکتر ندا

اسماعیل‌زاده‌ها<sup>۳</sup>، شاهین دانه‌واش<sup>۴</sup>، دکتر شکوه السادات حاج سید ابوترابی<sup>۵\*</sup>

۱. دانشیار گروه غدد، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۲. پاتولوژیست، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۳. دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۹/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۰۶

## خلاصه

**مقدمه:** هیپوکلسمی، پدیده‌ای شایع در بارداری است. در طی بارداری جهت مینرالیزاسیون اسکلتی جنین، حدود ۳۰-۲۰ گرم کلسیم به صورت فعال از طریق جفت از مادر به جنین منتقل می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط هیپوکلسمی بارداری با شاخص‌های رشد جنینی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کوهورت در سال ۱۳۹۵ بر روی ۱۱۲ زن باردار در هفته ۲۶-۲۲ بارداری انجام شد. میزان کلسیم، آلومین، 25(OH)D و نسبت کلسیم به کراتینین ادرار در افراد مورد مطالعه اندازه‌گیری شد. کلسیم تصحیح شده کمتر از ۸/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان هیپوکلسمی تعریف شد. میزان 25(OH)D و نسبت کلسیم به کراتینین ادرار مادر و شاخص‌های رشد نوزادی (قد، وزن و دور سر نوزاد) در دو گروه هیپوکلسمیک و نرموکلسمیک اندازه‌گیری و با آزمون تی مقایسه شدند. میانگین شاخص‌های رشد نوزادی در چارک‌های کلسیم مادر پس از تعدیل اثر سن، شاخص توده بدنی و 25(OH)D، با آزمون ANCOVA مقایسه شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر ۳۵ نفر (۳۱/۲٪) مبتلا به هیپوکلسمی بودند. میانگین 25(OH)D، نسبت کلسیم به کراتینین ادرار مادر و شاخص‌های رشد نوزادی در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ( $p > 0/05$ ). شاخص‌های رشد نوزادی در چارک‌های سطح کلسیم مادر تفاوتی نداشت. میانگین تعدیل شده شاخص‌های رشد نوزادی در دو گروه تفاوتی نداشت ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** در مطالعه حاضر هیپوکلسمی، یک بیماری شایع در بارداری بود، ولی هیپوکلسمی بارداری تأثیر سوئی بر شاخص‌های رشد نوزادی ندارد.

**کلمات کلیدی:** بارداری، رشد، قد، نوزاد، وزن، هیپوکلسمی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شکوه السادات حاج سید ابوترابی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. تلفن: ۰۲۸-۳۳۳۶۰۰۸۴  
پست الکترونیک: shabotorabi@qums.ac.ir

## مقدمه

فیزیولوژی هموستاز کلسیم در دوران بارداری دستخوش تغییرات عظیم می‌شود. کلسیم عنصری اساسی برای استخوان‌سازی اسکلت جنین است. کلسیم به صورت فعال از طریق جفت به جنین منتقل می‌شود و در طی دوران بارداری به طور متوسط جنین حدود ۳۰-۲۰ گرم کلسیم از مادر دریافت می‌کند. حدود ۸۰٪ این تجمع کلسیم در سه ماهه سوم جنینی اتفاق می‌افتد. جهت برآورده شدن نیاز جنین، افزایش دو برابری بازجذب روده‌ای کلسیم در مادر اتفاق می‌افتد. افزایش ترشح 1,25(OH)D توسط جفت مکانیسم اصلی افزایش جذب روده‌ای کلسیم مادر است (۱، ۲).

در مطالعات اولیه کاهش کلسیم کل سرم در طی دوران بارداری گزارش شد؛ با این حال اندازه‌گیری کلسیم یونیزه در زنان باردار نشان داد که میزان کلسیم یونیزه در بارداری ثابت باقی می‌ماند. در دوران بارداری افزایش حجم خون و ترقیق آن اتفاق می‌افتد. کاهش غلظت آلبومین سرم به علت ترقیق خون به عنوان علت اصلی کاهش کلسیم کل سرم عنوان شده است (۳). با این حال مطالعات در همه گونه‌ها یکسان نبوده است. مثلاً در مورد گوزن سفید و موش صحرایی، کاهش کلسیم یونیزه در هفته‌های آخر بارداری گزارش شده است. در این موارد میزان تجمعی کلسیم در جنین از میزان افزایش بازجذب روده‌ای کلسیم مادر پیشی می‌گیرد (۴).

عمده مطالعات انجام شده در مورد کلسیم یونیزه و کلسیم تصحیح شده در بارداری مربوط به کشورهای غربی است. در برخی مطالعات شیوع بالاتر هیپوکلسمی بارداری در زنان آسیایی گزارش شده است (۵). کمبود ویتامین D و کمبود کلسیم تغذیه‌ای، از علل احتمالی آن می‌باشد. حدود ۸۰٪ زنان باردار ایرانی مبتلا به کمبود ویتامین D می‌باشند (۶). همچنین میزان مصرف سرانه کلسیم پایین بوده و حدود ۸۰٪ زنان منوپوز و ۸۹٪ زنان باردار مصرف کلسیم پایین‌تر از حد توصیه شده دارند (۷، ۸).

با توجه به موارد فوق‌الذکر به نظر می‌رسد هیپوکلسمی بارداری منحصراً قابل انتساب به هیپوآلبومینمی ترقیقی نمی‌باشد، از این روی بررسی تأثیرات آن بر سلامت

هیپوکلسمی بارداری و شاخص‌های رشد نوزادی جنین حائز اهمیت است. مطالعات اندکی به بررسی وضعیت شاخص‌های رشد جنین در هیپوکلسمی بارداری پرداخته‌اند. در مطالعه کومار و همکاران (۲۰۱۰) میزان وزن نوزاد و بروز عوارضی چون زایمان زودرس در مادران هیپوکلسمیک تفاوتی با مادران دارای سطح کلسیم طبیعی نداشت (۹). با توجه به اندک بودن مطالعات انجام شده در این زمینه، مطالعه کوهورت حاضر با هدف بررسی طولی ارتباط هیپوکلسمی دوران بارداری مادر با شاخص‌های رشد نوزادی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کوهورت در سال ۱۳۹۵ بر روی ۱۱۲ نفر از زنان بارداری که جهت مراقبت‌های بارداری به مطب یک متخصص زنان و زایمان در شهر قزوین مراجعه کرده بودند، انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین تأیید شد و افراد با رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه وارد مطالعه شدند.

حجم نمونه با توجه به شیوع هیپوکلسمی در مطالعات قبلی (۷۰-۲۰٪) که متوسط شیوع آن ۴۰٪ برآورد شد، با  $\alpha=0/05$ ،  $\beta=0/20$  و  $d=0/10$  و با در نظر گرفتن ۲۰٪ ریزش حجم مطالعه، ۱۱۲ نفر برآورد شد. نمونه‌گیری به صورت در دسترس انجام شد. معیار ورود به مطالعه، سن بارداری ۲۶-۲۲ هفته بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: افراد مبتلا به دیابت بارداری یا دیابت قبل از بارداری، فشارخون مزمن، اختلالات پاراتیروئید، بیماری‌های کبدی یا کلیوی، بیماری‌های متابولیک، سوء تغذیه، تشنج، آرتریت روماتوئید و بیماری‌های خودایمنی، مصرف‌کنندگان داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، سابقه ناهنجاری جنینی، الیگوهایدرآمیوس یا پلی‌هایدرآمیوس و سابقه سقط مکرر بود. در صورت وضع حمل قبل از هفته ۳۷ بارداری نیز مادر از مطالعه حذف می‌شد.

در افراد واجد شرایط، سن، تعداد بارداری قبلی و شاخص توده بدنی افراد در زمان مراجعه ثبت می‌شد. ۵ سی‌سی خون از افراد در آزمایشگاه گرفته شد. نمونه‌ها سانتریفوژ شده و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

شاخص‌های رشد نوزادی کمتر از محدوده طبیعی در نظر گرفته شدند (۱۱). بروز شاخص‌های پایین رشد نوزاد با آزمون کای دو بین دو گروه مقایسه شد. میانگین متغیرهای کمی پایه‌ای و آزمایشات بیوشیمیایی مادران و نیز شاخص‌های رشد نوزادی در دو گروه مادران نرموکلسمیک و هیپوکلسمیک با آزمون تی و بین چارک‌های کلسیم تصحیح شده مادران با آزمون ANOVA مقایسه شد. میانگین تعدیل شده شاخص‌های رشد نوزادی (با سن، شاخص توده بدنی و سطح ویتامین D مادر) با آزمون ANCOVA مقایسه شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۱۱۲ زن باردار در سن بارداری ۲۶-۲۲ هفته وارد مطالعه شده و تا پایان بارداری تحت مراقبت بودند. ۵۴ نفر (۴۸/۲٪) کلسیم کل پایین و ۳۵ نفر (۳۱/۲٪) کلسیم تصحیح شده پایین داشتند. ۲۳ نفر (۲۰/۵٪) از افراد مورد مطالعه مبتلا به کمبود شدید ویتامین D و ۵۷ نفر (۵۰/۹٪) مبتلا به کمبود متوسط ویتامین D بودند. خصوصیات پایه بالینی و بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه و مقایسه این خصوصیات در دو گروه هیپوکلسمی و نرموکلسمی (تصحیح شده بر اساس آلبومین) در جدول ۱ نشان داده شده است. سن بارداری (p=۰/۰۹)، تعداد بارداری قبلی (p=۰/۱۷)، میانگین ویتامین D (p=۰/۱۴) و نسبت کلسیم به کراتینین ادرار (p=۰/۲۹) در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

تمام آزمایشات در آزمایشگاه واحد انجام شد. کلسیم توتال سرم به روش کالریمتری و با کیت زیست شیمی (ساخت ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌سنجی و برون‌سنجی به ترتیب ۰/۳٪ و ۶/۴٪ بود. ویتامین D سرم با دستگاه ELISA reader awareness و با کیت Euroimnium (ساخت آلمان) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون‌سنجی و برون‌سنجی سنجش ویتامین D به ترتیب ۳/۳٪ و ۶/۷٪ بود. کلسیم تصحیح شده با فرمول زیر محاسبه شد:

$$[\text{گرم در دسی‌لیتر}] \text{ آلبومین سرم} - 0.8 * [4 - (\text{میلی‌گرم در دسی‌لیتر}) \text{ کلسیم سرم}] = \text{کلسیم تصحیح شده}$$

سطح کلسیم، آلبومین، ویتامین D سرم و کراتینین ادرار افراد مورد مطالعه اندازه‌گیری شد. نسبت کلسیم به کراتینین ادرار محاسبه شد.

بر اساس محدوده نرمال کلسیم سرم در کیت زیست شیمی، کلسیم تصحیح شده سرم کمتر از ۸/۵ به عنوان هیپوکلسمی در نظر گرفته شد. با توجه به میزان کلسیم تصحیح شده، بیماران در دو گروه هیپوکلسمی و گروه نرموکلسمی قرار گرفتند. ویتامین D کمتر از ۲۵ نانومول در لیتر به عنوان کمبود شدید ویتامین D و ویتامین D بیش‌تر از ۲۵ نانومول در لیتر و کم‌تر از ۵۰ نانومول در لیتر به عنوان کمبود متوسط ویتامین D در نظر گرفته شد (۱۰).

جامعه مطالعه تا پایان بارداری تحت مراقبت بودند و پس از زایمان، وزن، قد و دور سر نوزاد آنها اندازه‌گیری می‌شد. وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم، قد کمتر از ۴۵ سانتی‌متر و دور سر کمتر از ۳۲ سانتی‌متر به عنوان

جدول ۱- ویژگی‌های پایه بالینی و بیوشیمیایی مادران باردار مورد مطالعه

متغیر	گروه کل (۱۱۲ نفر)	گروه هیپوکلسمی** (۳۵ نفر)	گروه نرموکلسمی (۷۷ نفر)	سطح معنی‌داری
سن*	۲۸/۸±۴/۴	۲۷/۸±۴/۷	۲۹/۱±۴/۱	۰/۰۹
تعداد بارداری قبلی*	۱/۸±۱/۱	۱/۷±۱/۱	۱/۹±۱/۰	۰/۱۷
شاخص توده بدنی*	۲۷/۰±۳/۲	۲۷/۵±۴/۰	۲۶/۸±۲/۸	۰/۲۶
ویتامین D (نانومول در لیتر)*	۳۸/۰±۲۱/۴	۴۱/۹±۲۲/۵	۳۶/۳±۲۱/۰	۰/۱۴
کلسیم سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)*	۸/۵±۰/۵	۸/۱±۰/۳	۸/۸±۰/۵	۰/۰۰۱
کلسیم تصحیح شده سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)*	۸/۷±۰/۵	۸/۲±۰/۳	۹/۰±۰/۴	۰/۰۰۱
نسبت کلسیم به کراتینین ادرار*	۰/۱۶±۰/۱۲	۰/۱۵±۰/۰۸	۰/۱۷±۰/۱۳	۰/۲۹

\* مقادیر به صورت انحراف معیار± میانگین بیان شده‌اند. \*\* بر اساس کلسیم تصحیح شده با آلبومین

در این مطالعه ۴ نوزاد در گروه نرموکلمسی و ۲ نوزاد در گروه هیپوکلمسی وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشتند ( $p=0/6$ ). ۱ نوزاد در گروه هیپوکلمسی قد کمتر از ۴۵ سانتی‌متر و ۳ نوزاد در گروه نرموکلمسی دور سر کمتر از ۳۲ سانتی‌متر داشتند. میانگین وزن، قد و دور سر نوزادان متولد شده به ترتیب  $3163/0 \pm 378/6$  گرم،

جدول ۲- مقایسه شاخص‌های رشد نوزادان متولد شده در دو گروه مطالعه

سطح معنی‌داری	گروه هیپوکلمسی		گروه نرموکلمسی	
	(۳۵ نفر)	(۷۷ نفر)	(۳۵ نفر)	(۷۷ نفر)
	وزن (گرم)*	۳۱۲۵/۷±۳۵۷/۸	۳۱۷۴/۵±۳۸۸/۲	۰/۵۳
قبل از تعدیل*	قد (سانتی‌متر)*	۴۹/۶±۲/۴	۴۹/۶±۱/۷	۰/۹۹
	دور سر (سانتی‌متر)*	۳۴/۸±۱/۵	۳۴/۷±۱/۲	۰/۶۹
	وزن (گرم)**	۳۱۲۹/۲±۷۶/۸	۳۱۸۶/۱±۵۴/۳	۰/۵۸
تعدیل شده †	قد (سانتی‌متر)**	۴۹/۹±۲/۵	۴۹/۶±۱/۶	۰/۵۷
	دور سر (سانتی‌متر)**	۳۴/۸±۰/۳	۳۴/۸±۰/۳	۰/۹

\* مقادیر به صورت انحراف معیار±میانگین بیان شده‌اند. \*\* مقادیر به صورت خطای معیار±میانگین بیان شده‌اند.

† تعدیل شده با سن، شاخص توده بدنی و سطح ویتامین D در مادر با آزمون ANCOVA

میانگین تعدیل شده شاخص‌های رشد نوزادان در دو گروه هیپوکلمسی و نرموکلمسی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p>0/05$ ). میانگین تعدیل شده شاخص‌های رشد نوزادی با سن، شاخص توده بدنی و سطح ویتامین D در مادر در چارک‌های کلسیم تصحیح شده مادر در جدول ۳ آمده است. میانگین وزن، قد و دور سر نوزادان در چارک‌های مختلف کلسیم تصحیح شده مادر تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p>0/05$ ).

جدول ۳- مقایسه میانگین تعدیل شده شاخص‌های رشد نوزادان متولد شده در چارک‌های کلسیم تصحیح شده مادران

سطح معنی‌داری	چارک اول	چارک دوم	چارک سوم	چارک چهارم
وزن (گرم)*	۳۱۲۷/۰±۸۱/۵	۳۲۴۷/۲±۸۵/۵	۳۱۲۱/۵±۱۰۸/۲	۳۱۵۷/۳±۹۸/۰۹
قد (سانتی‌متر)*	۵۰/۰±۰/۴	۴۹/۸±۰/۴	۴۹/۲±۰/۵	۴۹/۳±۰/۳
دور سر (سانتی‌متر)*	۳۴/۸±۰/۳	۳۴/۷±۰/۳	۳۴/۸±۰/۴	۳۴/۹±۰/۳

\* مقادیر به صورت خطای معیار±میانگین بیان شده‌اند. † تعدیل شده با سن، شاخص توده بدنی و سطح ویتامین D در مادر

۲۰٪ در مطالعه غینی و همکاران (۲۰۰۶) تا ۷۰٪ در مطالعه بنالی و همکار (۲۰۱۴) متفاوت گزارش شده است (۱۲، ۱۳). با این که از دهه‌ها قبل هیپوکلمسی حاملگی به هیپوآلبومینمی ترقیقی نسبت داده شده است؛ به نظر نمی‌رسد این مسئله تنها توجیه‌گر هیپوکلمسی بارداری باشد. در مطالعه حاضر پس از تصحیح کلسیم با تغییرات آلبومین، باز هم تعداد قابل توجهی از زنان مبتلا به هیپوکلمسی بودند. در برخی مطالعات، نژاد و ملیت با فراوانی هیپوکلمسی بارداری ارتباط داشته است. در مطالعات پولانسکی و همکاران (۱۹۷۶) و هنریکسن و

## بحث

در این مطالعه حدود یک سوم زنان باردار مبتلا به هیپوکلمسی تصحیح شده و حدود ۸۰ نفر (۷۰٪) مبتلا به کمبود ویتامین D بودند. میانگین ویتامین D و معیارهای آنروپومتری در مادران هیپوکلمسی با مادران نرموکلمسی تفاوتی نداشتند. شاخص‌های رشد جنینی شامل وزن، قد و دور سر نوزادان دو گروه قبل و بعد از تعدیل با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند. در مورد شیوع هیپوکلمسی در بارداری، آمار متفاوتی گزارش شده است. شیوع هیپوکلمسی بارداری از حدود

مطالعه حاضر، احتمالاً مکانیسم تأثیر ویتامین D از طریق سیستم هموستاز کلسیم نمی‌باشد. گیرنده‌های ویتامین D به صورت گسترده در تمام سیستم‌های بدن وجود دارد و بهبود شاخص‌های رشدی نوزادان می‌تواند به علت تأثیر مستقیم ویتامین D بر سیستم اسکلتی باشد (۱۷). مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی بود. محدودیت اصلی مطالعه حاضر، عدم اندازه‌گیری کلسیم یونیزه و نیز فقط اندازه‌گیری کلسیم ادرار صبحگاهی (و نه کلسیم ادرار ۲۴ ساعته) بود. محدودیت دیگر، جامعه مورد مطالعه بود که منحصر به افرادی بود که به کلینیک خصوصی بیماری‌های زنان مراجعه کرده بودند، از این روی ممکن است نتایج مطالعه قابل تعمیم کلی به جامعه ایرانی نباشد.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر پس از تصحیح با آلومین، همچنان هیپوکلسمی در درصد قابل توجهی از زنان باردار مشاهده شد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر نمی‌رسد هیپوکلسمی بارداری تأثیر سوئی بر رشد جنین داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی قزوین می‌باشد. بدین وسیله از همکاری کارکنان واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی قدس دانشگاه علوم پزشکی قزوین تشکر و قدردانی می‌شود.

همکاران (۱۹۹۵) کلسیم سرم در زنان باردار آسیایی کم‌تر از زنان باردار اروپایی گزارش شد (۵، ۱۴).

در مطالعه کومار و همکاران (۲۰۱۰) شاخص توده بدنی، سن، درآمد، تعداد حاملگی قبلی و میزان مصرف کلسیم روزانه در دو گروه تفاوتی نداشت، اما کلسیم ادرار در گروه هیپوکلسمیک پایین‌تر بود که می‌تواند به علت تأثیر احتمالی افزایش ثانویه PTH باشد (۹). در مطالعه حاضر نیز میزان ویتامین D، شاخص توده بدنی، سن، تعداد حاملگی قبلی و میزان کلسیم ادرار ارتباطی با هیپوکلسمی بارداری نداشت.

در مطالعه بنالی و همکار (۲۰۱۴) همبستگی کلسیم سرم نوزاد با کلسیم مادر نشان داده شد. از این رو بررسی تأثیر هیپوکلسمی مادر بر رشد نوزاد واجد اهمیت است (۱۳). در مطالعه حاضر پس از تعدیل فاکتورهای مؤثر بر رشد جنین، ارتباطی بین هیپوکلسمی و شاخص‌های رشد جنین یافت نشد. در مطالعه کومار و همکاران (۲۰۱۰) نیز ارتباطی بین پیامد نوزادی (وزن، زایمان زودرس و مرده‌زایی) با هیپوکلسمی مادر یافت نشد (۹).

برخی مطالعات تأثیر تجویز ویتامین D در بهبود شاخص‌های رشدی نوزادان را نشان داده‌اند (۱۵، ۱۶). اگرچه نتایج این مطالعات یکسان نیست، اما در اکثر مطالعاتی که مربوط به کشورهای با شیوع بالای کمبود ویتامین D است، ویتامین D بر بهبود یک یا هر سه شاخص رشد استخوانی مؤثر بوده است. با توجه به نتایج

### منابع

1. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(4):795-826 .
2. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18(6):832-72.
3. Pitkin RM, Gebhardt MP. Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127(7):775-8.
4. Boass A, Garner SC, Schultz VL, Toverud SU. Regulation of serum calcitriol by serum ionized calcium in rats during pregnancy and lactation. *J Bone Miner Res* 1997; 12(6):909-14.
5. Polanska N, Dale RA, Wills MR. Plasma calcium levels in pregnant Asian women. *Ann Clin Biochem* 1976; 13(2):339-44.
6. Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2013; 110(9):1611-6 .
7. Maddah M, Sharami SH. Intake of calcium/vitamin D supplement in Iranian postmenopausal women. *Arch Osteoporos* 2009; 4(1-2):95-6 .
8. Karandish M, Mohammadpour-Ahramjani B, Rashidi A, Maddah M, Vafa MR, Neyestani TR. Inadequate intake of calcium and dairy products among pregnant women in Ahwaz city, Iran. *Mal J Nutr* 2005; 11(2):111-20.

9. Kumar A, Agarwal K, Devi SG, Gupta RK, Batra S. Hypocalcemia in pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 2010; 136(1):26-32 .
10. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4):477-501 .
11. Carlo WA. The newborn infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016. P. 794-802.
12. Ainy E, Ghazi AA, Azizi F. Changes in calcium, 25(OH) vitamin D3 and other biochemical factors during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(4):303-7.
13. Benali AI, Demmouche A. Calcium deficiency among pregnant women and their newborns in Sidi Bel Abbes Region, Algeria. *Nutr Food Sci* 2014; 4:318 .
14. Henriksen C, Brunvand L, Stoltenberg C, Trygg K, Haug E, Pedersen JI. Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(3):211-8.
15. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012; 108(6):1052-8 .
16. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, et al. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172:15-9 .
17. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):26-34.

