

## Vitamina D durante el embarazo y neurodesarrollo del niño: revisión sistemática

Marcela Villalobos<sup>1</sup>, Monica Tous<sup>12</sup>, Josefa Canals<sup>124</sup> y Victoria Arija<sup>123</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Nutrición y Salud Mental (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili, Reus (España)

<sup>2</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Reus (España)

<sup>3</sup> Unitat de Suport a la Recerca Tarragona-Reus, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona (España)

<sup>4</sup> Centre de Recerca en Avaluació i Mesura de la Conducta (CRAMC). Departament de Psicologia. Universitat Rovira i Virgili, Tarragona (España)

**Título:** Vitamina D durante el embarazo y neurodesarrollo del niño: revisión sistemática.

**Resumen:** *Antecedentes:* El déficit de vitamina D durante el embarazo tiene un impacto negativo en la salud materno-infantil. *Objetivo:* Evaluar el efecto del estado de vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño. *Selección de estudios:* Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta enero del 2018. Se seleccionaron los estudios que relacionaban el estado de la vitamina D durante el embarazo con algún dominio del neurodesarrollo del niño (mental, motor, lenguaje, cociente intelectual y comportamiento). La calidad de los estudios incluidos se evaluó a través de la escala Newcastle-Ottawa. *Resultados:* De los 164 estudios encontrados en la búsqueda, once estudios cumplieron los criterios y fueron considerados diez de alta calidad metodológica y uno de moderada. La revisión sistemática mostró que niveles prenatales de vitamina D <50 nmol/L se asocian frecuentemente a un peor desarrollo mental, motor y del lenguaje de sus hijos en comparación con las madres con concentraciones  $\geq 50$  nmol/L. *Conclusión:* Aunque existe poca evidencia científica que corrobore la relación entre la deficiencia de vitamina D prenatal y su impacto en el neurodesarrollo de los hijos, los datos actuales sugieren un perjuicio sobre el desarrollo mental, motor y del lenguaje del niño.

**Palabras clave:** Embarazo; Vitamina D; Niños; Neurodesarrollo.

**Title:** Vitamin D during pregnancy and the neurodevelopment of the child: systematic review.

**Abstract:** *Background:* A deficiency of vitamin D during pregnancy has a negative impact on maternal-infant health. *Objective:* To evaluate the effect of vitamin D status during pregnancy on offspring neurodevelopmental outcomes. *Selection of studies:* We explored studies that linked maternal vitamin D status with offspring neurodevelopmental outcomes. The studies selected were identified by systematically reviewing the scientific literature published in PubMed/MEDLINE, Scopus and Cochrane until January 2018. The quality of the studies was evaluated using the Newcastle-Ottawa scale. *Results:* 164 studies were identified and reviewed for selection. This systematic review, which comprises eleven studies (ten of a high methodological quality and one moderate), shows that mothers with vitamin D levels <50 nmol/L during pregnancy had offspring with poorer mental, motor and language development compared to mothers with concentrations  $\geq 50$  nmol/L. *Conclusion:* There is still not enough scientific evidence to confirm the relationship between prenatal vitamin D deficiency and offspring neurodevelopmental outcomes. However, recent data suggest a detrimental effect on the mental, motor and language development of offspring.

**Keywords:** Pregnancy; Vitamin D; Infant; Neurodevelopment.

### Introducción

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que cerca de 1000 millones de personas en el mundo presentan deficiencia de vitamina D (Holick, 2017), afectando a un número considerable de mujeres durante el embarazo y la lactancia (Sánchez, 2010). Estudios previos indican que, en Estados Unidos, hasta un 50 % de las mujeres embarazadas puede presentar deficiencia de vitamina D (Mulligan, Felton, Riek, y Bernal-Mizrachi, 2010) y en algunos países de Europa esta deficiencia oscila entre el 10 y el 30 % (Bodnar et al., 2007; Holick, 2017; Johnson, Wagner, y Hulsey, 2011).

La vitamina D juega un papel importante en la diferenciación celular, la respuesta inmune y en el crecimiento y desarrollo fetal (Bouillon, Verstuyf, Branisteanu, Waer, y Mathieu, 1995). La deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) se ha relacionado con problemas en la gestante (preeclampsia y diabetes gestacional) y en el niño (bajo peso y menor circunferencia cefálica al nacer, pequeños para la edad gestacional, niños pretérminos, etc.) (Amegah, Klevor, y Wagner, 2017; Wei, Qi, Luo, y Fraser, 2013). Asimismo, en estudios

con modelos animales se han observado cambios en la morfología y fisiología del cerebro de las crías como consecuencia de la deficiencia de vitamina D durante la gestación (Eyles, Brown, Mackay-Sim, McGrath, y Feron, 2003).

Los resultados del estudio de cohortes prospectivo (IN-MA) realizado en 4 poblaciones de España (Sabadell, Valencia, Asturias y Guipúzcoa) indicaron que niveles de vitamina D <50 nmol/L en el embarazo se asocian con menores puntuaciones en el índice del desarrollo mental y motor de los niños a los 14 meses (Morales et al., 2012). Asimismo, una investigación reciente realizada en Australia demostró que el 19,6 % de los niños, cuyas madres eran deficientes en vitamina D, presentaban un peor desarrollo del lenguaje a los 4 años de edad. Además, en este mismo estudio, se observó que niveles mayores de vitamina D en el cordón umbilical se asociaban con un incremento en el nivel de lenguaje del niño (Gould et al., 2017).

No obstante, la investigación realizada hasta la fecha sobre el efecto de la deficiencia de vitamina D durante la gestación es limitada y no existen suficientes evidencias científicas sobre el efecto que podría tener en el neurodesarrollo del niño. En este sentido, una revisión sistemática reciente ha evaluado el efecto de la deficiencia materna de vitamina D sobre la aparición de diferentes alteraciones psicológicas en la descendencia, incluyendo 9 artículos que valoraron estudios realizados en animales y 10 en humanos, entre los cuales había un extenso rango de grupos de edad (desde la lactancia hasta

\* Correspondence address [Dirección para correspondencia]:  
Victoria Arija. Universitat Rovira i Virgili. C/ Sant Llorenç 21. 43201 Reus,  
Tarragona (España). E-mail: [victoria.arija@urv.cat](mailto:victoria.arija@urv.cat)  
(Artículo recibido: 03-04-2018; revisado: 18-06-2018; aceptado: 11-07-2018)

la edad adulta). Concretamente, los estudios realizados en humanos valoraron la relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo cognitivo, motor y trastornos psicológicos (hiperactividad, autismo y depresión) (Pet y Brouwer-Brolsma, 2016). La falta de homogeneidad de los estudios incluidos en esta revisión, con diferentes edades y enfoques diagnósticos, impidió a los autores extraer conclusiones concretas, aunque sugirieron una posible relación entre la deficiencia de vitamina D materna y los déficits en el lenguaje y la aparición de los trastornos del espectro autista.

Centrándonos en el efecto que la deficiencia de la vitamina D durante el embarazo puede tener sobre el neurodesarrollo en la etapa infantil, nos planteamos el objetivo de realizar una revisión sistemática para evaluar el efecto del estado de vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño. Nuestra hipótesis es que la deficiencia de vitamina D materna podría tener un impacto negativo en el neurodesarrollo del niño.

## Métodos

### Estrategia de búsqueda

Los estudios seleccionados fueron identificados a través de una revisión sistemática de la literatura científica publicada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane hasta Enero del 2018. Nuestra estrategia de búsqueda fue siguiendo estas palabras claves: ("Vitamin D"[Mesh] OR "Ergocalciferols"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR "Calcifediol"[Mesh] OR "24, 25-Dihydroxyvitamin D 3"[Mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh]) AND ("pregnancy" OR "pregnant" OR gesta\*) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "neonates" OR "birth outcomes" OR

"Pregnancy Outcome"[Mesh]) AND ("neurodevelopment" OR "Neurobehavioral Manifestations" OR "Neurodevelopmental Disorders" OR "Cognition" OR "cognitive function" OR "neuropsychological development" OR "motor" OR "Behavior" OR "Infant Behavior" OR "Mental Disorders" OR "Psychomotor Performance" OR "motor development" OR "mental development" OR "cognitive development" OR "infant development"). Además, se buscaron artículos manualmente a través de la bibliografía de otros estudios. No se incluyeron los comentarios, editoriales, tesis y las revisiones sistemáticas y meta-análisis se utilizaron para citar algunos estudios. No se excluyeron los estudios por el idioma y la fecha de publicación.

### Criterios de Inclusión y exclusión

Los artículos de la búsqueda se filtraron mediante el título y el resumen; las publicaciones repetidas fueron excluidas (Figura 1). Se exploraron estudios que relacionaban el estado materno de vitamina D con el neurodesarrollo del niño. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) concentraciones de vitamina D medidos en suero o plasma durante el embarazo o cordón umbilical en el parto; b) niños lactantes, preescolares y escolares. Como criterios de exclusión: a) mujeres embarazadas con enfermedades crónicas; b) mujeres adolescentes.

De cada estudio seleccionado se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, diseño del estudio, localización geográfica, punto de corte de la vitamina D, edad gestacional en el momento en que se tomó la muestra de sangre, método de laboratorio utilizado para medir las concentraciones de vitamina D y la edad, áreas y test de evaluación del neurodesarrollo.

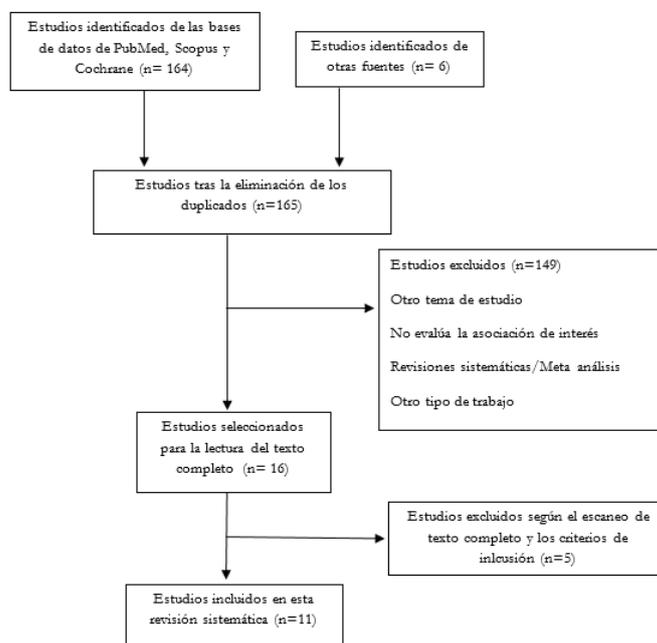


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos.

### Codificación de las variables e instrumentación

Con el objetivo de analizar la fiabilidad del proceso de selección de los estudios, dos de los autores realizaron la búsqueda de la literatura de forma independiente en las diferentes bases electrónicas y se comprobó el grado de acuerdo.

La calidad de los estudios observacionales se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa, recomendado por la Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group. La puntuación se realiza en base a tres criterios: selección (máximo 4 estrellas), comparabilidad (máximo 2 estrellas) y resultados (máximo 3 estrellas). Los estudios con una puntuación entre 7 y 9 fueron considerados de calidad metodológica alta, entre 4 y 6, moderada, y menor de 4, baja (Wells et al., 2014)

### Resultados

Se identificaron 164 artículos de las bases de datos que cumplían los criterios de inclusión especificados y en esta revisión sistemática se incluyeron 11 artículos. Los artículos revisados fueron publicados entre el año 2008 y el 2017 y a pesar que estos diferían en alguna característica en su metodología, los estudios seleccionados examinaron la relación entre la vitamina D materna y el neurodesarrollo en sus hijos.

La Tabla 1 presenta las características de los estudios seleccionados. En esta revisión se incluyeron ocho estudios realizados en países desarrollados: dos en Estados Unidos (Keim, Bodnar, y Klebanoff, 2014; Tylavsky et al., 2015), dos en Australia (Gould et al., 2017; Whitehouse et al., 2012), dos

en Inglaterra (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008), uno en España (Morales et al., 2012) y uno en China (Zhu et al., 2015) y solo tres estudios fueron realizados en países en vías de desarrollo: Vietnam, India y Republica de Seychelles (Hanieh et al., 2014; Laird et al., 2017; Veena et al., 2017).

Se incluyeron diez estudios de cohorte observacional (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Laird et al., 2017; Morales et al., 2012; Tylavsky et al., 2015; Veena et al., 2017; Whitehouse et al., 2012; Zhu et al., 2015). Solo se encontró un estudio de procedencia de un ensayo clínico (Gould et al., 2017).

En ocho estudios el neurodesarrollo del niño fue evaluado durante la lactancia y la etapa preescolar (Darling et al., 2017; Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Morales et al., 2012; Tylavsky et al., 2015; Whitehouse et al., 2012; Zhu et al., 2015) y en siete estudios fue evaluado en la etapa escolar (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008; Gould et al., 2017; Keim et al., 2014; Laird et al., 2017; Veena et al., 2017; Whitehouse et al., 2012)

Seis estudios valoraron el desarrollo mental (Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Morales et al., 2012; Veena et al., 2017; Zhu et al., 2015), seis estudios el motor (Darling et al., 2017; Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Keim et al., 2014; Morales et al., 2012; Zhu et al., 2015), dos el desarrollo social-emocional (Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014), cinco el lenguaje (Darling et al., 2017; Gould et al., 2017; Hanieh et al., 2014; Tylavsky et al., 2015; Whitehouse et al., 2012) y cinco el cociente intelectual (Darling et al., 2017; Gale et al., 2008; Keim et al., 2014; Laird et al., 2017; Veena et al., 2017).

**Tabla 1.** Características generales de los estudios incluidos.

Author, year	Country	Design	Sample	Sample, gestational age (weeks) and method of evaluating the levels of 25(OH)D	Assessment age	Neurodevelopment assessment areas	Neurodevelopment test	Conclusions
Darling et al. 2017	United Kingdom	Cohort	7065	Maternal blood, ≤22 weeks' gestation. HLPC	6-42 months and 7, 8, 9 years	Fine motor, gross motor Behavior Intelligence quotient (IQ) Reading	ALSPAC test Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Neale analysis of reading ability (NARA)	The maternal status of vitamin D during pregnancy is associated with neurodevelopmental variables.
Gale et al. 2008	United Kingdom	Cohort	440	Maternal blood, 32.6 weeks' gestation RIA	9 years	IQ Behavior	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)	Exposure to higher concentrations of 25(OH)D (>75 nmol/L) has no influence on growth, cognitive function, psychological health or cardiovascular system.
Gould et al. 2017	Australia	Data from an RCT	337	Umbilical cord, delivery. LC-MS/MS	18 months and 4 years	Mental Motor Social-emotional Language	Bayley scales (BSID III) Differential ability scales (DAS II) Clinical assessment of language fundamentals pre-school (CELF-P2)	Vitamin D levels in the umbilical cord were positively associated with language development at 18 months (p= 0.04) and at 4 years (p= 0.03).
Hanieh et al. 2014	Vietnam	Cohort	960	Maternal blood, 32 weeks' gestation. LC-MS/MS	6 months	Mental Motor Social-emotional Language	Bayley scales (BSID III) (translated into Vietnamese)	Low concentrations of vitamin D during pregnancy are associated with language difficulties in the child.

Author, year	Country	Design	Sample	Sample, gestational age (weeks) and method of evaluating the levels of 25(OH)D	Assessment age	Neurodevelopment assessment areas	Neurodevelopment test	Conclusions
Keim et al. 2014	United States	Cohort	363	Maternal blood, ≤26 weeks' gestation. RIA	8 months and 4 and 7 years	Mental IQ Motor IQ School performance Behavior	Bayley scales (BSID I) Stanford-Binet Intelligence Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Wide Range Achievement Test (WRAT) Standardized behavioral symptom	Positive association between maternal status of vitamin D and IQ and school performance between 4 and 7 years. Negative association with internalization problems at 4 years.
Laird et al. 2017	Seychelles	Cohort	189	Maternal blood, delivery LC-MS/MS	5 years	Language School performance Behavior IQ	Preschool Language Scale - revised edition (PLS-TL) Woodcock-Johnson scholastic achievement - second edition Child Behavior Checklist (CBCL) Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT)	High concentrations of vitamin D are not a limiting factor for growth or neurodevelopment in the first 5 years.
Morales et al. 2012	Spain	Cohort	1820	Maternal blood, 13.5 weeks' gestation HLPC	14 months	Mental Motor	Bayley scales (BSID II)	Higher concentrations of 25(OH)D in pregnancy are associated with improved mental and psychomotor development in infants.
Tylasky et al. 2015	United States	Cohort	1020	Maternal blood, second trimester of gestation EIA	24 months	Language	Bayley scales (BSID III)	Higher concentrations of 25(OH)D in the second trimester are positively related to the development of receptive language at 2 years.
Veena et al. 2017	India	Cohort	468	Maternal blood, NA RIA	9-10 years	Cognitive function	Kaufman Assessment Battery for children	The maternal status of vitamin D was not related to cognitive function in children.
Whitehouse et al. 2012	Australia	Cohort	743	Maternal blood, 18 weeks' gestation EIA and LC-MS/MS	2, 5, 8, 10, 14 and 17 years	Behavior Language	Child Behavior Checklist (CBCL) Peabody picture vocabulary (PPVT-R)	Vitamin D insufficiency in pregnant Caucasian women is associated with language difficulties in their children.
Zhu et al. 2015	China	Cohort	363	Umbilical cord, delivery. RIA	16 and 18 months	Mental Motor	Bayley scales for China population (BSID-CR)	A non-linear association was found between neonatal vitamin D concentrations and neurocognitive development.

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; CLIA, chemiluminescence immunoassay; RIA, radioimmunoassay; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; HPLC, high performance liquid chromatography; EIA, enzyme immunoassay; ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay; NA, not available; ALSPAC (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children, 2007); BSID (Bayley, 1993); SDQ (Goodman, 1997); WISC (Wechsler, 1999); NARA (Neale, 1997); Stanford-Binet (Terman y Merrill, 1960); DAS (Colin, 1990); CELF (Wiig, Secord y Semel, 2004); PLS (Zimmerman, Steiner y Evett, 2011); Woodcock-Johnson Scholastic Achievement (Woodcock, McGrew y Mather, 2001) K-BIT (Kaufman y Kaufman, 2004); CBCL (Achenbach y Edelrock 1987; Achenbach, 1991); PPVT-R (Dunn y Dunn, 1981)

**Evaluación de la calidad**

De acuerdo con la puntuación obtenida en la escala Newcastle-Ottawa, diez de los estudios observacionales fueron considerados de alta calidad metodológica, mientras que solo un estudio fue de calidad moderada (Tabla 2).

**Tabla 2.** Calidad metodológica de los estudios incluidos NewCastle-Ottawa.

Estudio	Selección	Comparabilidad	Resultado	Total
Darling et al., 2017	****	**	***	9
Gale et al., 2008	***		***	6
Gould et al., 2017	**	**	***	7
Hanich et al., 2014	****	*	***	8
Keim et al., 2014	***	*	***	7
Laird et al., 2017	***	*	***	7
Morales et al., 2012	**	**	***	7
Tylavsky et al., 2015	****	*	***	8
Veena et al., 2017	***	**	***	8
Whitehouse et al., 2012	***	*	***	7
Zhu et al., 2015	***	*	***	7

## Discusión

Esta revisión sistemática incluyó once estudios de cohorte (diez estudios de alta calidad metodológica y uno de moderada), que valoraban el impacto de los niveles de vitamina D en el embarazo sobre el neurodesarrollo del niño. Los resultados de la revisión sistemática indican que niveles de vitamina D < 50 nmol/L durante el embarazo tienen un efecto/impacto negativo sobre el neurodesarrollo de los niños; siendo el desarrollo del lenguaje uno de los dominios que se vio más afectado.

La mayoría de los estudios incluidos (81%) se han llevado a cabo en países desarrollados y un 88% de los estudios evaluaron los efectos de los niveles de vitamina D materna sobre el neurodesarrollo en la lactancia y en la etapa preescolar.

### Estado de la vitamina D en la gestación

La prevalencia de mujeres embarazadas con deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) en los estudios incluidos en la presente revisión puede oscilar entre el 19-49% según las características de la población. En un estudio reciente realizado en población estadounidense, las mujeres embarazadas presentaron una concentración media de vitamina D por debajo de los límites considerados como suficientes (45 nmol/L) (Keim et al., 2014), mientras que en otro estudio cifran la prevalencia de déficit de vitamina D en el 42% (Tylavsky et al., 2015). En dos estudios realizados en el Reino Unido encontraron similares prevalencias de déficit de vitamina D en embarazadas, uno con un 41 % (Darling et al., 2017) y otro con un 47 % (Gale et al., 2008). Sin embargo, en España este déficit fue bastante menor, del 19% (Morales et al., 2012). En el continente australiano, estas prevalencias se sitúan en el 42 % (Gould et al., 2017) y el 25% (Whitehouse et al., 2012). En Asia, se observan las mayores prevalencias de insuficiencia entre 60 y el 62% (Hanieh et al., 2014; Veena et al., 2017). En concreto, cabe destacar la alta prevalencia de niños con deficiencia de vitamina D (78%) en China (Zhu et al., 2015), cuyos valores se correlacionan con las concentraciones maternas (Maghbooli et al., 2007; Markestad, Aksnes, Ulstein, y Aarskog, 1984). La moderada exposición al sol es la principal fuente de vitamina D para los seres humanos (Rodríguez-Dehli et al., 2015). La estación del año, la latitud, el clima, el uso de protector solar, el color de la piel y la ropa tienen una influencia en la cantidad de rayos ultravioleta que penetran en la piel y por lo tanto, en la síntesis de vitamina D (Holick, 2004). Por otro lado, el consumo alimentario de vitamina D también interviene en los niveles de vitamina D, sin embargo, existen muy pocos alimentos con este nutriente. La ubicación geográfica, la época de extracción de sangre, el color de piel y la baja ingesta de alimentos con vitamina D podrían ser los factores más relacionados con las altas prevalencias de déficit de vitamina D encontradas en los estudios.

Actualmente, no existe un consenso sobre los niveles adecuados o inadecuados de la vitamina D en la población general y menos durante el embarazo y la etapa infantil. En

2010, el Instituto de Medicina de Estados Unidos, definió la deficiencia de vitamina D en niveles de la 25 (OH)D <30 nmol/L (12 ng/mL), insuficiencia entre 30 y 50 nmol/L (12 a 20 ng/mL) y niveles suficientes  $\geq$ 50 nmol/L ( $\geq$ 20 ng/mL) (Institute of Medicine, 2010). Por otro lado, la Sociedad Americana de Endocrinología definió como deficiencia niveles de la 25 (OH)D <50nmol/L (20 ng/mL), insuficiencia entre 52,5 y 72,5 nmol/L (21-29 ng/mL) y niveles óptimos o adecuados >75 nmol/L (>30 ng/mL) (Holick et al., 2011). Independientemente de los puntos de corte propuestos, se ha observado que los niveles de vitamina D <50 nmol/L durante el embarazo se asocian con un incremento en el riesgo de preclamsia (Wei et al., 2013), diabetes gestacional (Wei et al., 2013), niños pequeños para la edad gestacional (Santamaría et al., 2018; Wei et al., 2013) y niños prematuros (Qin, Lu, Yang, Xu, y Luo, 2016; Wei et al., 2013); mientras que los niveles de 25 (OH)D <30 nmol/L se asocian con bajo peso al nacer (Santamaría et al., 2018).

En esta revisión sistemática no todos los estudios definen la deficiencia de vitamina D en el mismo punto de corte. Se observó que en los estudios realizados en España (Morales et al., 2012), Estados Unidos (Keim et al., 2014; Tylavsky et al., 2015), Reino Unido (Darling et al., 2017), Australia (Gould et al., 2017), China (Zhu et al., 2015) e India (Veena et al., 2017) definen la deficiencia de vitamina como la Sociedad Americana de Endocrinología (<50 nmol/L); mientras que estudios en Vietnam (Hanieh et al., 2014), Republica de Seychelles (Laird et al., 2017) y además de otros estudios realizados en Reino Unido (Gale et al., 2008) y Australia (Whitehouse et al., 2012) utilizan el punto de corte de deficiencia de vitamina D propuesto por el Instituto de Medicina. En algunos de los estudios se utilizaron los dos puntos de corte (<30 o <50 nmol/L) y se pueden observar, en ambos casos, un impacto negativo en el neurodesarrollo del niño.

### Asociación del estado de vitamina D y el desarrollo cognitivo y motor

A la edad de 6 meses, Hanieh et al. (2014) no encontraron una asociación entre los niveles de vitamina D y el dominio mental, motor y social-emocional, aunque en esta investigación se observaron puntuaciones disminuidas en el lenguaje. Con el mismo test de evaluación, tampoco Keim et al. (2014) encontraron relación entre los niveles de vitamina D durante el embarazo y el neurodesarrollo a los 8 meses.

Los estudios observacionales incluidos en esta revisión, sugieren que tener niveles de 25 (OH) D <50 nmol/L en el embarazo comporta un efecto negativo en el desarrollo mental y motor de sus niños entre los 14 y 30 meses. En concreto, en un estudio de cohorte prospectivo realizado en 4 poblaciones de España (Sabadell, Valencia, Asturias, y Guipúzcoa) se observó que los hijos de mujeres con niveles de vitamina D <50 nmol/L tuvieron desventaja en la puntuación de los índices de desarrollo mental y motor, en comparación con las mujeres con niveles >75 nmol/L a los 14 meses (Morales et al., 2012). En el estudio llevado a cabo en China

se encontró que los niños a los 18 meses con niveles de vitamina D del cordón umbilical  $<21$  nmol/L presentaban una reducción de 7.06 puntos en el dominio mental y 8.04 en el motor en comparación con los que tenían niveles  $>40$  nmol/L (Zhu et al., 2015). Ambos estudios, como los dos anteriores, valoraron el neurodesarrollo a través del test BSID II. En el Reino Unido, Darling et al. (2017) encontraron que niveles deficientes de vitamina D ( $<50$  nmol/L) aumentan el riesgo de presentar dificultades en el desarrollo motor grueso a los 18 y 30 meses y en el desarrollo motor fino a los 30 meses; a diferencia de las investigaciones anteriores este estudio evaluó el desarrollo motor a través de los cuestionarios para preescolares ALSPAC.

El desarrollo cognitivo se evaluó a través de cociente intelectual. En el Reino Unido, Gale et al. (2008) fueron los primeros en evaluar la asociación entre los niveles maternos de vitamina D y el cociente intelectual del niño. Este estudio no encontró asociación entre los niveles de vitamina D en el embarazo y el cociente intelectual. Cabe destacar, que en este estudio la cohorte fue pequeña (178 madres e hijos) y los resultados no se ajustaron por variables confusoras. En un estudio reciente del mismo país y con una cohorte de 7065 madres e hijos, se encontró una asociación significativa entre los niveles de vitamina D durante la gestación  $<50$  nmol/L y la inteligencia verbal evaluada a los 8 años (OR 1.19 95% CI 1,02 a 1.39,  $p = .03$ ). Asimismo, en Estados Unidos se encontró una asociación positiva entre los niveles maternos de vitamina D y el cociente intelectual, lectura y deletreo a la edad de 4 y 7 años; y el rendimiento aritmético a los 7 años (Keim et al., 2014). No obstante, en este mismo rango de edad, un estudio realizado en la India y otro desarrollado en la República de Seychelles no encontraron asociación (Laird et al., 2017; Veena et al., 2017). En el estudio de la India, aunque utilizaron una batería más amplia de test neuropsicológicos no encontraron asociaciones. En el estudio de la República de Seychelles, la falta de asociación podría deberse a que la mayoría de las mujeres presentaron niveles suficientes de vitamina D.

Actualmente se desconocen los mecanismos biológicos en los que una deficiencia de vitamina D puede afectar el desarrollo del cerebro. Sin embargo, la vitamina D regula el 3 % de los genes del ser humano que se conocen hasta el momento (Mizwicki y Norman, 2009), por lo que, niveles deficientes de vitamina D podrían afectar el proceso de expresión de genes que codifican proteínas que controlarían la función motora y cognitiva. En una reciente revisión sistemática de modelos animales, se ha observado que la expresión genética (de genes que codifican para proteínas involucradas en la plasticidad sináptica) se ve afectada en crías de madres expuestas a una deficiencia de vitamina D (Pet y Brouwer-Brolsma, 2016). Además, una alteración en la 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> puede intervenir en el desarrollo motor a través de la vía dopaminérgica. Modelos experimentales en ratas sugieren que la vitamina D juega un papel importante en los sistemas dopaminérgicos (Pet y Brouwer-Brolsma, 2016).

Por otra parte, el desarrollo motor y el desarrollo de las funciones ejecutivas (partes frontales del cerebro) están relacionado con el proceso de mielinización (Rosselli, 1997; Rosselli 2003). La vitamina D, como esteroide neuroactivo, juega un papel esencial en la mielinización, importante para la conectividad del cerebro (Wang et al., 2016). El proceso de mielinización comienza tres meses después de la concepción, sin embargo, al nacer pocas zonas del cerebro se encuentran mielinizadas. Una deficiencia de vitamina D durante el embarazo probablemente podría interferir al inicio de este proceso y dificultar la maduración en edades posteriores. Cabe señalar, que es un proceso complejo y que la deficiencia de otros nutrientes durante el embarazo también podría influir.

Solo dos estudios encuentran una relación entre las concentraciones de vitamina D y el desarrollo del cociente intelectual. Una posible explicación podría ser la procedencia de los estudios incluidos en la presente revisión. Los estudios que no muestran relación se han llevado a cabo en países en vías de desarrollo, donde las deficiencias de micronutrientes rara vez se producen de forma aislada. En la mayoría de las poblaciones desnutridas, es probable que también estén presentes varias deficiencias de nutrientes (hierro, folato, cobre, zinc, vitamina A, B12, etc.) que afectan el desarrollo del cerebro, y por lo tanto es difícil determinar qué nutriente es responsable de los efectos particulares estudiados. Otro posible mecanismo que se ha estimado que puede influir en el retraso de ciertas capacidades cognitivas es el retraso en el crecimiento intrauterino, por ejemplo, una circunferencia cefálica menor al nacer. En diversos estudios se ha observado que niños de madres con niveles deficientes de vitamina D ( $<30$  nmol/L) presentan menor circunferencia cefálica en comparación con niños de madres con niveles superiores (Eckhardt et al. 2015; Morley et al. 2012; Song et al. 2011).

### Asociación del estado de vitamina D y el desarrollo del lenguaje

El estudio de Hanieh et al. (2014) encontró ya en el inicio del desarrollo del lenguaje (lactantes de 6 meses) una menor puntuación en la escala del lenguaje (BSID III) en los niños cuyas madres presentaban niveles de vitamina D  $<37.5$  nmol/L. En Estados Unidos, Tylasky et al. (2015) evaluaron el desarrollo del lenguaje a los 2 años (BSID II) y observaron que los hijos de madres con niveles de vitamina D  $<50$  nmol/L tenían puntuaciones menores tanto en el lenguaje receptivo como en el expresivo, en comparación con las que tenían niveles  $>75$  nmol/L. En el estudio realizado en Australia en el 2012, se observó que los hijos de mujeres con niveles de vitamina D  $<37$  nmol/L presentaban hasta el doble de riesgo de ser categorizados en la categoría de severas dificultades del lenguaje, en comparación con los hijos de mujeres con niveles  $>75$  nmol/L (OR 2.04 95% CI 1.14 a 3.68); aunque después del ajuste por las variables confusoras, el incremento del riesgo fue similar en ambos grupos (OR 1.92 95% CI 1.01 a 3.62) (Whitehouse et al., 2012). Un estudio reciente en ese país, observó que un incremento de 10 nmol/L

en los niveles de vitamina D en el cordón umbilical se asocia con un aumento de 0.6 puntos en la escala del lenguaje a los 18 meses, valorado por el BSID III y un incremento de 0.67 puntos a los 4 años evaluado por el CELF-P2 (Gould et al., 2017).

En resumen, son varios los estudios que parecen observar un impacto negativo en el desarrollo del lenguaje en los niños cuyas madres presentan niveles bajos de vitamina D. El desarrollo del lenguaje dependerá de las relaciones afectivas e intelectuales del niño, de los procesos de aprendizaje y de la maduración de la estructura anatómo-funcional. Una exposición deficiente de vitamina D en el útero podría afectar el desarrollo de las estructuras perisilvianas responsables del lenguaje (Binder et al., 1997). Estas se ven afectadas en niños con dificultades del desarrollo del lenguaje (Webster et al. 2004; Whitehouse et al. 2008). En modelos animales, se ha observado que una deficiencia de vitamina D durante la gestación puede afectar la morfología y fisiología del cerebro (Pet y Brouwer-Brolmsa, 2016). Además, en un estudio en ratones se observó una reducción del volumen del ventrículo lateral del cerebro y la expresión de los genes implicados en la supervivencia neuronal como, el factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf), el factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (Tgf- $\beta 1$ ) y la proteína Foxp2 (Forkhead box protein P2). Esta última se relaciona con la formación de regiones del cerebro asociadas con el lenguaje y el habla. Las personas que tienen una única copia funcional del factor de transcripción codificado por este gen presentan diferentes dificultades en el lenguaje (aprendizaje y control de movimientos del habla) (Gaceta Médica, 2014).

Por otro lado, se conoce que las estructuras perisilvianas incluyendo el plano temporal, la porción triangular y el giro frontal inferior del cerebro se desarrollan durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (Quarello, Stirnemann, Ville, y Guibaud, 2008). Sin embargo, no todos los estudios que evalúan el lenguaje miden la vitamina D durante este periodo. Dos estudios miden la vitamina D durante el segundo trimestre (Tylavsky et al., 2015; Whitehouse et al., 2012), un estudio durante el tercer trimestre (Hanieh et al., 2014) y un estudio durante el parto a través del cordón umbilical (Gould et al., 2017). Podría ser que los estudios que miden la vitamina D durante el tercer trimestre o al final del embarazo no reflejen los niveles de vitamina D en las etapas tempranas del embarazo.

### Asociación del estado de vitamina D y el comportamiento

En los estudios donde se valoró el comportamiento y su relación con los niveles de vitamina D durante la gestación no se encontró que existiera asociación. En Estados Unidos, Keim et al., 2014 hallaron que los niños de madres con el nivel más alto de vitamina D tienen un menor riesgo de problemas de internalización a los 4 años. Aunque, no se han observado resultados consistentes sobre la relación de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el comporta-

miento; se ha visto que bajos niveles de vitamina D pueden afectar la producción de serotonina. Se conoce que la vitamina D activa la transcripción del gen que sintetiza la serotonina en el cerebro (triptófano hidroxilasa 2) y afecta a la producción de serotonina en los tejidos periféricos (Patrick y Ames, 2014). Sin embargo, es difícil determinar si una deficiencia durante la gestación puede afectar el comportamiento o el riesgo de psicopatología durante etapas tempranas, debido a la multiplicidad de factores que explican el comportamiento del niño (factores genéticos, entorno prenatal, entorno familiar, social u otros factores individuales y ambientales).

### Fuerza y limitaciones

Se realizó una amplia estrategia de búsqueda de estudios sobre la relación del estado de la vitamina D en el embarazo con el neurodesarrollo en niño. No se hizo restricciones en cuanto al año de publicación durante el proceso de inclusión de los estudios, por lo que nuestra revisión sistemática recopila toda la información publicada hasta la fecha sobre el tema de estudio. Para controlar el riesgo de sesgo y que los resultados fueran fiables se evaluó la calidad metodológica de cada estudio. Sin embargo, las diferentes metodologías utilizadas en este tipo de estudio, como el método de laboratorio para cuantificar la vitamina D, los diferentes puntos de corte de la vitamina D, el trimestre de embarazo y la época del año en que se hizo la extracción de sangre materna, las diferentes edades en que se realizaron las evaluaciones psicológicas y las distintas baterías de test neuropsicológicos pueden influir en la obtención de resultados consistentes y convertirse en una limitación en este tipo de estudios.

Como bien se sabe, las concentraciones de vitamina D son menores en primavera y en invierno y además la extracción de sangre en un trimestre específico no refleja el estado de la vitamina D durante todo el embarazo. Asimismo, en los diferentes estudios de esta revisión se ha evaluado algún dominio del neurodesarrollo en diferentes etapas (lactancia, preescolar y escolar) hecho que dificulta la interpretación de los resultados. Se sugiere la realización de estudios que controlen los factores citados para obtener una visión más clara sobre el impacto de la deficiencia materna de vitamina D en el neurodesarrollo del niño.

### Conclusiones

Aunque la investigación del efecto del estado de la vitamina D durante el embarazo sobre el neurodesarrollo aún es limitada, los resultados de esta revisión sugieren que los niveles bajos de vitamina D tienen un impacto negativo en el neurodesarrollo durante la etapa de la lactancia, preescolar y escolar, principalmente en el desarrollo del lenguaje. Los niños de madres con concentraciones superiores de vitamina D tienen mejores puntuaciones en los diferentes test del neurodesarrollo. Estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que se basa en la evidencia de estudios observacionales

con posibles factores de confusión. Se sugieren recomendaciones para futuras investigaciones (estudios de ensayo) para comprender como el déficit materno de vitamina D puede

afectar el desarrollo del cerebro en el niño y sobre el punto de corte ideal de vitamina D durante en el embarazo para evitar un efecto negativo en el desarrollo del cerebro.

## Referencias

- Amegah, A. K., Klevor, M. K., y Wagner, C. L. (2017). Maternal Vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE*, *12*(3), 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0173605. eCollection 2017.
- Binder, J., Frost, J., Hammeke, T., Cox, R., Rao, S., y Prieto, S. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *17*(1), 353–362.
- Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., y Roberts, J. M. (2007). Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *92*(9), 3517–3522. doi: 10.1210/jc.2007-0718
- Bouillon, R., Verstuyf, A., Branisteau, D., Waer, M., y Mathieu, C. (1995). Immune modulation by vitamin D analogs in the prevention of autoimmune disease. *Verhandelingen - Koninklijke Academie Voor Geneeskunde Van België*, *57*, 371–385.
- \*Darling, A. L., Rayman, M. P., Steer, C. D., Golding, J., Lanham-New, S. A., y Bath, S. C. (2017). Association between maternal Vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *British Journal of Nutrition*, *117*(12), 1682–1692. doi: 10.1017/S0007114517001398
- Eyles, D., Brown, J., Mackay-Sim, A., McGrath, J., y Feron, F. (2003). Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*, *118*(3), 641–653. doi:10.1016/S0306-4522(03)00040-X
- Gaceta Médica. (2014). El gen Foxp2 continúa acercando al ser humano hacia el origen del lenguaje. Retrieved March 1, 2018, from <https://revistageneticamedica.com/2014/09/21/el-gen-foxp2-continua-acercando-al-ser-humano-hacia-el-origen-del-lenguaje/>
- \*Gale, C. R., Robinson, S. M., Harvey, N. C., Javaid, M. K., Jiang, B., Martyn, C. N., ... Cooper, C. (2008). Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition*, *62*(1), 68–77. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602680
- \*Gould, J. F., Anderson, A. J., Yelland, L. N., Smithers, L. G., Skeaff, C. M., Zhou, S. J., ... Makrides, M. (2017). Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *53*(1), 75–83. doi: 10.1111/jpc.13308
- \*Hanieh, S., Ha, T. T., Simpson, J. A., Thuy, T. T., Khuong, N. C., Thoang, D. D., ... Biggs, B. A. (2014). Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural vietnam: A prospective cohort study. *PLoS ONE*, *9*(6), e99005. doi: 10.1371/journal.pone.0099005
- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular. *American Journal of Clinical Nutrition*, *80*, 1678S–1688S.
- Holick, M. F. (2017). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, *357*, 266–281.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(7), 1911–1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. (2010). Washington, DC: National Academy Press.
- Johnson, D., Wagner, G., y Hulsey, T. (2011). Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *American Journal of Perinatology*, *28*, 7–12.
- \*Keim, S. A., Bodnar, L. M., y Klebanoff, M. A. (2014). Maternal and cord blood 25(OH)-vitamin D concentrations in relation to child development and behaviour. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *28*(5), 434–444. doi: 10.1111/ppe.12135
- \*Laird, E., Thurston, S. W., van Wijngaarden, E., Shamlaye, C. F., Myers, G. J., Davidson, P. W., ... Strain, J. J. (2017). Maternal vitamin D status and the relationship with neonatal anthropometric and childhood neurodevelopmental outcomes: Results from the Seychelles child development nutrition study. *Nutrients*, *9*(11). doi:10.3390/nu9111235
- Maghbooli, Z., Hossein-Nezhad, A., Shafaei, A., Karimi, F., Madani, F., y Larijani, B. (2007). Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth*, *7*, 1. doi: 10.1186/1471-2393-7-1
- Markestad, T., Aksnes, L., Ulstein, M., y Aarskog, D. (1984). 25-Hydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *American Journal Clinical of Nutrition*, *40*, 1057–1063.
- Mizwicki, M., y Norman, A. (2009). The vitamin D sterol-vitamin d receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signal*, *2*.
- \*Morales, E., Guxens, M., Llop, S., Rodriguez-Bernal, C. L., Tardon, A., Riano, I., ... Sunyer, J. (2012). Circulating 25-Hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics*, *130*(4), e913–e920. doi:10.1542/peds.2011-3289
- Mulligan, M., Felton, S., Riek, A. E., y Bernal-Mizrachi, C. (2010). Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *202*(5), 429.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2009.09.002.Implications
- Patrick, R.P., y Ames, B.N. (2014). Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, *28*(6):2398-413. doi: 10.1096/fj.13-246546
- Pet, M. A., y Brouwer-Brolsma, E. M. (2016). The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function : a Systematic Review. *Advanced in Nutrition*, *7*:665–78. doi: 10.3945/an.115.010330.To
- Qin, L., Lu, F., Yang, S., Xu, H., y Luo, B. (2016). Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, *8*(5). doi: 10.3390/nu8050301
- Quarello, E., Stirmemann, J., Ville, Y., y Guibaud, L. (2008). Assesment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*, 44–49.
- Rodríguez-Dehli, A., Riaño Galan, I., Fernández-Somoano, A., Naverrete-Muñoz, E., Espada, M., Vioque, J., y Tardón, A. (2015). Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutrición Hospitalaria*, *31*(4), 1633–1640. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8448
- Roselli, M., Ardila, A., Lopera, F., y Pineda, D. (1997). *Neuropsicología Infantil*. Medellín: Prensa Creativa.
- Roselli, M. (2003). Maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*, *1*(1), 125-144. Recuperado el 11 de Julio del 2018, de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1692-715X2003000100005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-715X2003000100005)
- Sánchez, A. (2010). Vitamina D: Actualización. *Revista Médica de Rosario*, *76*(2), 70–87.
- Santamaria, C., Bi, W. G., Leduc, L., Tabatabaei, N., Jantchou, P., Luo, Z.-C., ... Wei, S. Q. (2018). Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, *25*(12), 1–10. doi: 10.1017/S0007114517003646
- \*Tylavsky, F. A., Kocak, M., Murphy, L. E., Graff, J. C., Palmer, F. B., Völgyi, E., ... Ferry, R. J. (2015). Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: A 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients*, *7*(12), 9918–9930. doi: 10.3390/nu7125499
- \*Veena, S. R., Krishnaveni, G. V., Srinivasan, K., Thajana, K. P., Hegde, B. G., Gale, C. R., y Fall, C. H. D. (2017). Association between maternal vitamin D status during pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *26*(3), 438–449. doi: 10.6133/apjcn.032016.07
- Wang, T., Shan, L., Du, L., Feng, J., Xu, Staal, W., y Jia, F. (2016).Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Child Adolescent Psychiatry*, *25*(4):341-50. doi: 10.1007/s00787-015-0786-1
- Wei, S., Qi, H., Luo, Z., y Fraser, W. D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Maternal-Fetal y Neonatal Medicine*, *26*(9), 889–899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. Recuperado de: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- \*Whitehouse, A. J. O., Holt, B. J., Serralha, M., Holt, P. G., Kusel, M. M. H., y Hart, P. H. (2012). Maternal Serum Vitamin D Levels During Pregnancy and Offspring Neurocognitive Development. *Pediatrics*, *129*(3), 485–493. doi:10.1542/peds.2011-2644
- \*Zhu, P., Tong, S., Hao, J., Tao, R., Huang, K., Hu, W., ... Tao, F. (2015). Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *The Journal of Nutrition*, *145*, 1232–38. doi:10.3945/jn.114.208801.the