



## EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



# EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO Y DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL CRECIMIENTO FETAL

---

SANDRA DÍAZ TORRES



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

Unidad de Epidemiología Nutricional y de Salud Pública

Departamento de Ciencias Médicas Básicas

TESIS DOCTORAL

# Efecto del estado nutricional materno y de la suplementación prenatal con hierro sobre el crecimiento fetal

SANDRA DÍAZ TORRES

TESIS DIRIGIDA POR LA PROF. DRA. VICTORIA ARIJA VAL

Y EL DR. ANDRÉS DÍAZ LÓPEZ

Reus, Tarragona

2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES



Victoria Arija Val, Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Universidad Rovira i Virgili.

Andrés Díaz-López, Profesor Serra Hünter con opción a permanencia en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Universidad Rovira i Virgili.

HACEMOS CONSTAR que el presente trabajo titulado “Efecto del estado nutricional materno y de la suplementación prenatal con hierro sobre el crecimiento fetal”, que presenta la Sra. Sandra Díaz Torres para la obtención del título de Doctora, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas de esta Universidad.

Reus, 24 de julio de 2024

**ARIJA VAL,  
MARÍA  
VICTORIA  
(AUTENTICA  
CIÓN)** Firmado digitalmente por ARIJA VAL, MARÍA VICTORIA (AUTENTICACIÓN) Fecha: 2024.07.24 14:07:17 +02'00'

**DIAZ LOPEZ,  
ANDRES  
(AUTENTICA  
CIÓN)** Firmado digitalmente por DIAZ LOPEZ, ANDRES (AUTENTICACIÓN) Fecha: 2024.07.24 14:04:04 +02'00'

Dra. Victoria Arija Val  
Unidad de Salud Pública y Epidemiología  
Nutricional  
Departamento de Ciencias Médicas Básicas  
Universidad Rovira i Virgili

Dr. Andrés Díaz López  
Unidad de Salud Pública y Epidemiología  
Nutricional  
Departamento de Ciencias Médicas Básicas  
Universidad Rovira i Virgili

Los directores de la tesis doctoral

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a la Prof. Dra. Victoria Arija Val y al Dr. Andrés Díaz López por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral, así como por toda su ayuda y apoyo durante estos tres años.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**AEG:** adecuado para la edad gestacional

**BPN:** bajo peso al nacer

**DBP:** diámetro biparietal

**DietMed:** dieta mediterránea

**ECA:** ensayos controlados aleatorios

**FS:** ferritina sérica

**FUR:** fecha de la última regla

**FPP:** fecha probable de parto

**GEG:** grande para la edad gestacional

**GPG:** ganancia de peso gestacional

**Hb:** hemoglobina

**IMC:** índice de masa corporal

**LCN:** longitud coronilla-nalgas

**LF:** longitud del fémur fetal

**PA:** perímetro abdominal

**PC:** perímetro cefálico

**PEG:** pequeño para la edad gestacional

**PFE:** peso fetal estimado

**RCIU:** restricción del crecimiento intrauterino

**rDietMed:** puntuación relativa de DietMed

**T1:** primer trimestre

**T2:** segundo trimestre

**T3:** tercer trimestre

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>13</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>19</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>Crecimiento fetal desde la concepción hasta el nacimiento.....</b>	<b>29</b>
Biometrías fetales.....	30
Valoración del crecimiento fetal.....	36
¿Cuánto dura un embarazo?.....	40
Alteraciones del crecimiento fetal.....	40
Importancia del crecimiento fetal óptimo .....	45
<b>Factores de riesgo que afectan al crecimiento fetal.....</b>	<b>47</b>
Factores de riesgo ambientales .....	47
Factores de riesgo relacionados con las características fetales y maternas.....	49
<b>Influencia de la dieta de la embarazada sobre el crecimiento fetal .....</b>	<b>55</b>
Dieta mediterránea .....	55
Dieta Mediterránea y crecimiento fetal .....	57
Necesidades nutricionales de la embarazada relacionadas con el crecimiento fetal.....	58
<b>Importancia del estado de hierro materno en el crecimiento fetal .....</b>	<b>62</b>
Funciones del hierro en el cuerpo humano .....	62
Metabolismo del hierro corporal.....	62
<b>Estado de hierro materno durante el embarazo .....</b>	<b>66</b>
Factores asociados al estado del hierro materno.....	67
Biomarcadores del estado de hierro sérico .....	71

<b>Déficit y exceso de hierro: causas y consecuencias .....</b>	<b>73</b>
Prevalencia de diferentes estados de hierro en el embarazo .....	74
Efecto del déficit o exceso de hierro materno sobre el crecimiento fetal .....	75
Ingesta de hierro durante el embarazo.....	79
Ingesta prenatal de hierro y otros micronutrientes y crecimiento fetal .....	80
<b>Suplementación con hierro durante el embarazo y crecimiento fetal....</b>	<b>82</b>
Suplementación con hierro: sistemática o personalizada.....	83
Efecto de la suplementación prenatal con hierro en el estado de hierro materno .....	84
Efecto de la suplementación prenatal con hierro sobre el crecimiento fetal .....	85
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>93</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>97</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
<b>Artículo 1 .....</b>	<b>107</b>
<b>Artículo 2 .....</b>	<b>121</b>
<b>Artículo 3 .....</b>	<b>141</b>
<b>RESUMEN DE RESULTADOS .....</b>	<b>177</b>
<b>DISCUSIÓN GENERAL .....</b>	<b>181</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>193</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>199</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>245</b>
<b>Anexo 1: Figura 1 - Artículo 1 .....</b>	<b>245</b>
<b>Anexo 2: Figura 2 - Artículo 2 .....</b>	<b>246</b>
<b>Anexo 3: Figura 3 - Artículo 2 .....</b>	<b>248</b>
<b>Anexo 4: Figura suplementaria 1 - Artículo 2 .....</b>	<b>250</b>
<b>Anexo 5: Tabla suplementaria 1 - Artículo 2.....</b>	<b>252</b>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# RESUMEN

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## RESUMEN

Esta tesis doctoral examina el efecto del estado nutricional materno y de la suplementación prenatal con hierro sobre el crecimiento fetal, un aspecto fundamental para la salud perinatal del recién nacido. La investigación adquiere relevancia debido a la asociación entre el bajo peso al nacer (BPN), y la condición de ser pequeño para la edad gestacional (PEG) o grande para la edad gestacional (GEG), con un mayor riesgo de complicaciones perinatales y enfermedades crónicas en la adultez, como trastornos metabólicos y cardiovasculares. Por lo tanto, identificar y gestionar adecuadamente los factores que afectan negativamente el crecimiento fetal es crucial para mejorar los resultados de salud tanto en la infancia como en la adultez.

Factores como la calidad de la dieta materna, el estado de hierro materno y la suplementación con hierro durante el embarazo desempeñan un papel determinante en el crecimiento del feto. Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios sobre nutrientes individuales, existe una falta de comprensión integral sobre cómo la combinación de la dieta, el estado de hierro materno y la suplementación con hierro influyen en el crecimiento fetal. Esta tesis se propone llenar este vacío, evaluando la calidad de la dieta, especialmente la adherencia a la dieta mediterránea, y el estado de hierro materno, así como el efecto de diferentes regímenes de suplementación con hierro, ajustados según el estado inicial de hemoglobina de las embarazadas sin anemia.

El estudio principal de esta investigación es el ensayo clínico ECLIPSES, un estudio aleatorizado, controlado, de grupos paralelos y triple ciego, realizado en Tarragona, España, entre 2013 y 2017. Este ensayo incluye a 791 mujeres embarazadas sin anemia, que fueron divididas en dos estratos según sus niveles de hemoglobina: Estrato 1 (110-130 g/L) y Estrato 2 (>130 g/L). Dentro de cada estrato, las participantes fueron asignadas aleatoriamente a recibir diferentes dosis de hierro (80 mg vs. 40 mg para el Estrato 1, y 40 mg vs. 20 mg para el Estrato 2), dependiendo de su estado inicial de hierro. Este diseño permite evaluar el impacto

de la suplementación personalizada en el crecimiento fetal, monitorizado mediante biometría fetal en cada trimestre del embarazo y con las medidas antropométricas del recién nacido.

Además, se llevaron a cabo otros diseños longitudinales observacionales para complementar los resultados del ensayo clínico. Uno de estos diseños se centra en evaluar la adherencia a la dieta mediterránea en una cohorte de 614 mujeres, analizando cómo este patrón alimentario influye en el crecimiento fetal. Otro diseño longitudinal involucró a 713 pares de madre e hijo, centrado en medir los niveles de ferritina sérica materna (FS), un marcador crucial del estado de hierro corporal, durante el primer y tercer trimestre del embarazo. Además, las participantes fueron categorizadas en tres trayectorias de niveles de FS: baja, media y alta, lo que permitió una evaluación detallada del impacto de los niveles de hierro sobre el crecimiento fetal.

Los resultados del estudio revelan que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de nacimientos PEG, sugiriendo que la promoción de este tipo de dieta puede ser una estrategia efectiva para mejorar los resultados perinatales. Este efecto protector fue consistente en gestantes con peso normal y sobrepeso, independientemente de su contexto socioeconómico, educativo, edad, hábitos de vida como el tabaquismo, y planificación del embarazo.

La suplementación prenatal con hierro demuestra ser un factor clave en el crecimiento fetal. Sin embargo, los resultados destacan la necesidad de una dosificación cuidadosa y personalizada. Encontramos que en gestantes con niveles iniciales normal-altos de hemoglobina (110-130 g/L), la suplementación con dosis excesivas de hierro, es decir, 80 mg/d en comparación con 40 mg/d, se asocia con un mayor riesgo de tener hijos tanto PEG como GEG, observándose estos efectos ya desde el tercer trimestre y confirmándose al nacer. Además, las altas dosis (80 mg/d) de hierro se correlacionan con un aumento en el riesgo de una longitud del fémur (LF) menor al rango normal en el tercer trimestre. En particular, en gestantes con niveles iniciales altos de hemoglobina (>130 g/L), una dosis diaria de 40 mg de hierro, en comparación con 20 mg/d, aumenta el riesgo de perímetro cefálico por encima del rango normal, lo que enfatiza la importancia de ajustar la suplementación según el estado individual de hierro.

Observando los efectos negativos sobre el crecimiento fetal encontrados por las altas dosis de suplementación prenatal con hierro, adicionalmente observamos que los niveles elevados de ferritina sérica (FS) materna tanto en el primer como en el tercer trimestre del embarazo se asocian con una reducción de biometrías fetales, como el peso fetal estimado, la LF y el perímetro cefálico (PC) en el tercer trimestre, además de aumentar el riesgo de BPN. En contraste, niveles bajos de FS materna sin anemia en el tercer trimestre están relacionados con un mayor PEF y un menor riesgo de PC reducido. Una trayectoria alta de FS durante el embarazo incrementa el riesgo de una LF más corta, y niveles elevados de FS en el tercer trimestre también se asocian con menor peso y PC al nacer.

Los resultados de esta tesis tienen importantes implicaciones para la práctica clínica, subrayando la necesidad de un cribado precoz y universal del estado de hierro materno. La personalización de la suplementación con hierro es fundamental, ajustándose a las necesidades específicas de cada embarazada para evitar tanto la deficiencia como el exceso de hierro. Estos enfoques deben ser integrados en las guías clínicas y los programas de atención prenatal, con el objetivo de optimizar el crecimiento fetal y prevenir complicaciones perinatales relacionadas con el estado de hierro.

Así mismo, la promoción de una dieta mediterránea durante el embarazo no solo podría contribuir a mejorar el estado nutricional materno, sino también a reducir los riesgos de crecimiento fetal inadecuado, proporcionando una estrategia nutricional accesible y efectiva para mujeres embarazadas. La evidencia obtenida sugiere que las políticas de salud pública y los programas educativos deberían enfatizar la importancia de una dieta equilibrada y variada durante el embarazo.

En conclusión, esta tesis subraya la relevancia de una nutrición materna adecuada y una gestión precisa de la suplementación con hierro para optimizar el crecimiento fetal y prevenir complicaciones perinatales. Los hallazgos destacan la necesidad de implementar estrategias integrales y personalizadas en la atención prenatal, basadas en evidencia científica y adaptadas a las características individuales de cada embarazada. La supervisión continua por parte de las matronas resulta esencial para garantizar los mejores resultados posibles tanto para la embarazadas como para su descendencia.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# ABSTRACT

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## ABSTRACT

This doctoral thesis examines the effect of maternal nutritional status and prenatal iron supplementation on fetal growth, a fundamental aspect of neonatal health. The research gains relevance due to the association between low birth weight (LBW), being small for gestational age (SGA), or large for gestational age (LGA), and an increased risk of perinatal complications and chronic diseases in adulthood, such as metabolic and cardiovascular disorders. Therefore, identifying and properly managing the factors that negatively affect fetal growth is crucial for improving health outcomes in both childhood and adulthood.

Factors such as maternal diet quality, maternal iron status, and iron supplementation during pregnancy play a determining role in fetal growth. However, despite numerous studies on individual nutrients, there is a lack of comprehensive understanding of how the combination of diet, maternal iron status, and iron supplementation influence fetal growth. This thesis aims to fill this gap by evaluating diet quality, especially adherence to the Mediterranean diet, and maternal iron status, as well as the effect of different iron supplementation regimens adjusted according to the initial hemoglobin status of non-anemic pregnant women.

The main study of this research is the ECLIPSES clinical trial, a randomized, controlled, parallel-group, triple-blind study conducted in Tarragona, Spain, between 2013 and 2017. This trial includes 791 pregnant women without anemia, divided into two strata according to their hemoglobin levels: Stratum 1 (110-130 g/L) and Stratum 2 (>130 g/L). Within each group, participants were assigned to receive different doses of iron (80 mg vs. 40 mg for Stratum 1, and 40 mg vs. 20 mg for Stratum 2), depending on their initial iron status. This design allows for the evaluation of the impact of personalized supplementation on fetal growth, monitored through fetal biometry in each trimester of pregnancy and newborn anthropometric measurements.

Additionally, other longitudinal observational designs were conducted to complement the clinical trial results. One of these designs focuses on assessing

adherence to the Mediterranean diet in a cohort of 614 women, analyzing how this dietary pattern influences fetal growth. Another longitudinal design involved 713 mother-child pairs, focused on measuring maternal serum ferritin (SF) levels, a crucial marker of body iron status, during the first and third trimesters of pregnancy. Furthermore, participants were categorized into three trajectories of SF levels: low, medium, and high, allowing for a detailed assessment of the impact of iron levels on fetal growth.

The study results reveal that greater adherence to the Mediterranean diet is associated with a lower risk of SGA births, suggesting that promoting this type of diet could be an effective strategy to improve perinatal outcomes. This protective effect was consistent in women with normal and overweight, regardless of their socioeconomic, educational context, age, lifestyle habits like smoking, and pregnancy planning.

Prenatal iron supplementation proves to be a key factor in fetal growth. However, the results highlight the need for careful and personalized dosing. We found that in women with normal-high initial hemoglobin levels (110-130 g/L), excessive iron supplementation, i.e., 80 mg/d compared to 40 mg/d, is associated with an increased risk of having SGA and LGA babies, with these effects observed as early as the third trimester and confirmed at birth. Moreover, high doses (80 mg/d) of iron correlate with an increased risk of a femur length (FL) shorter than the normal range in the third trimester. In particular, in women with high initial hemoglobin levels (>130 g/L), a daily dose of 40 mg of iron, compared to 20 mg/d, increases the risk of head circumference (HC) above the normal range, emphasizing the importance of adjusting supplementation according to individual iron status.

In light of the negative effects on fetal growth found with high doses of prenatal iron supplementation, we also observed that elevated maternal serum ferritin (SF) levels in both the first and third trimesters of pregnancy are associated with reduced fetal biometrics, such as estimated fetal weight, FL, and HC in the third trimester, in addition to increasing the risk of LBW. In contrast, low maternal serum ferritin levels without anemia in the third trimester are related to higher estimated fetal weight (EFW) and a lower risk of reduced HC. A high SF trajectory during pregnancy increases the risk of shorter FL, and elevated SF levels in the third trimester are also associated with lower birth weight and HC.

The results of this thesis have important implications for clinical practice, underscoring the need for early and universal screening of maternal iron status. Personalization of iron supplementation is essential, adjusted to the specific needs of each pregnant woman to avoid both iron deficiency and excess. These approaches should be integrated into clinical guidelines and prenatal care programs, aiming to optimize fetal growth and prevent perinatal complications related to iron status.

Furthermore, promoting a Mediterranean diet during pregnancy could not only improve maternal nutritional status but also reduce the risks of inadequate fetal growth, providing an accessible and effective nutritional strategy for pregnant women. The evidence obtained suggests that public health policies and educational programs should emphasize the importance of a balanced and varied diet during pregnancy.

In conclusion, this thesis highlights the relevance of adequate maternal nutrition and precise management of iron supplementation to optimize fetal growth and prevent perinatal complications. The findings emphasize the need to implement comprehensive and personalized strategies in prenatal care, based on scientific evidence and adapted to the individual characteristics of each pregnant woman. Continuous monitoring by midwives is essential to ensure the best possible outcomes for both the pregnant women and their offspring.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# JUSTIFICACIÓN

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## JUSTIFICACIÓN

El crecimiento fetal óptimo es crucial para la salud inmediata y a largo plazo de los recién nacidos. Aquellos clasificados como PEG, GEG o BPN enfrentan un mayor riesgo de complicaciones perinatales y de desarrollar enfermedades crónicas en la vida adulta, además de presentar dificultades en el desarrollo cognitivo, motor y emocional. La identificación temprana y la corrección de las alteraciones en el crecimiento fetal son fundamentales para implementar intervenciones efectivas y prevenir complicaciones graves.

Aunque hay evidencia significativa sobre los efectos de nutrientes individuales y combinaciones de alimentos en los parámetros de crecimiento del recién nacido, comprender de manera integral el impacto de la calidad de la dieta materna en los resultados del parto requiere un análisis de los patrones dietéticos. Este enfoque, más completo, examina las correlaciones entre los componentes de la dieta y otros hábitos de vida, ofreciendo una visión holística del problema. Además del patrón dietético prenatal, diversos factores maternos como la edad, el índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo, el aumento de peso gestacional, el nivel educativo, la clase social y el tabaquismo influyen en el crecimiento fetal.

Por otra parte, aunque el hierro es esencial para la salud materna y fetal, tanto su deficiencia como su exceso pueden tener efectos adversos. El impacto de los niveles elevados de hierro materno en el crecimiento fetal y el efecto de la suplementación prenatal con hierro sobre el crecimiento fetal, han sido poco estudiados, especialmente en términos de biometría fetal durante el embarazo.

Esta tesis es relevante porque abordará las deficiencias actuales en la comprensión de cómo la dieta materna, el estado de hierro materno y la suplementación con hierro afectan el crecimiento fetal. Los hallazgos proporcionarán una base para recomendaciones dietéticas y de suplementación más precisas durante el embarazo, con el objetivo de mejorar la salud perinatal y a largo plazo.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# INTRODUCCIÓN

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# INTRODUCCIÓN

## CRECIMIENTO FETAL DESDE LA CONCEPCIÓN HASTA EL NACIMIENTO

La determinación precisa de la edad gestacional es esencial para mejorar los resultados perinatales y es un objetivo clave en la investigación y la salud pública (Pettker *et al.*, 2017), ya que es crucial para ajustar los rangos de referencia de los parámetros biométricos fetales a medida que avanza el embarazo. Esto es fundamental para diferenciar entre un crecimiento fetal normal y un posible retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) (Salomon *et al.*, 2019). Tan pronto se disponga de la información sobre la fecha de la última regla (FUR) o de la primera ecografía, se deben establecer la edad gestacional y la fecha probable de parto (FPP), y documentar estos datos en la historia clínica de la embarazada (Pettker *et al.*, 2017).

Tradicionalmente, la estimación de la edad gestacional se ha basado en la FUR, asumiendo que la concepción ocurre en la mitad del ciclo menstrual. Este método estima la edad gestacional agregando 14 días a la fecha de concepción, expresándola en semanas. Sin embargo, la precisión de la FUR es limitada, ya que en ocasiones las embarazadas no recuerdan con exactitud esta fecha (Pettker *et al.*, 2017). Actualmente, las ecografías realizadas antes de las 20 semanas de gestación se consideran el método más fiable para estimar la edad gestacional, con un margen de error de cerca de una semana (Papageorghiou *et al.*, 2014).

La medición ecográfica del embrión o feto en el primer trimestre (hasta las 13 semanas de gestación) es el método más preciso para establecer o confirmar la edad gestacional. Si el embarazo fue resultado de una técnica de reproducción asistida, se debe utilizar la edad gestacional derivada de la transferencia del embrión y la fecha de transferencia para asignar la FPP (Pettker *et al.*, 2017). Entre los parámetros ecográficos más precisos para estimar la edad gestacional se encuentran el diámetro biparietal (DBP) y la LCN (Salomon *et al.*, 2019).

La determinación de la FPP en las primeras etapas de la atención prenatal es crucial, ya que permite programar la atención obstétrica adecuada, interpretar pruebas prenatales, evaluar el crecimiento fetal y planificar intervenciones para evitar partos prematuros o postérmino y sus complicaciones (Reddy *et al.*, 2014). Cuando se ha establecido la FPP mediante una ecografía temprana precisa, no se deben utilizar ecografías posteriores para recalcular la edad gestacional. Se pueden utilizar ecografías seriadas para determinar si el crecimiento en el intervalo ha sido normal. Es crucial distinguir entre el tamaño fetal en un momento específico y el crecimiento fetal, ya que el crecimiento es un proceso dinámico que debe ser evaluado a través de al menos dos ecografías realizadas en diferentes momentos (Salomon *et al.*, 2019). Los cambios posteriores en la FPP deben reservarse para circunstancias excepcionales y documentarse claramente en la historia clínica. La edad gestacional en el momento del parto representa la mejor estimación obstétrica para fines de atención clínica y debe registrarse en el certificado de nacimiento (Pettker *et al.*, 2017).

La práctica clínica actual combina los datos ecográficos con la FUR para determinar la edad gestacional, priorizando los datos ecográficos, especialmente cuando hay una discrepancia significativa de 7-10 días o más entre ambos métodos. Esta diferencia podría ser indicativa de una posible restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) desde etapas tempranas, lo cual es particularmente relevante en mujeres con ciclos menstruales irregulares (Pettker *et al.*, 2017). Aunque el crecimiento fetal restringido se asocia con riesgos como la muerte fetal, RCIU o parto prematuro, estos son considerados embarazos de alto riesgo que requieren un seguimiento cercano (Salomon *et al.*, 2019).

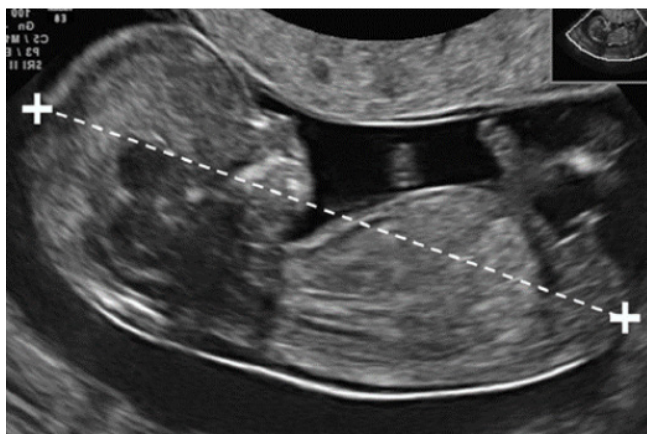
Un diagnóstico temprano basado en una estimación precisa de la edad gestacional y en estándares poblacionales actualizados para la LCN es crucial para prevenir complicaciones de salud a largo plazo (Ioannou *et al.*, 2013).

### **Biometrías fetales**

Las biometrías fetales son fundamentales en la ecografía obstétrica, ya que permite evaluar el crecimiento del feto. Para fetos con edad gestacional bien establecida, la medición de parámetros clave y la estimación del peso fetal a través de fórmulas validadas ayudan a identificar y monitorear a los fetos con crecimiento fetal alterado. El seguimiento ecográfico del tamaño fetal a lo largo del tiempo

ofrece información valiosa sobre el crecimiento, mejorando la detección de bebés con RCIU, especialmente aquellos con riesgo de morbilidad (Salomon *et al.*, 2019).

### Longitud coronilla-nalgas (LCN)



**Figura 1:** Técnica para medir la longitud cráneo-nalgas (LCN)

en un feto con LCN de 60 mm (12 semanas y 3 días).

Se observa la posición neutra del cuello

(Salomon *et al.*, 2013).

Para medir la LCN se pueden emplear tanto la vía transabdominal como la transvaginal. Es necesario obtener una vista sagital de la línea media del embrión o feto, preferiblemente con éste colocado de manera horizontal en la pantalla del ultrasonido. La imagen debe ampliarse lo suficiente para ocupar la mayor parte del ancho de la pantalla, garantizando que la línea de medición entre la coronilla y la rabadilla forme un ángulo cercano a los 90° con respecto al haz de ultrasonido (Salomon *et al.*, 2009).

Para medir el feto en una posición neutra, sin flexión ni hiperextensión, se deben usar calibradores electrónicos, asegurando que los puntos de la coronilla y la rabadilla estén bien definidos, y evitando incluir estructuras como el saco vitelino. Además, es crucial que haya líquido amniótico visible entre el mentón y el pecho del feto, lo que indica que no está flexionado, aunque esto puede ser difícil de conseguir en gestaciones tempranas, entre las 6 y 9 semanas, cuando el embrión suele estar hiperflexionado. En estos casos, la medición obtenida puede representar la longitud desde el cuello hasta la rabadilla, aunque se sigue denominando LCN. En las etapas muy tempranas del embarazo, a menudo no es posible distinguir

los extremos cefálico y caudal, por lo que se realiza una medición de la longitud máxima (Salomon *et al.*, 2013).

### Diámetro biparietal (DBP)



**Figura 2:** Se observa una imagen axial verdadera de la cabeza fetal, con los calibradores posicionados para medir el DBP (Salomon *et al.*, 2013).

Para obtener mediciones precisas del DBP es esencial que estas se realicen en la vista axial más grande y simétrica de la cabeza fetal, asegurándose de que no esté afectada por la presión del transductor ni distorsionada por estructuras cercanas (Loughna *et al.*, 2009). La medición se realiza visualizando la cabeza fetal en un corte axial transversal, preferiblemente cuando el feto se encuentra en posición occipital transversal. El DBP se mide de «out-in», es decir, desde la superficie externa del cráneo más cercana al transductor hasta el margen interno de la tabla craneal opuesta, o «out-out», desde la superficie externa al margen externo de la tabla craneal opuesta (E. *et al.*, 2017).

La exactitud de esta medida varía según el trimestre del embarazo; en el segundo trimestre tiene una exactitud de aproximadamente  $\pm 7$  días, aumentando a  $\pm 9$  días en el tercer trimestre. Algunos estudios sugieren que la variabilidad puede llegar a ser de hasta  $\pm 13$  días después de la semana 18 y de hasta  $\pm 25$  días en el tercer trimestre. Es crucial tener en cuenta si se ha utilizado la técnica «out-out» o «out-in» al comparar las mediciones ecográficas obtenidas con los estándares de referencia (E. *et al.*, 2017).

### Perímetro cefálico (PC)



**Figura 3:** Biometría fetal estándar.

Medición ecográfica de perímetro cefálico (PC)

(Salomon *et al.*, 2022).

El PC se mide en la misma posición que el DBP. Puede utilizarse un medidor topográfico o un digitalizador electrónico, trazando el margen externo del cráneo o aplicando la fórmula del perímetro de una elipse basada en los diámetros mayor y menor medidos desde las superficies externas de la pared craneal (E. *et al.*, 2017).

Una vez que la LCN supera los 84 mm, debe utilizarse el perímetro cefálico (PC) para la datación del embarazo. El PC, con o sin FL, puede utilizarse para estimar la edad gestacional a partir del segundo trimestre si no se dispone de una ecografía del primer trimestre y la historia menstrual no es fiable (Salomon *et al.*, 2019).

La medición ecográfica del PC fetal es un parámetro esencial en casos de tamaño anormal de la cabeza fetal, así como para la estimación del peso fetal, (Poojari *et al.*, 2022) y es especialmente útil para la valoración tanto de la edad gestacional como del tamaño fetal durante la segunda mitad del embarazo. A diferencia del DBP, el PC es menos susceptible a las variaciones en la forma del cráneo (Johnsen *et al.*, 2006).

## Longitud del fémur (LF)



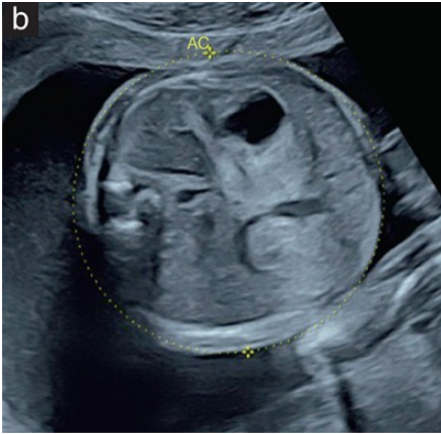
**Figura 4:** Biometría fetal estándar.

Medición ecográfica de la longitud del fémur (LF)  
(Salomon *et al.*, 2022).

La LF es una medida clave en la ecografía fetal utilizada para calcular la edad gestacional. La LF se mide entre dos extremos romos del hueso, excluyendo la epífisis femoral distal de la medición, especialmente visible después de la semana 32 de gestación. La técnica de medición implica alinear el transductor con el eje longitudinal del hueso, asegurándose de que el haz esté perpendicular a la diáfisis (E. *et al.*, 2017). Esta métrica es confiable para la estimación de la edad fetal, mostrando una variabilidad de aproximadamente  $\pm 1$  semana a partir del segundo trimestre. Sin embargo, su fiabilidad disminuye en el tercer trimestre, con una exactitud en el cálculo de la edad gestacional de aproximadamente  $\pm 9$  días (Bromley *et al.*, 1993).

Después de las 18 semanas de gestación, obtener mediciones precisas de la LCN se vuelve más difícil; sin embargo, la LF ha demostrado ser un buen sustituto para la evaluación del crecimiento fetal en etapas más avanzadas. La correlación entre la LF y la LCN permite que la medición ecográfica de la LF sea utilizada como un indicador fiable del crecimiento fetal en el segundo y tercer trimestre. Para asegurar una correcta estimación de la edad gestacional y el crecimiento fetal, es fundamental extrapolar estas mediciones a tablas de referencia actualizadas y adecuadas para la población en estudio (Papageorgiou *et al.*, 2014).

## Perímetro abdominal (PA)



**Figura 5:** Biometría fetal estándar.

Medición ecográfica del perímetro abdominal (PA)

(Salomon *et al.*, 2022).

La medición del PA se realiza mediante imágenes axiales transversales del abdomen fetal, especialmente a nivel del hígado. Esta medición puede hacerse utilizando un medidor topográfico o un digitalizador electrónico, o midiendo los diámetros anteroposterior y transversal y aplicando la fórmula  $((D1 + D2) \times 1.57)$  (E. *et al.*, 2017). El PA es esencial para evaluar el tamaño y la proporción corporal del feto, ya que indica principalmente el tamaño del hígado y las reservas de glucógeno, reflejando el estado nutricional del feto (Campbell & Thoms, 1977).

Es crucial para detectar la RCIU, tanto simétrica como asimétrica. Un PA por debajo del percentil 10 sugiere posibles anomalías en el crecimiento, y mediciones por debajo del percentil 3 son una evidencia clara de RCIU. Un PA normal tiene un alto valor predictivo negativo para RCIU (Galan & Grobman, 2019). La variabilidad del PA aumenta con la edad gestacional y es un componente crítico en las fórmulas de estimación del peso fetal. Los estudios indican que no existen diferencias significativas en el PA entre diferentes razas y contextos socioeconómicos, lo que subraya su utilidad y fiabilidad en la práctica clínica obstétrica (Hadlock *et al.*, 1987).

### *Peso fetal estimado (PFE)*

Entre las diversas fórmulas propuestas para calcular el PFE, la fórmula de Hadlock es ampliamente reconocida por su baja tasa de error, con un error medio absoluto alrededor del 8.6 % (Hadlock *et al.*, 1985). Además, Gardosi *et al.* propusieron el uso de gráficos de crecimiento fetal personalizados, que tienen en cuenta factores individuales como la raza, la estatura y el peso materno, el sexo del feto y la paridad, para mejorar la precisión del PFE (Gardosi *et al.*, 1995).

La fórmula Hadlock-3, que utiliza las medidas de PC, PA y LF, es reconocida por su estabilidad matemática, por lo que se sugiere su aplicación en la mayoría de los entornos clínicos. La desviación del tamaño fetal estimado con respecto a la media para la edad gestacional debería representarse como un percentil o puntuación Z, y es importante especificar en el informe el estándar de referencia utilizado. Es preferible emplear registros biométricos fetales obtenidos de manera prospectiva y basados en la población, minimizando el sesgo metodológico, siempre que sea posible (Salomon *et al.*, 2022).

La evaluación del PFE sigue siendo una herramienta crucial para monitorear el crecimiento fetal. Además, la velocidad de crecimiento fetal es un indicador particularmente sensible para detectar anomalías (Bruin *et al.*, 2021).

### **Valoración del crecimiento fetal**

En 1958 se publicaron las primeras imágenes ecográficas del feto, que permitieron la detección prenatal de ciertas condiciones (Donald *et al.*, 1958). En la práctica clínica actual, la evaluación del crecimiento fetal se basa comúnmente en mediciones ecográficas de parámetros específicos, comparadas con tablas de crecimiento diseñadas generalmente para poblaciones europeas o caucásicas (Papageorghiou *et al.*, 2014).

### *Valoración del crecimiento fetal en el primer trimestre*

En la evaluación del crecimiento fetal durante el primer trimestre del embarazo, los parámetros ecográficos del DBP y la LCN son esenciales. Altman y Chitty destacaron que ambos parámetros proporcionan estimaciones de la edad gestacional más precisas que la FUR, con la LCN siendo confiable hasta 65 mm y el DBP hasta 23 mm, correspondientes a una edad gestacional de aproximadamente 12 semanas

y 5 días (Altman & Chitty, 1997). Verburg *et al.* indicaron que más allá de 23 mm de DBP, este parámetro ofrece mayor fiabilidad que la LCN debido a un aumento en la desviación estándar de la LCN (Verburg *et al.*, 2008).

La datación del embarazo mediante un examen ecográfico temprano a las 8-14 semanas, basado en la medición de la LCN fetal, parece ser el método más confiable para establecer la edad gestacional (Salomon *et al.*, 2019). Estudios confirman que esta medición ofrece un intervalo de confianza (IC) del 95 % de aproximadamente +/- 5 días, manteniendo su relevancia clínica en el primer trimestre (Ioannou *et al.*, 2013).

La evidencia actual respalda la recomendación de que en embarazos con riesgo elevado de desarrollar RCIU, se realice al menos una medición de la LCN durante el primer trimestre para garantizar una datación gestacional fiable (Salomon *et al.*, 2019). Además, la LCN continúa siendo un parámetro esencial en la evaluación del crecimiento fetal, ya que su valor en el primer trimestre tiene una fuerte correlación con el peso y la talla del recién nacido (Papageorgiou *et al.*, 2014).

En términos clínicos, mediciones de LCN menores a las esperadas en el primer trimestre pueden ser indicativas de alteraciones del crecimiento, asociándose con un mayor riesgo de tener un recién nacido con BPN (Smith *et al.*, 1998). Estos hallazgos resaltan la importancia de monitorizar y adaptar la evaluación del crecimiento fetal a cada embarazo específico, considerando los conocimientos derivados tanto de prácticas clínicas convencionales como de investigaciones avanzadas en reproducción asistida (Bukowski *et al.*, 2007).

Estas variaciones en el crecimiento temprano pueden deberse a múltiples factores, incluyendo diferencias en el estadio de desarrollo al mismo tiempo gestacional, el momento de la nidación o fertilización, variaciones en el desarrollo temprano y la velocidad de crecimiento de los embriones (Dickey & Gasser, 1993). Smith añadió que diferencias en el crecimiento también pueden ser atribuidas a anomalías estructurales, cromosómicas, mala adaptación de la placenta o factores ambientales, como la nutrición materna (Smith, 2004).

### *Valoración del crecimiento fetal en el segundo y tercer trimestre*

En el segundo trimestre del embarazo, las mediciones ecográficas permiten comparar el desarrollo fetal con tablas de referencia percentiladas, facilitando una evaluación precisa del crecimiento fetal (Källén, 2004).

La tasa de crecimiento fetal, que varía según la edad gestacional y se expresa generalmente en mm/día, es un indicador crucial para identificar alteraciones del crecimiento fetal y riesgos asociados de morbilidad y mortalidad neonatal. Milani *et al.* observaron que esta tasa sigue un patrón parabólico, aumentando hasta la semana 17 y disminuyendo hacia el parto (Milani *et al.*, 2005). Pedersen *et al.* correlacionaron la tasa de crecimiento del DBP con los resultados del embarazo, demostrando que tasas de crecimiento extremadamente altas o bajas están asociadas con un mayor riesgo de resultados adversos como macrosomía o RCIU, respectivamente (Pedersen *et al.*, 2008).

En casos de RCIU simétrico temprano, anomalías cromosómicas o infecciones, la LF puede verse alterada desde etapas tempranas del embarazo, aunque generalmente no se ve afectada hasta etapas muy avanzadas en el RCIU asimétrico (E. *et al.*, 2017). Estudios indican que el 45 % de los fetos en el tercer trimestre con RCIU presentan una LF menor al percentil 10 (Brown *et al.*, 1987). La LF también es esencial para las fórmulas de estimación del peso fetal y para evaluar la proporcionalidad corporal, siendo una alternativa secundaria a la biometría de la cabeza, con un rango de variación similar al DBP y el perímetro cefálico (PC) (Kiserud & Johnsen, 2009). La principal desventaja radica en la variabilidad de las tablas de medición entre diferentes centros médicos, probablemente debido a diferencias en los métodos de medición (Johnsen *et al.*, 2005).

Durante el tercer trimestre, la correlación entre el crecimiento fetal y el peso al nacer es particularmente fuerte. Smith-Bindman *et al.* encontraron que una tasa de crecimiento por debajo del percentil 10 entre el segundo y tercer trimestre estaba significativamente asociada con un BPN (Smith-Bindman *et al.*, 2002). En este periodo, los estándares de crecimiento fetal son fundamentales para identificar neonatos con riesgo aumentado de morbimortalidad y condiciones metabólicas o cardiovasculares futuras, según (Barker, 2006).

La medición de parámetros antropométricos como el peso, el PC y la longitud al nacer proporciona una valoración integral del crecimiento fetal experimentado a lo

largo del embarazo. Carrascosa *et al.* destacaron la importancia de utilizar estándares bien definidos basados en poblaciones homogéneas para evaluar estos parámetros (Carrascosa *et al.*, 2004). Esto es crucial para asegurar que las comparaciones de crecimiento sean precisas y reflejen adecuadamente las variaciones atribuibles a factores genéticos, medioambientales y maternos. En este sentido, un enfoque basado en la influencia de factores epigenéticos, es decir, el estado de salud, educación y nutrición materna, sobre el crecimiento fetal, ha sido abordado por el Consorcio Internacional de Crecimiento Fetal y del Recién Nacido para el Siglo XXI (INTERGROWTH-21st). Se trata de una red global y multidisciplinaria con más de 300 investigadores y clínicos de 27 instituciones en 18 países que ha puesto a disposición los valores de referencia, tanto para el PFE como para las variables biométricas ecográficas, que se utilizan con mayor frecuencia, obtenidos en una amplia cohorte de gestantes (Papageorghiou *et al.*, 2014).

En síntesis, el seguimiento detallado y el uso de tablas de crecimiento personalizadas son esenciales para una gestión óptima del embarazo y para minimizar riesgos asociados tanto para la madre como para el neonato, subrayando la importancia de adaptar los enfoques clínicos a las características individuales de cada embarazo.

### *Valoración antropométrica del Recién Nacido*

Los parámetros antropométricos más comúnmente utilizados en Recién Nacidos para evaluar el crecimiento fetal durante el embarazo son el peso, el PC y la longitud. Estas mediciones, junto con la edad gestacional, permiten clasificar a los recién nacidos como prematuros, a término o postérmino, y determinar si su peso es adecuado o bajo para su edad gestacional, así como identificar a los recién nacidos con crecimiento fetal normal o con RCIU (Carrascosa *et al.*, 2004).

Para establecer estándares de evaluación del crecimiento neonatal, es fundamental utilizar datos de una población homogénea de recién nacidos sin malformaciones congénitas mayores o cromosomopatías, provenientes de gestaciones únicas y sin complicaciones, de madres saludables y sin exposición a sustancias tóxicas durante el embarazo. Carrascosa *et al.* crearon tablas de parámetros antropométricos para recién nacidos entre las semanas 24 y 42 de gestación, cumpliendo con estos criterios (Carrascosa *et al.*, 2004).

Crear tablas de crecimiento personalizadas para cada embarazo, permite predecir no solo el peso del recién nacido (Gardosi, 2004), sino también evaluar las principales medidas biométricas durante el desarrollo fetal (Pang *et al.*, 2003). En lo que respecta antropometría del recién nacido, recientemente, se desarrollaron dos estándares internacionales de crecimiento fetal para uso global: los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Kiserud *et al.*, 2017) y del Consorcio Internacional de Crecimiento Fetal y del Recién Nacido para el Siglo XXI (INTERGROWTH-21st) (Villar *et al.*, 2014). El estudio INTERGROWTH-21st también estableció un estándar multinacional para el peso del recién nacido, demostrando que, en poblaciones no limitadas por factores sociales, dietéticos o médicos, el crecimiento infantil en todo el mundo es notablemente comparable. Por lo tanto, sus estándares y referencias para recién nacidos ofrecen una herramienta multinacional confiable para la evaluación del tamaño y el estado físico del recién nacido y actualmente son los más utilizados para categorizar a los recién nacidos en subgrupos, lo que hace posible comparar poblaciones y estudios, a diferencia del uso de gráficos locales, que solo son relevantes para la población y el momento del que se derivaron.

### ¿Cuánto dura un embarazo?

Se considera un embarazo a término cuando el parto ocurre entre las 37 y 42 semanas de gestación. Actualmente, la FPP se calcula asumiendo un embarazo de 40 semanas desde la valoración de la edad gestacional. Sin embargo, factores como el crecimiento fetal podrían influir en la duración del embarazo. Se ha observado que la velocidad de crecimiento fetal está inversamente relacionada con la duración de la gestación, donde un rápido crecimiento fetal podría resultar en una gestación más corta (Lampl *et al.*, 2009).

### Alteraciones del crecimiento fetal

Las anomalías en el crecimiento fetal se diagnostican comúnmente utilizando criterios como BPN, macrosomía, PEG y GEG. Etiquetar a los fetos como PEG o GEG basándose en valores normativos de un estándar de crecimiento fetal es similar a diagnosticar malnutrición en niños de menor peso para la edad (Mayer & Joseph, 2013).

### *Pequeño para la Edad Gestacional (PEG)*

Un feto se clasifica como PEG cuando su tamaño es inferior al percentil 10 para su edad gestacional. Los fetos etiquetados como PEG durante el embarazo forman un grupo heterogéneo en cuanto a causas, manejo y pronóstico. Estos se dividen en dos categorías principales: los que son constitucionalmente pequeños pero normales, y aquellos cuyo bajo peso al nacer es el resultado de una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Los bebés que son constitucionalmente normales tienen un peso al nacer por debajo del percentil 10 debido a factores inherentes como la altura y el peso materno, así como la paridad, sin que esto implique un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal (Battaglia & Lubchenco, 1967). Es fundamental distinguir entre PEG y RCIU, ya que no son términos equivalentes. Aunque muchos bebés clasificados como PEG también tienen RCIU, no todos los casos de RCIU resultan en un peso al nacer por debajo del percentil 10. Para una clasificación adecuada, es necesario realizar una valoración precisa de la edad gestacional y utilizar curvas de crecimiento fetal personalizadas que consideren factores constitucionales, dado que el uso de tablas estándar puede llevar a confundir a los bebés constitucionalmente pequeños con aquellos que presentan RCIU (Carberry *et al.*, 2011).

La prevalencia de PEG debido a RCIU varía entre diferentes poblaciones (Lee *et al.*, 2017; Nam & Lee, 2018). En países con bajos recursos, la tasa es más elevada, especialmente en el sur de Asia, donde hasta un 34 % de los bebés nacen con PEG relacionado con RCIU (Lee *et al.*, 2017). En contraste, aproximadamente el 11 % de los bebés en países desarrollados presentan PEG debido a RCIU (Jensen *et al.*, 2019; McCowan *et al.*, 2018). Investigaciones recientes sugieren que cerca del 80 % de los recién nacidos con PEG relacionado con RCIU pueden alcanzar un tamaño normal a los nueve meses (Saenger *et al.*, 2007). Sin embargo, estos lactantes tienen un mayor riesgo de enfrentar complicaciones como prematuridad, asfixia neonatal, hipotermia, hipoglucemia, hipocalcemia, policitemia, sepsis y mortalidad (J. Liu *et al.*, 2014).

Las causas de PEG asociado a RCIU son múltiples, involucrando factores maternos y placentarios. Entre los factores maternos se incluyen enfermedades crónicas (como hipertensión, enfermedades renales y vasculares), infecciones

(como toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, malaria, tripanosomiasis y VIH), estado nutricional (bajo peso antes y durante el embarazo) y consumo de sustancias (tabaco, alcohol, drogas ilícitas y ciertos medicamentos) (Saenger *et al.*, 2007).

En los fetos con PEG asociado a RCIU, se observa un compromiso en el suministro de nutrientes, lo que lleva al feto a adaptar su crecimiento, reduciendo su tamaño global para preservar funciones vitales como el desarrollo cerebral, la maduración pulmonar y la producción de glóbulos rojos (Tudehope *et al.*, 2013).

El PEG relacionado con RCIU se clasifica en dos tipos: simétrico y asimétrico. En el tipo simétrico, todos los sistemas de órganos presentan una reducción proporcional, con una incidencia que oscila entre el 38 % y el 45 %. Este tipo suele estar asociado a infecciones congénitas en el primer trimestre y a anomalías cromosómicas (Rodríguez *et al.*, 2011). Por otro lado, el tipo asimétrico, que representa entre el 55 % y el 61 % de los casos, se caracteriza por una preservación del crecimiento de la circunferencia cefálica, mientras que la longitud y el peso se ven afectados. Este tipo de restricción del crecimiento fetal (RCIU) se manifiesta generalmente hacia el final del segundo o tercer trimestre y suele deberse a una reducción en la disponibilidad de nutrientes fetales, como consecuencia de factores placentarios o maternos (Rodríguez *et al.*, 2011). El índice ponderal (IP) es una herramienta crucial para detectar la RCIU en bebés PEG, especialmente en los casos asimétricos (Chard *et al.*, 1992).

En embarazos correctamente datados, aproximadamente el 80-85 % de los fetos clasificados como PEG son simplemente pequeños pero sanos, mientras que el 10-15 % padece realmente de RCIU, y el resto puede sufrir de anomalías cromosómicas o infecciones intrauterinas (Manning, 2004).

### ***Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU)***

Se refiere a fetos cuyo potencial de crecimiento ha sido comprometido. Al igual que no todos los fetos PEG pueden ser RCIU (algunos pueden ser constitucionalmente pequeños), los fetos con RCIU pueden o no ser PEG. Por ejemplo, un feto cuya trayectoria de crecimiento cae secuencialmente del percentil 60 de peso fetal estimado al percentil 50, 40 y 30 de PEF para la edad gestacional durante varias semanas, podría etiquetarse como RCIU aunque no sea PEG. Del mismo modo, un feto cuyo crecimiento esté sustancialmente comprometido

debido al tabaquismo materno podría etiquetarse como RCIU incluso si el PEF para la edad gestacional está por encima del percentil 10 (Mayer & Joseph, 2013).

A pesar de los avances en tecnología de imagen, la definición de RCIU no está completamente estandarizada. Algunos expertos definen la RCIU cuando el peso fetal estimado se encuentra por debajo del percentil 10, otros utilizan el percentil 3, mientras que diferentes estudios pueden utilizar otros parámetros como el percentil 5 (W. Lee *et al.*, 2009). Posterior al nacimiento, se considera que existe RCIU si el peso o la longitud al nacer son inferiores a dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional (Job, 2000).

### *Grande para la Edad Gestacional (GEG) y Crecimiento Fetal Excesivo*

Un feto se etiqueta como GEG si su tamaño está por encima del percentil 90 o 97 (u otro corte) de tamaño para la edad gestacional. Al igual que con los fetos PEG y los fetos con RCIU, los fetos GEG incluirán fetos normales (es decir, constitucionalmente grandes) por definición, y los fetos con crecimiento fetal excesivo no tienen que ser GEG. La proporción de fetos constitucionalmente grandes a fetos que son grandes debido a un proceso patológico (como la diabetes mellitus materna) dependerá de la prevalencia de tales complicaciones del embarazo en la población (Mayer & Joseph, 2013).

Aunque actualmente no existe una definición universalmente aceptada, la terminología GEG es útil para identificar a un feto grande incluso antes de que se presente la macrosomía. Independientemente de la definición utilizada, el sobrecrecimiento fetal está asociado con un mayor riesgo de complicaciones perinatales, como la necesidad de cesárea, hemorragia posparto, desgarros perineales de tercer y cuarto grado, distocia de hombros, baja puntuación en el test de Apgar, ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, así como un aumento en la morbilidad neonatal y la mortalidad perinatal. Los principales factores de riesgo para GEG son la obesidad materna, la diabetes y un aumento excesivo de peso durante la gestación, aunque estos no son altamente predictivos de GEG. Los intentos previos de prevenir el sobrecrecimiento fetal han tenido un éxito limitado, lo que ha llevado a un enfoque más centrado en mejorar la gestión una vez que se identifica un feto GEG mediante ecografía (McMurrugh *et al.*, 2024).

### *Bajo Peso al Nacer (BPN)*

El BPN, definido como un peso al nacer menor a 2500 g, es un índice de tamaño con una utilidad sustancial debido a su facilidad de medición y su fuerte correlación con resultados perinatales adversos. El valor del percentil 10 a las 37 semanas de gestación en las referencias actuales de crecimiento fetal se aproxima al corte de BPN, con valores de 2452 g para sexo femenino y 2552 g para sexo masculino en la referencia canadiense, y 2484 g para sexo femenino y 2596 g para sexo masculino en la referencia estadounidense. Sin embargo, la limitación del índice de BPN surge porque, al no considerar la edad gestacional, se convierte en una entidad heterogénea que incluye tanto fetos prematuros como aquellos que son PEG (Mayer & Joseph, 2013). Como el resultado adverso más común en el parto, la incidencia de peso al nacer anormal es generalmente alta en el mundo. Se estimó que la incidencia de BPN era de alrededor del 5-7 % en los países desarrollados y tan alta como el 19 % en los países en desarrollo (Vaiserman, 2018).

En cuanto a los factores que influyen en el crecimiento fetal, los recién nacidos con BPN pueden ser el resultado de la RCIU, parto prematuro o una combinación de ambos, con los bebés prematuros de bajo peso enfrentando un riesgo significativamente mayor de mortalidad en el primer año de vida (Cogswell & Yip, 1995).

### *Macrosomía*

Si bien no existe una definición universalmente aceptada, la macrosomía se define más comúnmente como un peso al nacer de  $\geq 4000$  g. En la práctica clínica y en la literatura, un peso al nacer  $\geq 4500$  g es otro punto de corte que a veces se utiliza (McMurrugh *et al.*, 2024), siendo el límite debido al notable incremento en complicaciones tanto para la madre como para el neonato a partir de este peso. Según el American College of Obstetrics and Gynecology (2000), los neonatos que pesan entre 4500 y 4999 gramos experimentan un aumento significativo en la tasa de muerte intrauterina y mortalidad perinatal, mientras que las madres enfrentan un doble riesgo de hemorragia postparto y un aumento en el riesgo de desgarros perineales de cuarto grado (Bamberg *et al.*, 2013), además está asociada con la distocia de hombros y la necesidad de cesáreas, lo que resalta la importancia de un control prenatal adecuado (Peña Salas *et al.*, 2021).

La macrosomía, también es un índice de tamaño con una utilidad sustancial por razones similares a las del BPN, como la facilidad de medición y la fuerte correlación con resultados perinatales adversos. Los percentiles 90 y 97 de las referencias actuales de crecimiento fetal se aproximan libremente a los cortes de macrosomía, proporcionando un marco útil para identificar y gestionar los riesgos de tamaño fetal excesivo (Mayer & Joseph, 2013).

En España, la prevalencia de macrosomía, se encuentra alrededor del 5.9 % según estudios recientes. Este porcentaje varía según la región y los factores de riesgo presentes, como la diabetes gestacional, la obesidad materna, y el sexo masculino del feto (Peña Salas *et al.*, 2021).

Para diagnosticar la macrosomía, se utilizan curvas percentiladas independientes de la edad gestacional, aunque su límite varía entre el percentil 90, 95 o 97 según el investigador, y deben ajustarse según el sexo y la raza del neonato (Johar *et al.*, 1988). A diferencia de los métodos clínicos tradicionales, que tienen baja sensibilidad y especificidad, mediciones ecográficas como el PA han demostrado ser más efectivas en la identificación de pesos fetales anormalmente altos o bajos (Kayem *et al.*, 2009). Sin embargo, la precisión de la medición del PA depende de la correcta posición del feto y del corte axial adecuado, ya que un PA mal medido puede sobreestimar significativamente el PFE (Bamberg *et al.*, 2013).

### Importancia del crecimiento fetal óptimo

El crecimiento fetal óptimo es un poderoso indicador del estado de salud intrauterino y postnatal, tanto a corto como a largo plazo. Los neonatos clasificados como PEG, BPN, GEG o macrosomía tienen un riesgo elevado de complicaciones perinatales, como traumatismo obstétrico, muerte fetal, síndrome de dificultad respiratoria, hipoglucemia e hipotermia. Además, están más predispuestos a sufrir trastornos cardiometabólicos en la adultez, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la hipertensión (de Mendonça *et al.*, 2020; Peng *et al.*, 2021), además de experimentar dificultades en el desarrollo cognitivo, motor y emocional a lo largo de la vida (Aarnoudse-Moens *et al.*, 2009). Estas condiciones se vinculan principalmente con la restricción del crecimiento fetal, que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal (Ausbeck *et al.*, 2021). Por lo tanto, es crucial diagnosticar precozmente las alteraciones en el

crecimiento fetal para implementar las intervenciones necesarias, como cambiar los factores de riesgo maternos y, en casos extremos, planificar el parto antes de término (inducción o cesárea) para prevenir complicaciones (McCarthy & Walker, 2014).

## FACTORES DE RIESGO QUE AFECTAN AL CRECIMIENTO FETAL

### Factores de riesgo ambientales

#### *Tabaco*

El consumo de tabaco durante el embarazo, como factor fácilmente prevenible, es el mayor determinante relacionado con la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos. Además, representa el mayor desastre de salud pública del siglo XX (Havard *et al.*, 2022). En Europa, se estima que el 8,1 por ciento de las embarazadas consume tabaco, siendo el porcentaje mucho mayor en España, el 26,4 % (Lange *et al.*, 2018).

El tabaquismo materno durante el embarazo se asocia significativamente con un mayor riesgo de BPN en la descendencia a escala global. El riesgo de BPN del tabaquismo materno parece estar aumentando con el tiempo y es mayor cuanto mayor es la duración del tabaquismo durante el embarazo y más cigarrillos se fuman diariamente (Di *et al.*, 2022). Además, el tabaquismo materno activo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones como aborto espontáneo temprano, embarazo ectópico, ciertos tipos de defectos congénitos, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, parto prematuro, BPN, muerte fetal y parto por cesárea (Diguisto & Dochez, 2020). Además, también se asocia con un mayor riesgo de muerte fetal, muerte neonatal y muerte perinatal. Los riesgos de muerte fetal, muerte neonatal y muerte perinatal aumentaron con la cantidad de tabaco fumado por la madre. Estos hallazgos refuerzan la evidencia de que las mujeres no deben fumar durante el embarazo, y se debe advertir a todas las mujeres en edad reproductiva que fumar aumenta los riesgos de muerte fetal, muerte neonatal y muerte perinatal (Pineles *et al.*, 2016).

El tabaquismo materno durante el embarazo se asocia a una reducción de las medidas fetales después del primer trimestre, en particular una reducción del tamaño de la cabeza y de la longitud del fémur. Estos efectos pueden atenuarse si las madres dejan de fumar o reducen el consumo de cigarrillos durante el embarazo (Abraham *et al.*, 2017).

Dejar de fumar (y dejarlo temprano en el embarazo) se asocia con un menor riesgo de parto prematuro incluso en fumadoras frecuentes (Soneji & Beltrán-Sánchez, 2019).

Por lo tanto, intervenciones efectivas para cesar el hábito tabáquico en embarazadas pueden disminuir considerablemente los riesgos de resultados adversos durante la gestación.

### *Alcohol*

El consumo de alcohol durante el embarazo representa un importante desafío de salud pública a nivel mundial. Extensos estudios han demostrado de manera concluyente que el alcohol es un teratógeno, lo que implica que puede causar daño significativo al feto en desarrollo. La exposición prenatal al alcohol incrementa el riesgo de aborto espontáneo (Henriksen *et al.*, 2004), muerte fetal (Kesmodel *et al.*, 2002), BPN, RCIU (Patra *et al.*, 2011) y parto prematuro (Albertsen *et al.*, 2004). Además, incluso un consumo moderado de alcohol durante el embarazo puede derivar en el trastorno del espectro alcohólico fetal, una afección que afecta el desarrollo neurológico del niño y que conlleva dificultades físicas, mentales y sociales de por vida (Chambers *et al.*, 2019). Se estima que aproximadamente el 10 % de las mujeres en todo el mundo consumen alcohol durante el embarazo, y un 3 % de estas mujeres reportan episodios de consumo excesivo (Popova *et al.*, 2017).

### *Estrés*

El estrés materno, que incluye una amplia gama de factores psicosociales, ambientales y fisiológicos, ha sido relacionado con alteraciones en el delicado equilibrio de las interacciones materno-fetales durante el embarazo (Traylor *et al.*, 2020). Estudios han encontrado asociaciones entre el estrés materno y condiciones como BPN, parto prematuro y un inicio temprano de preeclampsia (Carmichael *et al.*, 2007).

Un aspecto clave de la respuesta al estrés en esta etapa es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cual desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta del cuerpo al estrés. La activación de este eje provoca la liberación de hormonas del estrés, como la hormona liberadora de corticotropina y el cortisol (Ulrich-Lai & Herman, 2009). La desregulación de este sistema puede llevar a disfunciones del sistema inmunitario, problemas vasculares, inflamación de la placenta, reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario y alteraciones en la programación fetal (Wadhwa *et al.*, 2001).

Asimismo, el estrés físico relacionado con actividades laborales intensas, como trabajar más de 50 horas a la semana, levantar objetos pesados o permanecer muchas horas de pie o en posiciones que requieren flexión, también incrementa el riesgo de efectos adversos durante el embarazo. Sin embargo, mitigar estas condiciones de estrés antes de la semana 24 de gestación puede reducir significativamente los riesgos a niveles comparables a los de mujeres que no están expuestas a dichas condiciones (Croteau *et al.*, 2006).

## Factores de riesgo relacionados con las características fetales y maternas

### *Sexo fetal*

Diferencias de tamaño relacionadas con el sexo fetal han sido documentadas a partir de la semana 16 de gestación. Un estudio realizado por Bromley *et al.* reportó que el DBP de los fetos de sexo masculino es significativamente mayor que el de los fetos de sexo femenino, entre la semana 16 y la 21 de gestación, con una diferencia media de 0.852 mm (IC95 %: 0.737-0.967) (Bromley *et al.*, 1993).

En cuanto a la LF, no se encontraron diferencias significativas entre sexos en las semanas 16 a 21. Sin embargo, se observó una mayor longitud en los fetos de sexo femenino comparados con los fetos de sexo masculino durante las semanas 32 a 35, con una diferencia estimada de 0.242 mm (IC95 %: 0.115-0.369). Además, a lo largo de todas las etapas gestacionales, los fetos de sexo femenino tienden a pesar menos que los masculinos (Cogswell & Yip, 1995).

Los parámetros más utilizados para evaluar el crecimiento fetal en recién nacidos incluyen el peso y el PC. A lo largo de la gestación, los valores de estos dos parámetros aumentan de manera continua, sin diferencias significativas entre fetos femeninos y masculinos hasta aproximadamente la semana 30. A partir de entonces, los valores medios tienden a ser mayores en los fetos masculinos, con diferencias estadísticamente significativas entre las semanas 38 y 42 ( $p < 0.05$ ) (Carrascosa *et al.*, 2004).

### *Peso materno al inicio del embarazo*

Las embarazadas obesas que experimentan un aumento excesivo de peso gestacional enfrentan el mayor riesgo de complicaciones frecuentes durante el embarazo, como trastornos hipertensivos gestacionales, diabetes gestacional, parto prematuro y macrosomía al nacer (Goldstein *et al.*, 2017; Marchi *et al.*, 2015).

Fomentar un IMC saludable antes del embarazo y un control adecuado del peso durante la gestación puede reducir significativamente la incidencia de complicaciones, así como el riesgo de morbilidad materna y neonatal (Santos *et al.*, 2019).

Entre las variables fisiológicas, el peso materno antes del embarazo tiene la correlación más fuerte con el peso del recién nacido, según se documenta en investigaciones como las de Gardosi *et al.* (1992). Dado que es complicado medir el peso pregestacional, se utiliza comúnmente el IMC al inicio del embarazo. Este IMC es considerado un indicador de las reservas energéticas previas al embarazo y de la predisposición genética a la obesidad (Cogswell & Yip, 1995).

Se ha observado que el peso de los recién nacidos aumenta proporcionalmente al IMC de la madre. En promedio, los bebés de madres con un IMC superior a 29 pesan alrededor de 150 g más que aquellos cuyas madres tienen un IMC en el rango normal (19.8-26). Sin embargo, aunque los bebés de madres con obesidad tienden a ser más pesados, también presentan tasas más altas de mortalidad. Este incremento en la mortalidad se asocia principalmente con partos prematuros más que con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), aunque estos hallazgos no se ajustaron por otros factores de riesgo (Cogswell & Yip, 1995).

Las diferencias en el peso fetal se hacen evidentes desde aproximadamente la semana 28 de gestación. Un estudio longitudinal que realizó estimaciones del peso fetal a partir de la semana 24 demostró que los fetos de madres cuyo peso al inicio del embarazo estaba por debajo del percentil 33.3 seguían una trayectoria de crecimiento similar pero con una pendiente diferente en comparación con aquellos cuyas madres estaban por encima del percentil 66.6, siendo los pesos estimados intraútero y al nacer más bajos en el primer grupo (Mongelli & Gardosi, 1995).

### *Ganancia de peso gestacional (GPG)*

La manera ideal de calcular el GPG total es restando el peso medido en la primera visita prenatal del peso registrado en la última visita antes del parto. No obstante, en la práctica, debido a variaciones en estas mediciones, con frecuencia se emplea el peso previo al embarazo reportado por la paciente para estimar el GPG total (Brunner Huber, 2007). Los riesgos de un aumento de peso inadecuado incluyen el BPN y la falta de inicio de la lactancia materna, mientras que los riesgos de un aumento de peso excesivo incluyen partos por cesárea y retención de peso posparto para la madre, bebés GEG, macrosomía y sobrepeso u obesidad en la descendencia. El aumento de peso gestacional es un factor de riesgo potencialmente modificable para una serie de resultados maternos y neonatales adversos. Sin embargo, las intervenciones de comportamiento saludable para el aumento de peso gestacional no han mejorado significativamente otros resultados maternos y neonatales y tienen una efectividad limitada en mujeres con sobrepeso y obesas (Kominiarek & Peaceman, 2017).

En un reciente metaanálisis, el aumento de peso gestacional por debajo de las recomendaciones se asoció con un mayor riesgo de PEG y parto prematuro y con un menor riesgo de GEG y macrosomía. Sin embargo, el aumento de peso gestacional por encima de las recomendaciones se asoció con un menor riesgo de PEG y parto prematuro y un mayor riesgo de GEG, macrosomía y parto por cesárea (Goldstein *et al.*, 2017).

### *Paridad*

Entre los diferentes factores reproductivos investigados, la paridad (número de embarazos previos que alcanzaron las 24 semanas completas o más, independientemente del resultado (Maraj & Kumari, 2021), ha sido un tema de discusión durante muchos años debido a su posible relación con el riesgo posterior de futuras alteraciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares (Oliver-Williams *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2022).

Se han observado diferencias en el PFE a partir de la semana 28 de gestación en adelante según la madre fuera primípara o multípara (Mongelli & Gardosi, 1995). De media, el primer hijo pesa menos que el segundo, y este que el tercero y así sucesivamente. Estas diferencias no se han podido explicar por el efecto de otros

factores que afectan al peso del recién nacido como puedan ser la edad materna o el peso materno al inicio del embarazo. Una explicación podría ser que la mujer primípara tiene una mayor fuerza relativa en los músculos uterinos, y esto supondría una barrera física a una excesiva ganancia de peso por parte del feto (Cogswell & Yip, 1995).

### *Edad materna*

Ambos extremos de la edad reproductiva conllevan riesgos para los resultados del embarazo. Las madres adolescentes presentan un mayor riesgo de parto prematuro, BPN, bajos puntajes de Apgar y mortalidad postnatal (Gibbs *et al.*, 2012). No obstante, existe debate sobre si estos resultados se deben a la inmadurez biológica o más bien a factores socioeconómicos, conductuales y el acceso limitado a una atención prenatal de calidad (Chen *et al.*, 2007; Malabarey *et al.*, 2012).

Por otro lado, retrasar la maternidad también implica un mayor riesgo de complicaciones maternas y obstétricas. Muchos estudios encuentran una asociación entre la edad materna avanzada y un mayor riesgo de parto prematuro, BPN, muerte perinatal y cesárea (Dietl *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2008; Kenny *et al.*, 2013; Laopaiboon *et al.*, 2014). Sin embargo, algunos estudios no logran evidenciar conclusiones tan desfavorables (Kanungo *et al.*, 2011; Khalil *et al.*, 2013; Shan *et al.*, 2018; Y. Wang *et al.*, 2011), y una nueva categoría emergente de estudios incluso reporta resultados positivos. Un estudio retrospectivo reciente en China encontró que las madres de mayor edad tenían menor riesgo de resultados fetales adversos (Shan *et al.*, 2018).

### *Nivel educativo materno*

Uno de los determinantes más relevantes del BPN es el estatus social materno, que tiene una asociación estrecha y directa con el nivel educativo materno. Incluso en los países desarrollados, las madres en situación socioeconómica desfavorable y con bajo nivel educativo presentan mayor vulnerabilidad a tener hijos con BPN (Shi *et al.*, 2004). Por el contrario, se observa que a medida que aumenta el nivel educativo de la madre, también lo hace el peso medio de los recién nacidos. Esto está relacionado con la edad materna y otros factores de riesgo asociados. Las madres más jóvenes, que tienden a tener niveles educativos más bajos, también son más propensas a hábitos de riesgo como el consumo de tabaco, una nutrición inadecuada y dificultades para acceder a cuidados prenatales adecuados. Por lo tanto, la edad y

la educación materna actúan como causas indirectas de BPN asociada (Cogswell & Yip, 1995).

En lo que respecta al crecimiento fetal, la baja educación materna se asocia con un crecimiento fetal más lento y este efecto parece ser más fuerte para el crecimiento de la cabeza que para otras partes del cuerpo (Silva *et al.*, 2010).

### *Actividad física materna*

La inactividad física supone una amenaza importante para la salud materno-fetal (Collings *et al.*, 2020). Por ello, las recomendaciones médicas destacan su importancia para reducir los riesgos para la salud, abarcando tanto las actividades intencionales, como el ejercicio, como los movimientos no intencionales, como las tareas cotidianas (Gascoigne *et al.*, 2023).

En 2020 se publicaron las directrices más recientes del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos para la actividad y el ejercicio durante el embarazo, que aconsejaban ejercicios aeróbicos, de resistencia y de estiramiento de intensidad moderada durante 150 minutos a la semana durante el embarazo o realizar al menos 30 minutos de ejercicio físico moderado al día (Mota & Bo, 2021).

Respecto a los efectos de la actividad física sobre el crecimiento fetal, un reciente metaanálisis que incluye cincuenta y dos estudios ( $n = 920\ 603$  participantes), concluye que tanto el parto prematuro como el BPN parecen estar asociados con una menor condición física independientemente de la edad. Estos hallazgos podrían apoyar la implementación de estrategias preventivas (p. ej., monitoreo de la condición física e intervenciones de ejercicio físico) en estas poblaciones a lo largo del curso de la vida (Martínez-Zamora *et al.*, 2024).

### *Dieta materna*

La dieta materna durante el embarazo es esencial tanto para la salud de la madre como para el desarrollo y crecimiento óptimo del feto. Las necesidades nutricionales de la mujer embarazada se calculan sumando los requerimientos de una mujer no embarazada y sana a los nutrientes adicionales necesarios durante el embarazo, teniendo en cuenta el estado nutricional de la madre antes de concebir. Es crucial consumir alimentos saludables que proporcionen los nutrientes necesarios, como proteínas, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales (Avnon *et al.*, 2024).

Numerosos estudios han investigado la relación entre la ingesta de nutrientes y el crecimiento fetal, destacando la importancia tanto de la cantidad como de la calidad de los nutrientes y el patrón dietético seguido durante el embarazo (Xu *et al.*, 2024).

(Ver capítulo siguiente)

## INFLUENCIA DE LA DIETA DE LA EMBARAZADA SOBRE EL CRECIMIENTO FETAL

### Dieta mediterránea

El patrón de dieta mediterránea incluye una variedad de alimentos que contribuyen a su característico perfil nutricional, destacando la importancia de los productos frescos, locales y de temporada.

La dieta mediterránea se caracteriza por una abundancia de alimentos de origen vegetal, como frutas, verduras, pan, cereales, patatas, legumbres, frutos secos y semillas. La fruta fresca es el postre diario típico, mientras que los dulces con azúcar concentrado o miel se reservan para ocasiones festivas. El aceite de oliva, rico en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y antioxidantes como la vitamina E, es la principal fuente de grasa. Los productos lácteos, principalmente queso y yogur, se consumen en cantidades bajas, y la carne roja en cantidades muy bajas. Además, estos alimentos son mínimamente procesados, de temporada y locales (Trichopoulou *et al.*, 2014).

### *Alimentos y componentes del patrón de dieta mediterránea y crecimiento fetal*

Los alimentos vegetales, como **frutas y verduras**, son esenciales en la dieta mediterránea tradicional. Son ricas en vitaminas, minerales y antioxidantes esenciales como el ácido fólico, la vitamina C y los carotenoides, cruciales para un desarrollo adecuado del embarazo. En países desarrollados, la ingesta de estos nutrientes se ha asociado con un aumento en el peso y la longitud al nacer (Wall *et al.*, 2002). En estudios realizados en India, Dinamarca y España, se encontró una asociación positiva entre el consumo de vegetales y el peso al nacer. En España, el consumo de verduras se relacionó con un aumento de 63 gramos en el peso y 0.37 cm en la longitud del recién nacido. Además, se observó una disminución del riesgo de tener un niño PEG (Akbari *et al.*, 2015).

El **aceite de oliva**, una importante fuente de grasa en esta dieta, contiene altos niveles de ácidos grasos monoinsaturados y bajos niveles de ácidos grasos saturados, además de antioxidantes como la vitamina E (Willett *et al.*, 1995).

El consumo de **cereales, frutos secos y legumbres** está por debajo de las cantidades recomendadas, y se sugiere consumir 7-8 porciones diarias durante el embarazo para cubrir las necesidades de nutrientes.

La dieta mediterránea se caracteriza por un bajo o moderado consumo de **carnes rojas, aves, pescado y huevos** (Willett *et al.*, 1995). Las mujeres embarazadas también deben consumir 2-3 porciones de **carne** al día para cubrir sus necesidades proteicas (Akbari *et al.*, 2015). Los **huevos** son una excelente fuente de lecitina y fosfatidilcolina, que aportan colina, y se recomienda aumentar su ingesta a uno por día durante la gestación.

El consumo de **pescado** durante el embarazo es valorado por su contenido en ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA), proteínas, vitamina D, yodo y selenio. Sin embargo, la relación entre el consumo de pescado y los resultados perinatales es debatida. Algunos estudios observacionales han encontrado una asociación positiva entre el consumo de pescado y el peso al nacer y una mayor duración de la gestación, atribuyéndolo a los ácidos grasos omega-3. Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta asociación (Mozaffarian & Rimm, 2006; Smuts *et al.*, 2003).

La dieta mediterránea tradicional se distingue por un consumo moderado de **productos lácteos**, principalmente yogur y quesos (Trichopoulou *et al.*, 2014).

Los productos lácteos son esenciales para aportar nutrientes como el calcio, la vitamina D y la riboflavina. Se recomienda que las embarazadas consuman 3-4 porciones diarias, en lugar de las 2-3 porciones recomendadas para la población general (Ortega, 2001). El consumo de leche de vaca se ha relacionado con mayores índices biométricos fetales, como el peso, la longitud, la circunferencia abdominal y el perímetro cefálico. El consumo de 2-3 vasos de leche de vaca al día durante el primer trimestre de embarazo se asoció con un mayor peso al nacer. El efecto positivo sobre el peso del recién nacido se relacionó con la ingesta de proteínas de productos lácteos, pero no con las grasas y carbohidratos. La proteína de la leche, en comparación con la del queso, mantuvo una asociación positiva con el peso al nacer (Heppe *et al.*, 2011). La caseína, la principal proteína de la leche, aumenta la concentración del factor de crecimiento insulínico tipo I, que regula el crecimiento postnatal (Heppe *et al.*, 2011; Olsen *et al.*, 2007). Además, investigaciones prospectivas han encontrado que el consumo de lácteos podría reducir el riesgo de síndrome metabólico y sus componentes, incluyendo la hipertensión (Pereira *et al.*, 2002).

### *Otros factores de estilo de vida*

Las poblaciones de las zonas mediterráneas de principios de los años 60 mostraban altos niveles de actividad física, lo que podría haber contribuido a su elevada esperanza de vida y bajas tasas de enfermedades crónicas. Además, otros factores relacionados con los estilos de vida característicos de las poblaciones mediterráneas incluyen: compartir las comidas con familia y amigos, periodos de comida prolongados que proporcionan relajación y alivio del estrés diario, comidas de sabor agradable, cuidadosamente preparadas que fomentan el disfrute de comidas saludables y la siesta tras la comida, que también ofrece una oportunidad para el descanso y la relajación (Willett *et al.*, 1995).

### **Dieta Mediterránea y crecimiento fetal**

En los últimos años, varios estudios han investigado cómo la adherencia a la dieta mediterránea influye en los resultados del embarazo y el crecimiento fetal. Aunque muchos de estos estudios se han centrado en nutrientes específicos y su efecto en el crecimiento fetal, también es crucial considerar la cantidad y calidad de los nutrientes consumidos y el patrón dietético general seguido durante el embarazo.

Un estudio observacional prospectivo en los Países Bajos, que incluyó a 3207 mujeres embarazadas caucásicas, encontró que seguir la dieta mediterránea estaba positivamente relacionado con las concentraciones plasmáticas de folato y vitamina B12, y negativamente con los niveles de homocisteína y proteína C reactiva de alta sensibilidad (Timmermans *et al.*, 2012). Este estudio también concluyó que una baja adherencia a esta dieta durante la primera mitad del embarazo se asocia con un menor tamaño intrauterino y un menor peso de la placenta y del bebé al nacer, con una diferencia de 72 gramos menos en el peso de nacimiento (IC95 %: -110.8, -33.3).

En España, el estudio INMA comparó la adherencia a la dieta mediterránea entre dos regiones: una atlántica y otra mediterránea. Las madres en la región mediterránea consumían más cereales, vegetales y frutas, mientras que las gestantes en la región atlántica tenían una dieta más rica en pescado y productos lácteos. Las gestantes de la región mediterránea lograron mayores puntuaciones en la adherencia a la dieta mediterránea y mostraron un menor riesgo de tener

hijos con retraso del crecimiento en peso. Además, una alta adherencia a la dieta mediterránea en madres fumadoras se asoció con un aumento en el peso y la longitud del recién nacido, efecto que no se observó en madres no fumadoras (Chatzi *et al.*, 2012). Sin embargo, otros estudios no encontraron una asociación significativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el RCIU (Saunders *et al.*, 2014).

La adherencia a la dieta mediterránea no solo se ha relacionado con la antropometría neonatal. Algunos estudios han investigado su conexión con el riesgo de parto prematuro, aunque los resultados han sido variados. Mientras que algunos estudios reportaron un menor riesgo de parto prematuro en mujeres que seguían esta dieta (Mikkelsen *et al.*, 2008), otros no encontraron diferencias significativas basadas en el patrón dietético (Haugen *et al.*, 2008).

Un estudio de casos y controles con 50 madres de niños con espina bífida y 81 controles indicó que la dieta mediterránea podría reducir el riesgo de espina bífida (Vujkovic *et al.*, 2009). De manera similar al estudio de (Timmermans *et al.*, 2012), se observaron mayores niveles séricos de vitamina B12 y folato, y menores niveles de homocisteína en madres con alta adherencia a la dieta mediterránea.

## **Necesidades nutricionales de la embarazada relacionadas con el crecimiento fetal**

### ***Energía***

La energía es el principal determinante del aumento de peso materno durante la gestación, aunque puede variar en función de los depósitos maternos de grasa, el nivel de actividad física, el tipo constitucional de la madre, el peso ideal y la alimentación durante el embarazo (Kaiser & Allen, 2008).

Aunque los mecanismos del metabolismo energético no están completamente comprendidos, estudios como el de Abu-Saad & Fraser demuestran la relación entre una baja ingesta energética y resultados adversos al final del embarazo, así como la importancia de aumentar el aporte energético en gestantes malnutridas para mejorar el peso al nacer y reducir las tasas de BPN y PEG (Abu-Saad & Fraser, 2010).

### *Proteínas*

Las proteínas son esenciales durante el embarazo para el desarrollo del feto, la placenta y los tejidos maternos. La calidad de la proteína es crucial, siendo las de alto valor biológico, presentes en alimentos de origen animal como carne, pescado, huevos y productos lácteos, las más recomendadas. Las mujeres vegetarianas o veganas deben combinar diversas fuentes vegetales, como legumbres, granos y frutos secos, para obtener un perfil completo de aminoácidos. Los cereales son deficientes en lisina, un aminoácido crucial, y su ingesta debe incrementarse durante el embarazo. Aunque no hay estudios específicos sobre la deficiencia de lisina en mujeres embarazadas, se sabe que afecta negativamente el crecimiento en niños (Abu-Saad & Fraser, 2010).

En países desarrollados, se ha encontrado una asociación entre la ingesta de proteína y el peso al nacer, especialmente si la proteína es de origen lácteo (Abu-Saad & Fraser, 2010). Sloan *et al.* encontraron que tanto una baja como una alta ingesta proteica en el segundo y tercer trimestre se asocian con menor peso al nacer Sloan *et al.* (2001). Según la OMS, entre el 10 % y el 35 % de la energía diaria debe provenir de proteínas (WHO, 2003). Una revisión reciente concluyó que la suplementación con proteínas, cubriendo el 25 % de la energía del suplemento, reduce la incidencia de bebés PEG en un 32 %, disminuye las muertes prenatales en un 45 % y aumenta el peso al nacer en unos 73 g, con efectos más pronunciados en mujeres desnutridas (Bhutta *et al.*, 2013). Es importante equilibrar la ingesta de proteínas con otros macronutrientes. Los carbohidratos deben constituir entre el 45 % y el 65 % de la ingesta calórica diaria, y las grasas entre el 20 % y el 35 % (Blumfield *et al.*, 2012).

### *Grasas*

Las grasas, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como el ácido linoleico y el ácido alfa-linolénico, son esenciales durante el embarazo por sus funciones fisiológicas y estructurales. Estos ácidos grasos esenciales, presentes en aceites vegetales, no pueden ser sintetizados por el cuerpo (Cetin *et al.*, 2009), y se recomienda aumentar su ingesta en mujeres embarazadas.

Durante el último trimestre, el feto requiere aproximadamente 50 mg/kg/día de ácidos grasos  $\omega$ -3 y 400 mg/kg/día de ácidos grasos  $\omega$ -6 (Clandinin *et al.*, 1981). La grasa dietética debe constituir entre el 15 % y el 30 % de la energía total, con un 2 % proveniente de ácidos grasos n-6 y un 0.5 % de ácidos grasos n-3. Se recomienda consumir al menos 200 mg/día de DHA, alcanzable comiendo pescado azul tres veces por semana (Carlson, 2009).

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son componentes esenciales de los fosfolípidos de membrana en órganos y tejidos, asociándose las bajas concentraciones las primeras semanas del embarazo con reducciones significativas en el peso del recién nacido y un mayor riesgo de tener un bebé PEG (van Eijsden *et al.*, 2008). Los  $\omega$ -3 también pueden prevenir el parto prematuro antes de las 34 semanas (Szajewska *et al.*, 2006).

El ácido araquidónico es importante para el crecimiento fetal, aunque su relación con el peso al nacer es significativa solo en las últimas semanas del embarazo (Dirix *et al.*, 2009). Los ácidos grasos trans industriales, presentes en alimentos procesados, se asocian con efectos adversos, como la RCIU (Craig-Schmidt, 2001; Elias & Innis, 2001).

### *Hidratos de carbono y fibra*

El Institute of Medicine recomienda aumentar la ingesta de carbohidratos (HC) de 130 g/día en mujeres adultas a 175 g/día en embarazadas, con un 55-75 % de la energía diaria proveniente de los carbohidratos. Se ha observado que el porcentaje de energía derivada de los carbohidratos tanto al principio como al final del embarazo está negativamente asociado con los índices de peso del neonato (Moore *et al.*, 2004). Debido a los problemas de motilidad intestinal en gestantes, se recomienda aumentar la ingesta de carbohidratos complejos entre un 12-15 %, elevando la ingesta total de fibra de 25 g/día a 28 g/día (Institute of Medicine, 2005).

### *Hierro*

Durante el embarazo, los requerimientos de **hierro** aumentan para satisfacer las necesidades del feto, la placenta y el aumento del volumen sanguíneo materno, lo que hace que las mujeres con bajas reservas de hierro estén en mayor riesgo de desarrollar anemia ferropénica (Sangkhae *et al.*, 2023). Durante un embarazo

normal, las necesidades de hierro son de aproximadamente 1.2 g. Este hierro se distribuye entre el feto, la placenta, el aumento de la masa eritrocitaria y las pérdidas maternas. En el primer trimestre, las necesidades son menores debido a la ausencia de menstruación, lo que ahorra unos 160 mg de hierro. En el segundo trimestre, el incremento del volumen plasmático y la masa eritrocitaria demanda alrededor de 450 mg adicionales. Al final del embarazo, el feto acumula 270 mg, la placenta y el cordón umbilical 90 mg, y se requieren 150 mg más para las pérdidas sanguíneas durante el parto (Bothwell, 2000).

La deficiencia de hierro (ID), definida como una ferritina sérica  $< 15 \mu\text{g/L}$  según la OMS, es la deficiencia nutricional más prevalente a nivel mundial y afecta de manera desproporcionada a las mujeres embarazadas, siendo la principal causa de anemia durante el embarazo (hemoglobina  $< 110 \text{ g/L}$ ) (Garzon *et al.*, 2020). La prevalencia global de anemia en mujeres embarazadas es del 36 %, con diferencias significativas entre países desarrollados (17,2 %) y en desarrollo (42,6 %) (Stevens *et al.*, 2022; WHO, 2015), lo que constituye un problema de salud pública considerable.

La ingesta dietética de hierro suele ser insuficiente para cubrir estas necesidades, aumentando el riesgo de anemia. Sin embargo, tanto la deficiencia como el exceso de hierro se asocian con riesgos como parto prematuro y alteraciones en el peso al nacer (Georgieff *et al.*, 2019; Petry, 2022; Sangkhae *et al.*, 2023).

La OMS recomienda la suplementación con 30-60 mg/d de hierro elemental durante el embarazo, con dosis más altas en áreas con alta prevalencia de anemia (WHO, 2016).

Un estudio observacional en Corea del Sur encontró que una ingesta excesiva de hierro puede estar relacionada con un menor crecimiento fetal según mediciones ecográficas (Hwang *et al.*, 2013), lo que sugiere que la suplementación rutinaria en mujeres sin anemia podría ser perjudicial (Ziaei *et al.*, 2008).

(Ver capítulo siguiente)

## IMPORTANCIA DEL ESTADO DE HIERRO MATERNO EN EL CRECIMIENTO FETAL

### Funciones del hierro en el cuerpo humano

El hierro es un mineral crucial para el organismo, desempeñando funciones esenciales. Es indispensable para la producción de hemoglobina y mioglobina, proteínas responsables de transportar y almacenar oxígeno en la sangre y los músculos, respectivamente (Vanek & Kohli, 2023).

El hierro participa en la producción de adenosina trifosfato, la principal fuente de energía de las células (Paul *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2022), y en la síntesis de colágeno, una proteína que proporciona estructura y soporte a la piel, huesos, músculos y otros tejidos del cuerpo (Wright *et al.*, 2014). Además, el hierro es necesario para la síntesis de ADN y ARN (Puig *et al.*, 2017) y también es crucial para el sistema inmunológico (Gombart *et al.*, 2020; Ni *et al.*, 2022).

Aproximadamente el 70 % del hierro en el cuerpo se encuentra en la hemoglobina, mientras que un 25 % se almacena en el sistema retículoendotelial y en las células del hígado como ferritina y hemosiderina. Un 4 % se localiza en los músculos como mioglobina, y menos del 1 % actúa como cofactor en sistemas enzimáticos. Una pequeña porción de hierro circula en la sangre unida a la transferrina, la cual usualmente tiene ocupada alrededor de un tercio de sus sitios de unión al hierro (Olivares *et al.*, 2010).

### Metabolismo del hierro corporal

El metabolismo del hierro comienza con su ingestión. El hierro dietético se presenta en dos formas principales: hierro hemo y hierro no hemo, siendo el primero predominante en alimentos de origen animal y el segundo en alimentos de origen vegetal. Aunque el hierro hemo es menos abundante en las dietas occidentales que el hierro no hemo, es más biodisponible, por lo que el cuerpo puede absorberlo y utilizarlo de manera más eficiente. La biodisponibilidad del hierro no hemo está afectada por varios factores, como la presencia de otros componentes dietéticos en la comida que pueden mejorar o inhibir su absorción.

### *Absorción Intestinal de Hierro*

La absorción del hierro, tanto hemo como no hemo, ocurre principalmente en las células epiteliales del duodeno y el comienzo del yeyuno, disminuyendo significativamente en la porción distal del intestino (P. Sharp & Srai, 2007). Aproximadamente el 10 % del hierro consumido es absorbido, y el 90 % restante es excretado en las heces (Toxqui *et al.*, 2010).

El hierro absorbido es transportado al hígado y almacenado en ferritina. Cuando el cuerpo necesita más hierro, se moviliza desde la ferritina y se libera en el torrente sanguíneo, donde se encuentra principalmente unido a la transferrina y dentro de los glóbulos rojos. La transferrina, sintetizada en el hígado, transporta el hierro a las células para procesos metabólicos, incluida la producción de nuevos glóbulos rojos. Aproximadamente dos tercios del hierro corporal se encuentran en los glóbulos rojos para producir hemoglobina, y después de su vida útil de 120 días, los glóbulos rojos se descomponen y sus componentes, incluido el hierro, se reciclan (Fisher & Nemeth, 2017).

La absorción diaria de hierro en una persona sana se satisface principalmente a través del reciclaje de los glóbulos rojos envejecidos y, en menor medida, mediante la dieta. La mayor parte del hierro corporal se recicla eficientemente, con solo una pequeña fracción perdida diariamente a través de la descamación de células intestinales, orina y sudor (Forrellat *et al.*, 2000). Por lo tanto, la cantidad de hierro necesaria de los alimentos es relativamente baja.

La eficiencia de la absorción de hierro depende de su forma y de factores como las reservas de hierro, la tasa de eritropoyesis y la presencia de hipoxia (Olivares *et al.*, 2010). En las dietas occidentales típicas, la ingesta diaria de hierro varía entre 10 y 20 mg, presentándose principalmente en dos formas: hemo y no hemo (P. Sharp & Srai, 2007). El hierro hemo, presente en alimentos de origen animal, se absorbe eficazmente y no es muy influenciado por otros compuestos dietéticos. El hierro no hemo, que constituye entre el 90 y el 95 % del hierro consumido (Toxqui *et al.*, 2010), se encuentra en fuentes animales y vegetales y su absorción es menos eficiente debido a diversos factores dietéticos y fisiológicos (Vidal *et al.*, 2001). La absorción de hierro de alimentos como el arroz y las espinacas es baja (1-3 %), mientras que es más alta en el hígado y la carne (12-22 %) (Layrisse & Martínez-Torres, 1971).

De los 10-20 mg de hierro provenientes de la dieta occidental diaria, solo se absorbe entre 1 y 2 mg, cerca del 10 % del total ingerido. Dos tercios de esta cantidad absorbida provienen del hierro hemo, mientras que el resto corresponde al hierro no hemo. La absorción de hierro hemo y no hemo ocurre por rutas independientes (Olivares *et al.*, 2010).

### *Factores Reguladores de la Absorción del Hierro*

El hierro es crucial para funciones como el metabolismo celular y la respiración aeróbica. Sin embargo, su exceso puede resultar tóxico, generando especies reactivas de oxígeno que causan daño y muerte celular (Leonarduzzi y cols., 1997). A pesar de su potencial toxicidad, el cuerpo carece de un mecanismo eficiente de eliminación del hierro; por lo tanto, su absorción se ajusta según las necesidades metabólicas. Los niveles de absorción se incrementan cuando las reservas de hierro están bajas o cuando aumenta la demanda por eritropoyesis (P. Sharp & Srai, 2007). Factores como la composición de la dieta, las reservas de hierro del cuerpo, la actividad eritropoyética y las condiciones de hipoxia pueden influir en la absorción del hierro, al igual que los factores genéticos, incluyendo variaciones en el gen HFE.

### *Excreción de hierro*

La capacidad del organismo para excretar hierro es muy limitada. Aunque entre 20 y 30 mg de hierro se movilizan diariamente a partir de la destrucción de eritrocitos por el sistema reticuloendotelial, solo se excreta una pequeña cantidad. En cuanto a las pérdidas obligadas de hierro, se eliminan en promedio de 0.5 a 2 mg diarios a través de pérdidas sanguíneas, secreciones intestinales y la exfoliación continua de las células intestinales (P. Sharp & Srai, 2007). Esta cantidad representa una fracción mínima del total de hierro en el cuerpo.

En mujeres en edad fértil, hay pérdidas adicionales de hierro debido a la menstruación, estimadas en aproximadamente 0.56 mg al día (Bothwell, 2000). En personas sanas, la eliminación de hierro por la orina es insignificante, ya que el hierro circula unido a proteínas que no se filtran por los glomérulos renales. Sin embargo, en condiciones patológicas como el síndrome nefrótico, la hemocromatosis o la hemólisis intravascular, esta excreción puede aumentar (Kildahl-Andersen *et al.*, 2000).

La excreción de hierro también puede producirse a través de las heces, aunque la mayor parte del hierro eliminado proviene del hierro dietético no absorbido, y solo un pequeño porcentaje proviene del hierro corporal eliminado por la descamación de las células intestinales (Petersen *et al.*, 1996).

## ESTADO DE HIERRO MATERNO DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo, la necesidad de hierro aumenta significativamente para compensar las pérdidas basales, cubrir la expansión de la masa eritrocitaria y satisfacer las demandas del feto y la placenta (Scholl, 2005). La demanda de hierro se incrementa de 0.8 mg/día en el primer trimestre a 6.3 mg/día en el tercero, lo que eleva las recomendaciones diarias de hierro de 18 mg/día a 27 mg/día para mujeres embarazadas. El embarazo requiere aproximadamente 1,040 mg de hierro, de los cuales la madre retiene solo 200 mg después del parto. El resto se distribuye entre el feto (300 mg), la placenta (50-75 mg), la expansión del volumen eritrocitario (200-450 mg) y las pérdidas durante el parto (200 mg) (Picciano, 2003).

Durante la gestación, la masa eritrocitaria y el volumen plasmático aumentan, aunque no de manera simultánea, lo que provoca una disminución en la concentración de hemoglobina y hematocrito durante el primer y segundo trimestre, alcanzando su punto más bajo al final del segundo trimestre y aumentando nuevamente hacia el final del embarazo, dificultando la distinción entre anemia fisiológica y anemia por deficiencia de hierro al término del embarazo (Institute of Medicine, 1990).

En las primeras etapas del embarazo, el volumen corpuscular medio es significativamente menor en gestantes con anemia por deficiencia de hierro en comparación con aquellas con anemia por otras causas, aunque esta diferencia casi desaparece en el tercer trimestre (Scholl, 2005). La deficiencia de hierro es la carencia de micronutrientes más común a nivel mundial y una causa principal de anemia, asociada con BPN y parto prematuro (Stolfus & Dreyfuss, 2005).

El riesgo de deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro aumenta significativamente en mujeres con varios hijos, más de tres veces en mujeres con dos o tres hijos y más de cuatro veces en aquellas con cuatro o más hijos (Looker *et al.*, 1997). En el primer trimestre, las mujeres con anemia por deficiencia de hierro tienen un riesgo doble de ganancia de peso inadecuada en comparación con un aumento del 50 % en mujeres con anemias por otras causas. Este riesgo sigue siendo elevado en el tercer trimestre para la anemia por deficiencia de hierro, pero no para otras anemias. Además, el riesgo de BPN es más del doble en casos de anemia por deficiencia de hierro (Scholl & Hediger, 1994).

## Factores asociados al estado del hierro materno

Diversos factores pueden influir en el estado del hierro materno durante el embarazo, incluyendo condiciones biológicas y genéticas, así como características sociodemográficas y de estilo de vida. Aunque algunos de estos factores son comunes a nivel global, otros son específicos de cada población.

### *Factores biológicos*

Factores biológicos como la edad de la madre, el IMC y la paridad están asociados con el estado del hierro. Las madres jóvenes (Loy *et al.*, 2019) y aquellas con múltiples embarazos (Imai, 2020) tienen un mayor riesgo de deficiencia de hierro. En cuanto al IMC, un IMC alto (25 o más) se asocia con un mayor riesgo de deficiencia de hierro debido a varias razones.

El tejido adiposo produce hepcidina, una hormona que regula la absorción y el metabolismo del hierro. Niveles elevados de tejido adiposo pueden aumentar la producción de hepcidina, disminuyendo la absorción de hierro y contribuyendo a la deficiencia (Cepeda-Lopez & Baye, 2020). Además, la inflamación relacionada con la obesidad puede interferir con el metabolismo del hierro (Aigner *et al.*, 2014). Por otro lado, un IMC bajo (menos de 18.5) también se asocia con un mayor riesgo de deficiencia de hierro, ya que puede indicar un estado nutricional deficiente y una ingesta inadecuada de hierro. Además, un bajo IMC puede ser síntoma de condiciones médicas subyacentes, como la enfermedad celíaca, que interfieren con la absorción de hierro (Mayasari *et al.*, 2021).

Las reservas corporales de hierro, la velocidad de eritropoyesis, la hipoxia y la inflamación afectan la absorción y movilización del hierro, influyendo en su biodisponibilidad (Gaitán C. *et al.*, 2006).

### *Factores genéticos*

Las alteraciones genéticas que afectan al estado del hierro, especialmente aquellas asociadas con el exceso de hierro, han cobrado creciente interés en el campo de la hematología, revelando la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales en la regulación del metabolismo del hierro. Una de estas condiciones genéticas es la mutación en el gen HFE, que codifica una proteína crucial para la regulación de la expresión de la hepcidina (Hollerer *et al.*, 2017). Las mutaciones

en el gen HFE son un factor de riesgo para la hemocromatosis hereditaria, un trastorno caracterizado por una producción reducida de hepcidina, lo que lleva a una absorción y almacenamiento excesivos de hierro, resultando en depósitos de hierro y daño tisular (Barton *et al.*, 2015).

Las mutaciones más comunes del HFE son C282Y y H63D (Pedersen & Milman, 2009). La homocigosis para el alelo C282Y representa el 80-90 % de los casos de hemocromatosis hereditaria en poblaciones europeas (Crowmover & Covey, 2013).

Una concentración elevada de hemoglobina puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y reducir el flujo sanguíneo, lo que puede resultar en complicaciones como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o embolia pulmonar (Hultcrantz *et al.*, 2020). Estas condiciones son particularmente preocupantes durante el embarazo debido a las implicaciones del exceso de hierro para la salud materna e infantil (Dewey & Oaks, 2017; Quezada-pinedo *et al.*, 2021).

En el contexto del embarazo, surge una preocupación adicional con respecto a la suplementación de hierro en mujeres portadoras de mutaciones HFE. Dado que estas mujeres pueden estar en mayor riesgo de exceso de hierro, se recomienda evitar la suplementación rutinaria de hierro y, en su lugar, monitorear cuidadosamente su estado del hierro durante el embarazo para planificar la suplementación según sus necesidades reales (N. T. Milman & Milman, 2021; Shamas, 2023).

La proteína HFE desempeña un papel crucial en la regulación del hierro, modulando la interacción entre la transferrina y su receptor, formando un complejo que incluye la  $\beta 2$ -microglobulina. Las mutaciones genéticas de la HFE, como C282Y y H63D, pueden impedir la correcta localización de la proteína HFE en la membrana celular o su asociación con la  $\beta 2$ -microglobulina, lo que resulta en una pérdida de la función de la proteína HFE. Esto provoca un aumento en la absorción intestinal y la acumulación de hierro intracelular, conocido como hemocromatosis hereditaria (Cabrera & Clemente, 2002).

El mecanismo de sobrecarga de hierro en la hemocromatosis hereditaria está relacionado con la producción insuficiente o la ausencia de hepcidina (Papanikolaou *et al.*, 2004). Sin la presencia de HFE, no se genera la señal para sintetizar hepcidina, lo que impide la reducción de la exportación de hierro a la circulación y la absorción dietética, causando un exceso de hierro que lleva a la sobrecarga en las células parenquimatosas (Arroyo & Vaquero Rodrigo, 2008).

Además, las mutaciones en el gen que codifica al receptor de membrana de la hemojuvelina, un modulador de la expresión de la hepcidina, también pueden causar una elevación de los niveles de hierro (Toxqui *et al.*, 2010).

### *Factores del estilo de vida*

Los factores de estilo de vida, como la dieta y los niveles de actividad física, también pueden influir en el estado del hierro materno. Consumir alimentos ricos en hierro, como carne roja, aves y pescado, ayuda a mantener niveles adecuados de hierro, mientras que la ingesta de alimentos que inhiben su absorción, como el té y el café, puede contribuir a la deficiencia de hierro (Piskin *et al.*, 2022). Además, los niveles de actividad física durante el embarazo pueden impactar en el estado del hierro; el comportamiento sedentario se asocia con un mayor riesgo de deficiencia de hierro (Crouter *et al.*, 2012). El ejercicio estimula la liberación de eritropoyetina, lo que aumenta la absorción de hierro para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno (Mairbäurl, 2013). Por otro lado, la inactividad física está vinculada a la obesidad y comorbilidades relacionadas, incluida la inflamación que puede disminuir la absorción y utilización de hierro (Burini *et al.*, 2020).

Hábitos de vida como el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol también pueden afectar el estado del hierro, provocando tanto deficiencia como exceso de hierro. El tabaquismo puede inducir disfunción del hierro pulmonar y sistémico (Zhang *et al.*, 2020). Además, fumar puede causar inflamación, reduciendo aún más la absorción y utilización del hierro (Elisia *et al.*, 2020). Sin embargo, el tabaquismo también reduce la expresión de hepcidina, lo que lleva a un aumento en la absorción y almacenamiento de hierro con el tiempo (Chełchowska *et al.*, 2016).

El consumo crónico de alcohol puede afectar la absorción y utilización del hierro en el cuerpo. El alcohol puede dañar las células del estómago y los intestinos, reduciendo la absorción de hierro de la dieta (Bishehsari *et al.*, 2017). Además, el alcohol puede interferir con el metabolismo del hierro en el hígado y disminuir la regulación de la hepcidina (Mehta *et al.*, 2016). Esto puede resultar en una disminución del hierro disponible para la formación de nuevos glóbulos rojos, llevando a anemia (Koenig *et al.*, 2014). El consumo excesivo de alcohol también puede provocar una acumulación de hierro en las células hepáticas, causando sobrecarga de hierro y daño tisular (G. N. Ioannou *et al.*, 2004).

### *Factores dietéticos*

La biodisponibilidad del hierro, especialmente del hierro no hemo, está influenciada por factores dietéticos que pueden estimular o inhibir su absorción (Sharp, 2010). A continuación, se describen brevemente los principales factores dietéticos que afectan la absorción del hierro.

El principal estimulador de la absorción de hierro no hemo es la vitamina C (Van Dokkum, 2003). Este nutriente actúa de varias maneras: reduce el hierro a su forma  $Fe^{2+}$ , más soluble, y forma un complejo ascorbato férrico estable en el medio ácido del estómago, que permanece soluble en el duodeno. Para que esta activación de la absorción sea efectiva, es necesario ingerir alimentos ricos en hierro y vitamina C en la misma comida, un requisito que a menudo se pasa por alto (Toxqui *et al.*, 2010). La vitamina C puede aumentar entre 2 y 6 veces la absorción del hierro no hemo, siendo su efecto independiente de otros factores (Díaz *et al.*, 2003).

Alimentos como la carne y el pescado contienen el denominado «factor carne», que incrementa la absorción de hierro. Este factor parece estar compuesto por una serie de péptidos liberados durante la digestión de estos alimentos proteicos, los cuales formarían complejos solubles con el hierro, protegiéndolo de otros componentes inhibidores de la dieta y permitiendo una absorción más eficaz (Hurrell *et al.*, 2006). Investigaciones más recientes sugieren que este factor podría incluir fracciones de hidratos de carbono como glucosaminoglucanos (Huh *et al.*, 2004) o fosfolípidos (Armah *et al.*, 2008).

Además, los ácidos grasos saturados y el aceite de oliva también favorecen la absorción de hierro, mientras que la grasa más insaturada, especialmente el ácido linoleico y los omega-3 (eicosapentaenoico y docosahexaenoico) en exceso, pueden reducir su biodisponibilidad (Pérez-Granados *et al.*, 2003). La vitamina A también se ha asociado con una mayor absorción de hierro no hemo (García-Casal, 2006). Aunque el mecanismo exacto no está completamente entendido, se ha sugerido que esta vitamina es necesaria para la movilización de las reservas de hierro y su reutilización durante la hematopoyesis (Bloem, 1995).

La absorción del hierro puede verse afectada por diversos factores dietéticos y biológicos. Tradicionalmente, se ha asociado la ingesta de fibra dietética con una menor absorción de hierro. Sin embargo, es más relevante la presencia de otros

componentes, como polifenoles y fitatos, que acompañan a la fibra dietética y tienen un impacto más significativo en la absorción del hierro.

Los polifenoles, aunque son solubles, como los presentes en el té, pueden secuestrar el hierro y prevenir su absorción (Dokkum, 2003). Por otro lado, los fitatos son potentes inhibidores de la absorción del hierro debido a la formación de quelatos insolubles (Agte *et al.*, 2005). Se ha calculado que de 5 a 10 mg de fitatos pueden reducir la absorción del hierro no hemo a la mitad, aunque este efecto puede ser mitigado por la ingesta simultánea de carne y vitamina C, que ayudan a evitar la formación de estos quelatos y aumentan la absorción de hierro (Hallberg *et al.*, 1987).

Minerales como el calcio, zinc y cobre pueden competir con el hierro por los transportadores de membrana en los enterocitos, afectando su absorción (Sandstrom, 2001). El calcio, en particular, inhibe tanto la absorción del hierro hemo como del no hemo y su efecto es dosis-dependiente. A dosis inferiores a 40 mg, el efecto inhibitor del calcio no es significativo, pero a 400 mg puede reducir la absorción de hierro hasta en un 50 % (Hallberg *et al.*, 1991).

### Biomarcadores del estado de hierro sérico

Los biomarcadores del estado del hierro son pruebas de laboratorio esenciales que evalúan las reservas de hierro del cuerpo y su metabolismo, cruciales para diagnosticar y manejar la deficiencia y el exceso de hierro. Los biomarcadores más utilizados incluyen la ferritina sérica, la saturación de transferrina y la hemoglobina (Pfeiffer & Looker, 2017).

La **ferritina sérica (FS)** es generalmente el indicador más fiable de las reservas de hierro. La Organización Mundial de la Salud define la deficiencia de hierro en embarazadas como niveles de FS inferiores a 15 µg/L en el primer trimestre (WHO, 2020). Debido a la expansión del volumen plasmático a partir del segundo trimestre, un umbral de 12 µg/L es más adecuado para el segundo y tercer trimestre de gestación (Daru *et al.*, 2017; WHO, 2020).

La  **saturación de transferrina**  mide la proporción de transferrina saturada con hierro. Niveles superiores al 45 % pueden indicar un exceso de hierro, mientras que niveles inferiores al 20 % sugieren deficiencia de hierro. Sin embargo, la saturación de transferrina puede verse afectada por la inflamación y otros factores, lo que resalta la importancia de considerar el cuadro clínico general del paciente (Elsayed *et al.*, 2016).

Tanto la concentración de FS como la saturación de transferrina pueden verse influenciadas por la inflamación, por lo que es crucial interpretar estos resultados en el contexto de la historia clínica del paciente (Gosdin *et al.*, 2022; Pfeiffer & Looker, 2017). La FS, al ser un reactante de fase aguda, puede aumentar durante la inflamación, lo que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de exceso de hierro incluso si hay deficiencia. De manera similar, la saturación de transferrina puede disminuir en presencia de inflamación, subestimando el estado del hierro (Pfeiffer & Looker, 2017).

Para mitigar estos factores confusos, medir la proteína C-reactiva (PCR) puede ser útil. La PCR es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a la inflamación (Sproston & Ashworth, 2018). Niveles elevados de PCR indican inflamación y, al considerarlos, se puede ajustar la interpretación de los niveles de FS y saturación de transferrina, proporcionando una evaluación más precisa del estado de hierro (Pfeiffer & Looker, 2017).

Los niveles de  **hemoglobina (Hb)**  son frecuentemente utilizados para diagnosticar y monitorear la anemia por deficiencia de hierro. Para mujeres embarazadas, la Organización Mundial de la Salud define la anemia como niveles de HB inferiores a 110 g/L, y considera hemoconcentración de hierro cuando los niveles superan los 130 g/L al final del embarazo (Benoist *et al.*, 2008). No obstante, es esencial considerar factores como la inflamación, enfermedades crónicas y predisposiciones genéticas al evaluar los niveles de Hb. Estos deben analizarse junto con la historia clínica y otros resultados médicos. Además, el cribado de mutaciones en el gen HFE podría identificar a mujeres en riesgo de hemoconcentración en el embarazo temprano.

## DÉFICIT Y EXCESO DE HIERRO: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

La deficiencia de hierro ocurre cuando las reservas corporales de hierro disminuyen, resultando en una cantidad insuficiente para satisfacer las necesidades fisiológicas. Esto puede deberse a una ingesta dietética inadecuada, malabsorción o pérdida de hierro por sangrado menstrual (Camaschella, 2019).

Inicialmente, las reservas de hierro en el hígado, el bazo y la médula ósea se agotan, reduciendo el hierro circulante (Abbaspour *et al.*, 2014). Con el tiempo, la capacidad de producir hemoglobina se ve comprometida, llevando a una disminución de los glóbulos rojos y anemia por deficiencia de hierro, la forma más común de anemia (M. Wang *et al.*, 2022). La deficiencia de hierro puede presentarse sin anemia, afectando especialmente a mujeres embarazadas y fetos en desarrollo (Balarajan *et al.*, 2011; Al-Naseem *et al.*, 2021).

Durante el embarazo, la deficiencia de hierro y la anemia pueden causar fatiga, debilidad, preeclampsia, parto prematuro, aborto espontáneo y depresión posparto (Azami *et al.*, 2019; C. Smith *et al.*, 2019). También puede llevar a problemas de desarrollo físico como nacimiento prematuro y BPN (Means, 2020) y afectar la función inmune en infantes (Quezada-pinedo *et al.*, 2021).

Los síntomas de la deficiencia de hierro incluyen fatiga, debilidad, dolor de cabeza, palpitaciones, reducción de la capacidad de trabajo y mala salud general. También puede causar habilidades cognitivas reducidas, inestabilidad emocional, depresión y piernas cansadas (Milman, 2011).

La hemoconcentración, o exceso de hierro, ocurre cuando la concentración de componentes sanguíneos aumenta sin un aumento correspondiente en el volumen plasmático, lo cual es una adaptación fisiológica normal durante el tercer trimestre del embarazo (Hans, 2016). Sin embargo, el exceso de hierro puede llevar a complicaciones como preeclampsia, parto prematuro y BPN (Dewey & Oaks, 2017; Quezada-pinedo *et al.*, 2021). Además, niveles altos de hemoglobina pueden resultar en diabetes gestacional y presión arterial alta (Sissala *et al.*, 2022).

Existe una relación en forma de U entre el estado de hierro materno y los resultados adversos en el embarazo, indicando que tanto la deficiencia como el exceso de hierro pueden tener efectos negativos en la salud materna e infantil (Dewey & Oaks, 2017; Quezada-pinedo *et al.*, 2021).

Se ha confirmado la relación entre anemia por deficiencia de hierro y parto prematuro dependiendo del momento de aparición y la gravedad del déficit de hemoglobina. Anemias severas en el primer y segundo trimestre tienen un riesgo de parto prematuro dos veces mayor, mientras que, en anemias leves, el riesgo solo aumenta entre un 10 y 40 %. En el tercer trimestre, la asociación se invierte, con una reducción del riesgo entre 12 y 25 % (Scanlon *et al.*, 2000). Resultados similares se observaron en un estudio en Shanghái (Zhou *et al.*, 1998).

Altas concentraciones de hemoglobina y reservas de hierro se asocian con resultados adversos en el embarazo. Mujeres con niveles de hemoglobina entre 12.6 y 13.5 g/dl tienen el doble de riesgo de parto prematuro y BPN (Steer *et al.*, 1995). Niveles altos de ferritina también se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro, preeclampsia y diabetes gestacional (Scholl, 1998). Además, tanto niveles bajos como altos de ferritina se asocian significativamente con menor peso al nacer (Grieger & Clifton, 2015).

### **Prevalencia de diferentes estados de hierro en el embarazo**

La anemia es una preocupación importante de salud pública a nivel mundial, afectando al 30 % de las mujeres en edad reproductiva y al 38 % de las mujeres embarazadas en todo el mundo, según las estimaciones más recientes (Stevens *et al.*, 2013). Las mujeres embarazadas son particularmente vulnerables a esta condición debido al aumento de la demanda fisiológica de hierro durante el embarazo. En Europa, la prevalencia de anemia entre las mujeres embarazadas varía según la región y el país, con una estimación general de alrededor del 25 %, predominantemente causada por deficiencia de hierro (OMS, 2015).

La deficiencia de hierro sin anemia también es un problema común entre las mujeres embarazadas (Al Naseem *et al.*, 2021). Lamentablemente, esta condición a menudo no se diagnostica ni se trata debido a la necesidad de realizar pruebas adicionales más allá de las mediciones rutinarias de hemoglobina (Soppi, 2018). Como resultado, obtener estimaciones actualizadas sobre la prevalencia de deficiencia de hierro sin anemia es un desafío. Sin embargo, se ha informado que entre el 10 % y el 32 % de las mujeres embarazadas en Europa experimentan deficiencia de hierro (N. Milman *et al.*, 2017).

La prevalencia de la hemoconcentración durante el embarazo en Europa no está claramente definida, pero los estudios reportan estimaciones que oscilan entre el 8.7 % y el 42 % (Arija *et al.*, 2013; Peña-Rosas & Viteri, 2009). Estas variaciones pueden deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas y en los criterios diagnósticos empleados. Esto subraya la importancia de la monitorización regular de los niveles de hemoconcentración en mujeres embarazadas para garantizar la seguridad tanto de la madre como del feto.

### **Efecto del déficit o exceso de hierro materno sobre el crecimiento fetal**

En cuanto a la relación entre el déficit o el exceso de hierro materno y el crecimiento fetal, se han utilizado mediciones de diferentes parámetros bioquímicos como la hemoglobina y la ferritina sérica, y de diferentes medidas antropométricas del feto y del recién nacido.

Un estudio de casos y controles realizado en India en 1997 evaluó el impacto de la anemia ferropénica materna en el crecimiento fetal. Participaron 54 madres con anemia ( $Hb < 11,0$  g/dL) y 22 madres sin anemia como grupo control ( $Hb \geq 11,0$  g/dL). El estado de hierro se evaluó mediante la FS. Los resultados mostraron que los niños nacidos de madres con anemia severa ( $Hb 6,1-8,5$  g/dL) y ( $Hb \leq 6,0$  g/dL) tuvieron un peso al nacer significativamente menor que los niños nacidos de madres sin anemia. De manera similar, los bebés de mujeres con reservas de hierro agotadas ( $FS < 10$   $\mu$ g/L) también presentaron un peso al nacer significativamente más bajo en comparación con aquellos cuyas madres tenían niveles de FS de 20  $\mu$ g/L o más. Todos los índices de crecimiento fetal mostraron relaciones lineales con la Hb materna y la FS, siendo el peso fetal el más afectado por la anemia materna (Singla *et al.*, 1997). Del mismo modo, en una revisión de 2012, la evidencia sugiere que la deficiencia de hierro al principio del embarazo tiene un efecto adverso sobre el crecimiento fetal (Rodríguez-Bernal *et al.*, 2012), y en un meta-análisis de 2013 también se evidencia que la anemia por deficiencia de hierro en los dos primeros trimestres se asocia con un mayor riesgo de BPN (Haider *et al.*, 2013).

En un estudio prospectivo realizado en 1992 en Camden, New Jersey, se evaluaron la anemia y la anemia por deficiencia de hierro ( $FS < 12$   $\mu$ g/L) en 826 mujeres embarazadas. Las probabilidades de que sus bebés tuviesen BPN se triplicaron con deficiencia de hierro, pero no aumentaron con anemia por otras causas (Scholl *et al.*, 1992). Por otro lado, un análisis de cohorte retrospectivo publicado en el año 2000,

realizado en EE.UU., con 173.031 mujeres embarazadas, la anemia no se asoció con PEG, pero sí lo hizo el alto nivel de Hb durante el primer y segundo trimestre (Scanlon *et al.*, 2000). Estos datos resaltan la importancia de considerar la anemia y el nivel alto de Hb como indicadores de un resultado adverso del embarazo. Un nivel elevado de Hb es un indicador de posibles complicaciones del embarazo asociadas con una expansión deficiente del volumen plasmático y no debe confundirse con un buen estado de hierro.

Un estudio prospectivo basado en un ensayo controlado aleatorizado realizado entre 2015 y 2019 en áreas rurales del noroeste de China incluyó a 3748 mujeres embarazadas y sus bebés. Los resultados mostraron que, en el tercer trimestre, la concentración de Hb materna se asoxció con el peso al nacer siguiendo una curva en forma de U invertida. Los riesgos de BPN y PEG siguieron una curva en forma de U extendida. Los pesos al nacer más altos y los riesgos más bajos de BPN y PEG se observaron con concentraciones de Hb de 100-110 g/L. Concentraciones de Hb <70 g/L o >130 g/L resultaron en pesos al nacer más de 100 g menores comparados con Hb de 100 g/L. Concluyendo que tanto bajas como altas concentraciones de Hb en el tercer trimestre pueden ser adversas para el crecimiento fetal, aumentando los riesgos de BPN y PEG. En particular, una Hb materna >130 g/L en el tercer trimestre requiere especial atención en la atención de la salud maternoinfantil (D. Liu *et al.*, 2022).

En un estudio observacional prospectivo realizado entre 1991 y 1992 en Shanghái, China, se analizaron a 829 mujeres embarazadas. Se compararon las tasas de resultados al nacer en diferentes categorías de Hb, agrupadas en intervalos de 10 g/L, utilizando el rango de 110-119 g/L como grupo de referencia. Se encontró que las tasas de BPN mostraban una relación en forma de U con la concentración de Hb en el inicio del embarazo (Zhou *et al.*, 1998). Una revisión realizada en 1994, concluyó que, pese a que la anemia por deficiencia de hierro materna diagnosticada al principio del embarazo, se asoció con aumentos del doble o más en el riesgo de BPN, durante el tercer trimestre esta asociación ya no estaba presente (Scholl & Hediger, 1994). No obstante, una revisión realizada en 2017 encontró que esta relación en forma de U es más fuerte en el primer trimestre para niveles bajos de hierro y consistente en todos los trimestres para niveles altos de hierro (Dewey & Oaks, 2017). Otro estudio de cohorte retrospectivo realizado en China en 2022 por Tao *et al.* con la participación de 3.566 mujeres embarazadas observó que las

mujeres en el cuartil más alto de FS ( $\geq 50.61$  ng/mL) y las mujeres en el cuartil más bajo ( $FS \leq 12.10$  ng/mL) tenían un riesgo 3.63 y 3.82 veces mayor, respectivamente, de tener un bebé con BPN o PEG (Tao *et al.*, 2022).

Un estudio longitudinal realizado en EE.UU. en el año 2000, examinó a 480 mujeres multíparas embarazadas con fetos únicos para evaluar la relación entre la FS materna a las 25 y 36 semanas de gestación, y la RCIU, en comparación con el crecimiento adecuado para la edad gestacional (AEG). Se dividió la RCIU en dos categorías: simétrica (feto pequeño en todas las dimensiones) y asimétrica (feto de longitud adecuada pero delgado). Los resultados mostraron que los altos niveles de FS estaban asociados con la RCIU asimétrica, mientras que los niveles bajos de FS se relacionaron con la RCIU simétrica. Esto sugiere que la deficiencia de hierro materna y el exceso de hierro materno afectan de manera diferente el crecimiento fetal (Hou *et al.*, 2000). El estudio de Akkurt *et al.* observó los efectos perjudiciales de altas dosis de FS tomadas entre las semanas 34 y 36 de gestación sobre la restricción del crecimiento fetal. Compararon los niveles de FS materna en embarazos con restricción del crecimiento fetal, incluyendo PEG y RCIU, con aquellos de crecimiento AEG. Las muestras de FS se obtuvieron entre las semanas 34 y 36 de gestación, encontrando que el nivel promedio de FS materna era mayor en el grupo con RCIU ( $59 \mu\text{g/L}$ ) comparado con el grupo AEG ( $32.5 \mu\text{g/L}$ ,  $p < 0.001$ ). Determinaron que un valor de corte de FS materna de  $48 \mu\text{g/L}$  era óptimo para distinguir entre RCIU y AEG (Akkurt *et al.*, 2017).

Otros estudios han observado una reducción en el crecimiento del recién nacido asociada con altos niveles de FS. En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Vietnam en 2015, encontraron que los niveles de FS materna a las 32 semanas de gestación estaban inversamente asociados con el peso al nacer. Esta asociación también se confirmó cuando los datos de FS se analizaron en cuartiles, observándose un menor peso al nacer en un grupo de mujeres embarazadas con concentraciones de FS en el cuartil más alto ( $FS 43\text{-}273 \mu\text{g/L}$ ) en comparación con aquellas en el cuartil más bajo (Hanieh *et al.*, 2015).

Un estudio observacional prospectivo realizado en China (Lao *et al.*, 2000) en 488 mujeres con hemoglobina  $\geq 10$  g/dl para examinar la relación entre los cuartiles de concentración de ferritina sérica a las 28-30 semanas de gestación, se observó que el tamaño del lactante disminuyó significativamente y progresivamente desde el cuartil

más bajo ( $FS \leq 18 \mu\text{g/L}$ ) al más alto ( $FS \geq 44 \mu\text{g/L}$ ). En general la concentración de ferritina se correlacionó inversamente con el peso al nacer. Estos hallazgos sugieren que la concentración de ferritina materna es principalmente un reflejo del estado de hierro materno, y un nivel alto se asocia con un resultado desfavorable. Es necesario reexaminar la justificación de la suplementación sistemática con hierro en mujeres sin anemia.

La información sobre el efecto de los niveles de hierro en los diferentes trimestres de la gestación es escasa y bastante variada. En un grupo de 580 mujeres en EE.UU., Goldenberg *et al.* observaron que aquellas con altos niveles de FS a las 19, 26 y 36 semanas de gestación ( $95.8 \mu\text{g/L}$ ,  $55.4 \mu\text{g/L}$  y  $41.4 \mu\text{g/L}$ , respectivamente) tenían bebés con menor peso al nacer en comparación con un grupo de referencia (con niveles bajos de FS) (Goldenberg *et al.*, 1996). Del mismo modo, cuando Rahman *et al.* evaluaron a 573 mujeres embarazadas en un estudio de cohorte prospectivo del proyecto MINIMat en Bangladesh en 2021, encontraron que alrededor de la semana 30, las mujeres embarazadas con altos niveles de FS (mediana  $29 \mu\text{g/L}$ ) tuvieron bebés que pesaron en promedio 93 g menos que aquellos cuyas madres tenían bajos niveles de FS (mediana =  $8 \mu\text{g/L}$ ). No obstante, altos niveles de FS materna (mediana =  $64 \mu\text{g/L}$  vs.  $17 \mu\text{g/L}$ ) a las 14 semanas de gestación no estaban asociados con BPN (Rahman *et al.*, 2021).

Además, un estudio retrospectivo realizado por Zhiguo Wang *et al.* informó que un alto nivel de ferritina plasmática materna ( $>70 \text{ ng/mL}$ ) se asoció con recién nacidos macrosómicos (peso al nacer  $> 4000 \text{ g}$ ) (Z. Wang *et al.*, 2018).

En cuanto a estudios que han excluido a embarazadas con anemia para valorar los niveles de FS sin anemia, un estudio observacional prospectivo realizado en China (Lao *et al.*, 2000), incluyó a 488 mujeres con hemoglobina  $\geq 10 \text{ g/dl}$  para examinar la relación entre los cuartiles de concentración de ferritina sérica a las 28-30 semanas de gestación, se observó que el tamaño del lactante disminuyó significativamente y progresivamente desde el cuartil más bajo ( $FS \leq 18 \mu\text{g/L}$ ) al más alto ( $FS \geq 44 \mu\text{g/L}$ ). En general la concentración de ferritina se correlacionó inversamente con el peso al nacer.

Hasta donde sabemos, el único estudio que evalúa el crecimiento fetal mediante ultrasonido es el de Chen *et al.*, que involucró a 914 parejas madre-hijo chinas. Evaluó solo la longitud del fémur poco antes del parto (con una media de 38,15

$\pm 1,91$  semanas de gestación). Comparando dos grupos extremos según los niveles de FS (259  $\mu\text{g/L}$  vs. 15,5  $\mu\text{g/L}$ ), encontraron menores mediciones de la LF fetal, menor peso al nacer y circunferencia torácica del recién nacido, y un mayor riesgo de BPN en el grupo con FS extremadamente alto. También observaron un menor peso al nacer y RCIU cuando los valores de FS eran altos en la semana 14 de gestación. Las gestantes con baja concentración de hierro y ferritina se asociaron con un mayor riesgo de BPN y macrosomía (G. D. Chen *et al.*, 2024).

En base a todos los estudios mencionados, podemos afirmar que las alteraciones del crecimiento fetal se relacionan tanto con el exceso como con el defecto del estado de hierro materno (medido con diversos parámetros bioquímicos). Sin embargo, solo un estudio relaciona el estado de hierro materno y el crecimiento fetal valorando las biometrías fetales.

### Ingesta de hierro durante el embarazo

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos estableció en 2001 que se necesitan aproximadamente 27 mg de hierro al día durante el embarazo, considerando una absorción del 25 % del hierro ingerido (Institute of Medicine, 2001). En dietas con menor biodisponibilidad, la cantidad ingerida debería ser mayor. El nivel máximo de ingesta tolerable de hierro se fijó en 45 mg/día para adultos debido a efectos adversos gastrointestinales, aunque este valor puede ser superior en casos de depósitos de hierro bajos (Institute of Medicine, 2005).

Estudios indican que las mujeres no suelen cambiar significativamente sus hábitos alimentarios al quedar embarazadas (Trygg *et al.*, 1995; Arija *et al.*, 2014). En España, se observó que la ingesta de energía y nutrientes, incluido el hierro, no aumentó durante el embarazo comparado con el período preconcepcional (Arija *et al.*, 2014). La ingesta dietética de hierro en mujeres españolas es de aproximadamente 10.3 mg/día, con el percentil 95 alcanzando 12.9 mg/día, lo que indica que el 95 % no cumple con las recomendaciones diarias (Flynn *et al.*, 2009; Serra-Majem *et al.*, 2007).

Durante el embarazo, se recomienda una ingesta diaria de 27 mg de hierro, lo cual requiere cambios dietéticos significativos, algo que no suele suceder. En algunos países, se promueve el aumento de la ingesta de hierro mediante cambios en la dieta, incentivando el consumo de alimentos ricos en hierro y con alta biodisponibilidad.

Sin embargo, en condiciones desfavorables, solo alrededor del 30 % del hierro dietético es absorbido (Milman, 2008). En España, con una ingesta media de hierro de aproximadamente 10 mg al día, solo se absorben unos 3 mg de hierro diarios (Serra-Majem *et al.*, 2007).

Debido a que las medidas dietéticas no son suficientes para mantener un buen estado de hierro en la mayoría de las mujeres embarazadas (Bothwell, 2000), la suplementación con hierro es una estrategia efectiva para asegurar un adecuado estado de hierro en la madre y el recién nacido.

### **Ingesta prenatal de hierro y otros micronutrientes y crecimiento fetal**

Diversos estudios han explorado la relación entre la ingesta de hierro y otros micronutrientes durante el embarazo y el crecimiento fetal, con resultados variados y en ocasiones contradictorios.

Hwang *et al.* encontraron que una mayor ingesta de hierro (>17.04 mg) se asociaba con un menor crecimiento fetal, medido por un menor DBP, CA y LF. Este hallazgo destaca la necesidad de individualizar la suplementación con hierro en mujeres embarazadas y enfatiza la importancia de una adecuada educación dietética para asegurar la ingesta adecuada de hierro tanto de alimentos como de suplementos (Hwang *et al.*, 2013).

En un estudio de Rao *et al.* realizado con mujeres indias rurales, se observó una relación positiva entre el consumo de vegetales de hojas verdes y el tamaño al nacer, sugiriendo que la calidad de la dieta es crucial para el crecimiento fetal (Rao *et al.*, 2001). Alwan *et al.* también encontraron que una mayor ingesta total de hierro, incluyendo suplementos, estaba asociada con un mayor percentil de peso al nacer, especialmente en mujeres con un alto consumo de vitamina C, lo que subraya la importancia de una nutrición adecuada al inicio del embarazo (Alwan *et al.*, 2011).

Un ensayo controlado en Burkina Faso (Roberfroid *et al.*, 2012) mostró que la ingesta acumulada de micronutrientes durante el embarazo estaba relacionada con un mayor peso al nacer, especialmente cuando la suplementación comenzaba temprano en el embarazo. Potdar *et al.* investigaron el impacto de una merienda diaria rica en micronutrientes antes y durante el embarazo en el peso al nacer, encontrando que no hubo un aumento general significativo, aunque los efectos

positivos fueron más pronunciados en mujeres con un IMC más alto y aquellas que comenzaron la suplementación antes de la concepción (Potdar *et al.*, 2014).

Revisiones como las de Blumfield *et al.* y Parisi *et al.* indican que las mujeres embarazadas en países desarrollados suelen tener ingestas subóptimas de micronutrientes esenciales como folato, hierro y vitamina D. Esto resalta la necesidad de una suplementación adecuada para prevenir deficiencias que puedan afectar tanto a la madre como al feto (Blumfield *et al.*, 2013; Parisi *et al.*, 2019).

Finalmente, Wrottesley *et al.* revisaron datos en África, encontrando una alta prevalencia de anemia materna y una dieta de baja calidad, lo que sugiere que la nutrición materna adecuada durante los primeros 1000 días es fundamental para mejorar el crecimiento fetal y los resultados neonatales. Esta revisión refuerza la importancia de la intervención nutricional temprana en el embarazo, especialmente en contextos de recursos limitados (Wrottesley *et al.*, 2016).

En resumen, aunque existe evidencia de que tanto una ingesta insuficiente como excesiva de hierro pueden influir en el crecimiento fetal, los resultados de los estudios no son uniformes. Por ello, es necesario seguir investigando para establecer recomendaciones claras y personalizadas sobre la ingesta de hierro y otros micronutrientes durante el embarazo.

## SUPLEMENTACIÓN CON HIERRO DURANTE EL EMBARAZO Y CRECIMIENTO FETAL

La suplementación prenatal con hierro se ha implementado en muchos países para prevenir la anemia por deficiencia de hierro y sus consecuencias en mujeres embarazadas y sus hijos (OMS *et al.*, 2012). Debido a la dificultad de alcanzar niveles adecuados de hierro solo con la dieta, se recomienda la suplementación durante el embarazo. En España, se recomienda una suplementación de al menos 30 mg diarios para prevenir la anemia, coincidiendo con recomendaciones de Estados Unidos (CDC, 1998) y Dinamarca, donde se sugieren dosis de 50 a 70 mg diarios desde la semana 20 hasta el parto (Milman, 2008). La OMS recomienda 60 mg diarios desde el primer trimestre, aumentando a 120 mg si la suplementación no puede mantenerse durante al menos 6 meses (WHO, 2006).

Aunque la suplementación de hierro prenatal es común, la evidencia sobre sus efectos en resultados clínicos, aparte de los parámetros hematológicos, es limitada (Peña-Rosas *et al.*, 2015). Las mujeres con ferritina  $\leq 30$   $\mu\text{g/l}$  deberían recibir entre 60 y 80 mg de hierro al día. La deficiencia de hierro progresa desde la depleción de reservas, reflejada en una disminución de la ferritina sérica, hasta comprometer el suministro de hierro a los tejidos, manifestándose como anemia microcítica hipocrómica si persiste el déficit (Olivares & Walter, 2004).

Estudios ferrocinéticos indican que la masa eritrocitaria en mujeres embarazadas comienza a aumentar alrededor de la semana 12 de gestación (Calvill, 1995). Para maximizar el efecto del hierro en el crecimiento fetal, la suplementación debería iniciarse lo antes posible, preferiblemente al confirmar el embarazo o en la primera visita al obstetra, y continuarse hasta el parto (Milman, 2011).

Actualmente, no hay consenso sobre la mejor pauta de suplementación con hierro durante el embarazo que prevenga la deficiencia sin causar un exceso. La dosis ideal debería prevenir la deficiencia y la anemia ferropénica en más del 95 % de las mujeres embarazadas. Anteriormente, se recomendaban dosis de entre 100 y 200 mg de hierro al día, pero estas altas dosis pueden causar efectos adversos como estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea, afectando negativamente la adherencia a los suplementos. Además, el exceso de hierro se ha relacionado con estrés oxidativo y hemoconcentración, perjudiciales para la madre y el feto (Peña-Rosas & Viteri, 2009).

Actualmente, las recomendaciones varían entre 30 y 120 mg al día, dependiendo del estado de hierro de la madre y del momento de inicio de la suplementación (WHO, 2006). Estudios en países industrializados sugieren que una suplementación con 20-40 mg al día, iniciada antes de la semana 20 de gestación, es suficiente para prevenir la deficiencia de hierro al final del embarazo (Milman *et al.*, 2005). Sin embargo, otros estudios presentan resultados contradictorios (Siega-Riz *et al.*, 2006).

Un estudio danés encontró que 40 mg al día, tomados entre las comidas, fueron suficientes para prevenir la anemia ferropénica en el 95 % de las gestantes, mientras que dosis superiores no ofrecieron beneficios adicionales. Sin embargo, una dosis de 20 mg al día no fue suficiente para prevenir la deficiencia de hierro (Milman *et al.*, 2005).

Dosis superiores a 60 mg al día se han asociado con un mayor riesgo de hemoconcentración al final del embarazo y podrían superar el límite superior recomendado de 45 mg/día para prevenir efectos secundarios gastrointestinales (Peña-Rosas & Viteri, 2009). Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar una dosis de suplementación adecuada que satisfaga las necesidades de las mujeres embarazadas sin causar efectos adversos.

### **Suplementación con hierro: sistemática o personalizada**

Como se mencionó anteriormente, no existe un consenso sobre la dosis más adecuada de suplementación con hierro durante el embarazo. Aunque varios organismos internacionales en países desarrollados recomiendan dosis de alrededor de 30-40 mg de hierro de forma sistemática para todas las embarazadas (Centers for Disease Control and Prevention, 1998; Institute of Medicine, 2006), aún hay un alto porcentaje de mujeres que terminan la gestación con deficiencia de hierro o anemia ferropénica. En estos casos, una suplementación con una dosis mayor de hierro, ajustada al estado individual de hierro de la mujer, podría haber sido más beneficiosa.

La FS es un biomarcador fiable de las reservas de hierro al inicio del embarazo y podría utilizarse para establecer una suplementación de hierro personalizada. Aproximadamente solo el 15-20 % de las mujeres en edad reproductiva tienen suficientes reservas de hierro ( $\geq 500$  mg) para completar el embarazo sin necesidad de suplementos.

En un ensayo clínico realizado en Dinamarca con 301 mujeres embarazadas, se comparó el efecto de diferentes dosis de suplementación con hierro (20, 40, 60, 80 mg) en función de las reservas iniciales de hierro de la embarazada. Los resultados sugirieron que las mujeres con niveles de ferritina sérica superiores a 70  $\mu\text{g/l}$  tienen reservas adecuadas y no necesitan suplementos adicionales. A las mujeres con niveles de ferritina sérica entre 31 y 70  $\mu\text{g/l}$  se les debería recomendar una suplementación de hierro de entre 30 y 40 mg al día, preferiblemente al acostarse o entre comidas.

En este contexto, nuestro grupo de investigación (Aranda *et al.*, 2011), así como otros investigadores (Casanueva *et al.*, 2003), han enfatizado la importancia de individualizar la suplementación con hierro durante el embarazo. Aunque resulta beneficioso para los marcadores bioquímicos de hierro maternos y el peso del niño al nacer en mujeres con bajas reservas de hierro antes del embarazo, estos efectos son menos evidentes en mujeres que comienzan el embarazo con niveles suficientes de hierro, es decir,  $\text{SF} \geq 20 \mu\text{g/L}$  (Aranda *et al.*, 2011).

La suplementación de hierro debe limitarse a embarazadas en países en desarrollo y en casos de deficiencia documentada. Una correlación positiva entre la ingesta de hierro durante el embarazo y el peso al nacer del bebé indica que por cada 10 mg de aumento en la ingesta materna de hierro, el peso al nacer del bebé aumenta en 70 g (Alwan *et al.*, 2011).

### **Efecto de la suplementación prenatal con hierro en el estado de hierro materno**

La suplementación prenatal de hierro es una medida preventiva eficaz para prevenir la anemia por deficiencia de hierro y mejorar el estado de hierro materno, especialmente en países de ingresos bajos y medios. Las mujeres que reciben suplementos de hierro tienden a tener niveles más altos de Hb y FS al final del embarazo y en el período posparto. Sin embargo, la suplementación excesiva en mujeres no anémicas puede causar un exceso de hierro y efectos negativos tanto para la madre como para el feto (Georgieff *et al.*, 2019; Peña-Rosas *et al.*, 2015).

Las mujeres con anemia o con bajas reservas de hierro tienen un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el embarazo, lo que afecta la salud materna y fetal. Por lo tanto, es importante iniciar la suplementación prenatal de hierro temprano para mejorar el estado de hierro materno. Dado el alto costo del hierro durante el

embarazo, es crucial que las mujeres comiencen el embarazo con reservas adecuadas de hierro (Fisher & Nemeth, 2017). Esto puede lograrse mediante el cuidado preconcepcional, optimizando la salud y el estado nutricional de la mujer antes de la concepción, incluyendo la evaluación y corrección de cualquier deficiencia nutricional, como la deficiencia de hierro (Ali *et al.*, 2023; WHO Organization, 2017).

La efectividad de la suplementación de hierro varía según el estado de hierro del individuo. Las personas con bajas reservas de hierro responden mejor a la suplementación que aquellas con reservas normales, debido a la capacidad limitada del cuerpo para absorber hierro adicional en individuos con reservas normales, lo que lleva a mejoras insignificantes en el estado de hierro o niveles de FS (Georgieff *et al.*, 2019). Evaluar el estado de hierro antes de prescribir la suplementación es crucial para optimizar los resultados del tratamiento.

### **Efecto de la suplementación prenatal con hierro sobre el crecimiento fetal**

La suplementación con hierro durante el embarazo es una estrategia ampliamente utilizada para prevenir la anemia por deficiencia de hierro (determinada según Hb < 110 g/L y SF < 15 µg/L). Sin embargo, la dosis óptima y el momento ideal para la suplementación, especialmente para las mujeres embarazadas sin anemia, siguen siendo temas controvertidos (Georgieff *et al.*, 2019).

Actualmente, la OMS recomienda la suplementación diaria con 30-60 mg de Fe/d elemental durante todo el embarazo. En entornos donde la prevalencia de anemia en mujeres embarazadas es del 40 % o más, se recomienda una dosis diaria de 60 mg. Estas recomendaciones se basan en una revisión Cochrane publicada en 2012 y actualizada en 2015, que señala que las mujeres embarazadas suplementadas diariamente con hierro tienen menos probabilidades de tener un bebé con BPN (Peña-Rosas *et al.*, 2012, 2015).

En cuanto a los estudios que relacionan la suplementación con hierro y el crecimiento fetal, se han realizado utilizando diferentes dosis y tipos de hierro.

Un ensayo clínico doble ciego realizado en 1997 en Niamey, Níger, investigó el efecto de la suplementación con hierro en el estado de hierro de las madres y en las medidas bioquímicas, clínicas y antropométricas de sus bebés. Participaron 197 mujeres embarazadas seleccionadas a las 28 semanas ± 21 días de gestación. Noventa y nueve mujeres recibieron 100 mg de hierro elemental/día durante el

resto de sus embarazos y 98 recibieron placebo. La longitud media de los recién nacidos fue significativamente mayor en el grupo de madres que recibieron hierro en comparación con el grupo placebo (Preziosi *et al.*, 1997).

En una revisión sistemática y metaanálisis de 2013, tuvo como objetivo resumir la evidencia sobre las asociaciones de la anemia materna y el uso de hierro prenatal con los resultados hematológicos maternos y los resultados adversos del embarazo; y evaluar las posibles relaciones exposición-respuesta de la dosis de hierro, la duración del uso y la concentración de Hb en el período prenatal con los resultados del embarazo. Se incluyeron 48 ensayos aleatorizados (17.793 mujeres) y 44 estudios de cohorte (1.851.682 mujeres). El uso de hierro redujo significativamente el BPN. El análisis de estudios de cohorte mostró un riesgo significativamente mayor de BPN con anemia en el primer o segundo trimestre. El análisis de exposición-respuesta indicó que por cada aumento de 10 mg en la dosis de hierro/día, hasta 66 mg/día, el peso al nacer aumentó y el riesgo BPN disminuyó en un 3 % por cada aumento de 10 mg en la dosis/día. La duración del uso no se asoció significativamente con los resultados después del ajuste por dosis. Además, por cada aumento de 1 g/L en la hemoglobina media, el peso al nacer aumentó en 14,0 g. Sin embargo, la hemoglobina media no se asoció con el riesgo de BPN. No se observó evidencia de un efecto significativo sobre los nacimientos PEG y la longitud al nacer. Se concluyó que el uso diario de hierro durante el embarazo mejora sustancialmente el peso al nacer de manera lineal, lo que probablemente conduce a una reducción del riesgo de BPN. Una mejora en la concentración media de hemoglobina prenatal aumenta linealmente el peso al nacer (Haider *et al.*, 2013).

Del mismo modo, un metaanálisis reciente de 2023, que investigó el impacto de la suplementación prenatal con hierro en los resultados del embarazo, sugiere que los suplementos orales diarios de hierro, en comparación con un placebo, pueden reducir la aparición de anemia ferropénica a término y la incidencia de recién nacidos de BPN. Además, es probable que disminuya la incidencia de recién nacidos PEG. En este metaanálisis, se llevaron a cabo ocho ensayos controlados aleatorios (ECA) con 2.822 participantes en varios países, incluidos Italia, Suecia, Finlandia, Irán, Estados Unidos y China. En todos los ensayos incluidos, las intervenciones se iniciaron a más tardar a las 20 semanas de gestación con una dosis diaria total de hierro elemental que osciló entre 30 y 200 mg (Hansen *et al.*, 2023).

Sin embargo, la extensa investigación de ECA y estudios observacionales demuestra que la suplementación con altas dosis de hierro en mujeres sin anemia y repletas de hierro puede afectar negativamente al crecimiento fetal, según las mediciones antropométricas del nacimiento. Por ejemplo, una revisión realizada en 2017 (Dewey & Oaks, 2017), considerando varios ECA y estudios observacionales, encontró que la ingesta de suplementos de hierro entre las mujeres embarazadas con un bajo riesgo de deficiencia de hierro puede tener efectos adversos en los resultados del parto. Esto incluye una mayor probabilidad de dar a luz a un bebé PEG y tener un trastorno de hipertensión, así como una duración más corta de la gestación y un mayor riesgo de BPN. Además, otras evidencias también han sugerido que la suplementación materna con hierro podría conducir a un aumento del tamaño del bebé y a la adiposidad al nacer en términos de peso, PC, IMC y varios grosores de pliegues cutáneos (Petry *et al.*, 2021).

Del mismo modo, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en Irán en 2007 determinó el efecto de la suplementación con hierro en 727 gestantes con  $Hb > 0 = 13,2$  g/dl en la etapa inicial del segundo trimestre. Encontró que la suplementación con hierro con una dosis de 50 mg/d de hierro en mujeres con  $Hb \geq 13,2$  g/dl al principio del embarazo aumenta el riesgo de que el bebé tenga PEG al nacer en comparación con las del grupo de placebo. Cada mujer tomó una pastilla de sulfato ferroso (de 150 g, que contenía 50 mg de hierro elemental) diariamente en el grupo de casos ( $n = 370$ ) o placebo en el grupo de control ( $n = 357$ ) durante el embarazo. La tasa de nacimientos PEG y el número de mujeres con trastorno de hipertensión aumentaron significativamente en el grupo de casos en comparación con el grupo de control (57 [15,7 %] versus 36 [10,3 %],  $P = 0,035$ , 10 [2,7 %] versus 3 [8 %],  $P = 0,05$ , respectivamente) (Ziaei *et al.*, 2007). De manera similar, un estudio de cohorte observacional de 1196 mujeres embarazadas sin anemia en el sur de la India reveló que aquellas en el tercil más alto ( $>39,2$  mg/d) de ingesta suplementaria de hierro exhibieron un riesgo elevado de dar a luz a bebés de BPN en comparación con aquellas en el tercil más bajo ( $\leq 36,6$  mg/d) (Shastri *et al.* 2015). Esto plantea preocupaciones sobre la decisión con respecto a las dosis prescritas de suplementos de hierro prenatal para las mujeres embarazadas que ya están repletas de hierro, ya que el exceso de hierro prenatal podría aumentar los riesgos de RCIU. La suplementación en mujeres sin anemia puede aumentar las reservas de hierro y la viscosidad sanguínea, afectando

negativamente el flujo sanguíneo útero-placentario (Rush, 2000). Concluyendo así que la suplementación rutinaria con hierro en mujeres sin anemia no es racional y puede ser dañina.

Una revisión de 2012, sugiere que en cuanto a la suplementación, se ha demostrado que dosis bajas o moderadas de hierro al inicio del embarazo tienen un efecto positivo sobre el crecimiento fetal, independientemente del estado de hierro de la madre. No se ha observado tal efecto en ensayos de suplementación más adelante en el embarazo, con dosis bajas o altas. No obstante, los resultados deben interpretarse con cautela ya que algunos ECA carecen de una metodología adecuada (Rodríguez-Bernal *et al.*, 2012).

Un ensayo clínico realizado en Cleveland, Estados Unidos, en 2003, incluyó a 513 mujeres embarazadas de bajos ingresos antes de las 20 semanas de gestación. De estas, 275 mujeres con concentraciones de Hb  $\geq$  110 g/L y FS  $\geq$  20  $\mu$ g/L fueron asignadas aleatoriamente para recibir 30 mg de hierro (Fe) como sulfato ferroso o un placebo hasta las 28 semanas de gestación. A las 28 y 38 semanas, aquellas con concentraciones de FS entre 12 y 20  $\mu$ g/L o  $<$  12  $\mu$ g/L recibieron 30 y 60 mg de Fe/día, respectivamente. Casi todas las mujeres recibieron algún suplemento de hierro durante el embarazo. La suplementación con hierro hasta las 28 semanas resultó en un peso al nacer significativamente mayor ( $206 \pm 565$  g;  $P = 0,010$ ), una menor incidencia de recién nacidos con BPN (4 % frente a 17 %;  $P = 0,003$ ) y una menor incidencia de prematuros con BPN (3 % frente a 10 %;  $P = 0,017$ ). Estos resultados sugieren que la suplementación prenatal con dosis bajas de hierro podría ser efectiva para mejorar el peso al nacer (Cogswell *et al.*, 2003). Posteriormente, un ensayo controlado aleatorizado realizado en 2006 examinó los efectos del hierro profiláctico sobre el estado del hierro y los resultados del nacimiento. Se inscribieron 867 mujeres en Raleigh, Carolina del Norte, que tenían menos de 20 semanas de gestación; 429 de estas mujeres tenían niveles de Hb  $>$  o = 110 g/L y niveles de FS  $>$  o = 40 microg/L y fueron asignadas al azar para recibir suplementos prenatales con 30 mg de hierro como sulfato ferroso ( $n = 218$  mujeres) o 0 mg de hierro ( $n = 211$  mujeres) hasta las 26 a 29 semanas de gestación. El peso medio al nacer fue 108 g mayor ( $p = 0,03$ ) en el grupo de 30 mg en comparación con el grupo de control, respectivamente. La suplementación con hierro no afectó a la prevalencia de lactantes PEG ni al estado del hierro en el tercer trimestre. Concluyendo que la suplementación profiláctica con hierro

que se inicia temprano en el embarazo entre mujeres de bajos ingresos en los Estados Unidos puede tener beneficios más allá de la reducción de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo (Siega-Riz *et al.*, 2006).

Un ensayo controlado aleatorizado realizado en 2017 estudió los efectos de diferentes regímenes de profilaxis con hierro sobre el estado de hierro materno y el resultado del embarazo. Ochenta mujeres sin anemia con un embarazo único normal fueron reclutadas a las 11-13 semanas y aleatorizadas en controles ( $n = 20$ ) y grupos suplementados con 30 mg de hierro ferroso ( $n = 20$ ), hierro liposomal 14 mg ( $n = 20$ ) y hierro liposomal 28 mg/día ( $n = 20$ ) hasta 6 semanas posparto. El peso al nacer mostró una tendencia a aumentar con la suplementación, lo que resultó en un mayor peso al nacer en el grupo de hierro liposomal 28 mg/día en comparación con los controles ( $3499 \pm 464,1$  gy  $3092 \pm 469,5$  g, respectivamente,  $p < 0,01$ ). Los datos muestran la efectividad de 28 mg y 14 mg de hierro liposomal en la prevención de la anemia materna, como se informó previamente con hierro ferroso 40 mg. El hierro liposomal tiene efectos similares de dosis más altas de hierro ferroso en los parámetros hematológicos maternos, lo que permite reducir las dosis de hierro y los efectos secundarios (Parisi *et al.*, 2017).

No obstante, los estudios anteriores se han centrado principalmente en los resultados del nacimiento, y se sabe relativamente poco sobre las implicaciones de la suplementación prenatal con hierro en el crecimiento fetal según las mediciones de ultrasonido fetal. Sólo un estudio observacional prospectivo de cohorte ha investigado la asociación entre la ingesta total de hierro de la dieta y los suplementos y la biometría fetal, en el que participaron 337 mujeres embarazadas a mitad del embarazo (alrededor de las 28 semanas) en la República de Corea en 2013 con 1563 mujeres embarazadas. Encontraron que los bebés de madres con una mayor ingesta de hierro de su dieta y suplementos ( $>17,04$  mg/d), tenían, a la mitad del embarazo, un DBP, un PA y una LF más pequeños en 0,41 cm. 0,41 cm y 0,07 cm, respectivamente. Aunque la biometría fetal solo se evaluó con ecografía en un solo momento (a mitad del embarazo), esto sugiere que la exposición excesiva al hierro materno en el útero podría tener efectos nocivos sobre el crecimiento fetal, pudiendo comprobarse ya antes del nacimiento. Por lo tanto, no se recomienda la suplementación rutinaria con hierro en mujeres sin anemia, ya que podría ser potencialmente perjudicial (Hwang *et al.*, 2013).

La suplementación con hierro durante el embarazo ha sido ampliamente estudiada, no solo en términos de suplementación individual, sino también en combinación con otros micronutrientes. Una revisión de 2021 concluyó que, aunque la suplementación con múltiples micronutrientes tiene beneficios claros, su uso indiscriminado no es aconsejable debido a posibles efectos secundarios de dosis excesivas (Ballestín *et al.*, 2021).

En referencia a todos los estudios descritos en este apartado, podemos afirmar que la suplementación con hierro a dosis bajas conduce a un peso medio al nacer significativamente mayor y a una incidencia significativamente menor tanto de recién nacidos con BPN como de prematuros con BPN. Al mismo tiempo, al suplementar con dosis bajas, se evitan los perjuicios y efectos secundarios que suelen producir las dosis más altas. Por otro lado, solo existe un estudio publicado que relacionen la suplementación con hierro y el crecimiento fetal valorado mediante las biometrías fetales.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## HIPÓTESIS

Un adecuado estado nutricional y específicamente de hierro durante el embarazo favorece un mejor crecimiento fetal.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Valorar el efecto del estado nutricional materno durante el embarazo, haciendo énfasis en el estado de hierro, sobre el crecimiento fetal hasta el nacimiento, en una muestra de mujeres embarazadas, y su descendencia, de la población mediterránea.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Valorar la asociación de la adherencia a la Dieta Mediterránea durante el embarazo con los índices antropométricos del recién nacido.
2. Valorar el efecto de la suplementación con hierro adaptada a las necesidades de la embarazada, sobre el crecimiento fetal durante el embarazo y las medidas antropométricas del recién nacido.
3. Examinar las asociaciones de los niveles específicos de ferritina sérica materna, por trimestre y sus trayectorias desde el inicio hasta el final de la gestación, con el crecimiento fetal durante el embarazo y las medidas antropométricas del recién nacido.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# METODOLOGÍA

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## METODOLOGÍA

El estudio ECLIPSES es un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, de grupos paralelos y triple ciego, que se llevó a cabo en la provincia de Tarragona (Cataluña, España) entre 2013 y 2017. Este ensayo clínico se diseñó para evaluar la efectividad de la suplementación prenatal con hierro en diferentes dosis, ajustadas según la concentración de hemoglobina materna al inicio del embarazo. El objetivo principal del estudio es analizar el impacto de estos regímenes de suplementación en el estado del hierro materno al final de la gestación y en la salud de los recién nacidos (Arija *et al.*, 2014).

La población del estudio incluye a 793 mujeres embarazadas saludables y sin anemia, reclutadas antes de las 12 semanas de gestación. El reclutamiento se llevó a cabo durante la primera visita prenatal de rutina con las matronas en diez Centros de Atención Primaria afiliados a los centros de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) del Instituto Catalán de Salud. Los criterios de inclusión exigían que las mujeres tuviesen 18 años o más, estuviesen en las primeras 12 semanas de gestación, no tuviesen anemia (con una concentración de Hb superior a 110 g/L), entendiesen los idiomas cooficiales de Cataluña (español o catalán) y estuviesen dispuestas a firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron embarazos múltiples, ingesta de hierro superior a 10 mg durante los tres meses previos a la 12ª semana de gestación, hipersensibilidad a la proteína de huevo (debido a que la fórmula de prescripción de hierro contiene ovoalbúmina), enfermedades graves previas (como inmunodeficiencias, enfermedades cardíacas, endocrinopatías) o enfermedades crónicas que puedan afectar al estado nutricional (como cáncer, malabsorción, diabetes tipo 1 o 2), alcoholismo, enfermedades hepáticas (como hepatitis crónica o cirrosis), obesidad mórbida, infección materna y antecedentes obstétricos adversos (incluyendo preeclampsia previa, malformación uterina, cirugía uterina, sospecha de malformación fetal y muerte perinatal recurrente).

El estudio ECLIPSES comprende varias fases, incluyendo una visita de reclutamiento antes de la 12ª semana de gestación, visitas trimestrales (en las semanas 12, 24 y 36 de gestación) y una visita final 40 días después del parto. En cada visita se registraron los eventos adversos ocurridos desde la visita anterior y se excluyeron a las participantes que cumplieran con algún criterio de exclusión.

Durante la visita de reclutamiento, se tomó una muestra de sangre de cada participante para análisis bioquímicos estándar, incluyendo Hb, la cual se envió a un laboratorio centralizado para su procesamiento. Según la concentración de Hb basal, las participantes se asignaron a uno de dos estratos: Estrato 1 si su concentración de hemoglobina estaba entre 110 y 130 g/L, y Estrato 2 si su concentración de hemoglobina era superior a 130 g/L. Dentro de cada estrato, las mujeres se asignaron aleatoriamente a diferentes dosis de suplementos de hierro. Las participantes del Estrato 1 recibieron dosis diarias de 80 o 40 mg de hierro, mientras que las del Estrato 2 reciben dosis diarias de 20 o 40 mg de hierro. La suplementación continuó hasta el parto y el grado de cumplimiento se registró durante el período de seguimiento.

En el estudio Eclipses, se optó por utilizar ferrimanitol ovalbúmina como fórmula de hierro en lugar del sulfato ferroso, más comúnmente comercializado. Esta elección se debe a que la ferrimanitol ovalbúmina tiene menores efectos secundarios gastrointestinales, lo que mejora la adherencia al tratamiento. Las dosis diarias de 20 mg, 40 mg y 80 mg de hierro elemental equivalen a 150 mg, 300 mg y 600 mg de ferrimanitol ovalbúmina, respectivamente. Los suplementos fueron proporcionados por un laboratorio externo (Meiji Pharma Spain ES, Madrid) utilizando un sistema de codificación para mantener el cegamiento de investigadores, matronas y participantes respecto a las dosis asignadas. Meiji Pharma Spain ES fabricó y distribuyó todas las dosis de hierro para el estudio de manera gratuita.

El ensayo clínico, identificado con el código de protocolo IJG-FER-2012, recibió control y aprobación rigurosos por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que opera bajo el Ministerio de Sanidad y se encarga de garantizar la calidad, seguridad, eficacia e información precisa sobre medicamentos y productos sanitarios. Clasificado como un ensayo de Fase IV, el estudio comparó la dosis estándar de 40 mg/día, comúnmente prescrita a mujeres embarazadas, con dosis experimentales de 80 mg/día y 20 mg/día. La AEMPS

supervisó estrictamente el cumplimiento de la metodología del estudio, que incluía la selección de participantes, criterios de inclusión y exclusión, administración de medicamentos. Una vez aprobados, se informó a los participantes sobre las dosis que recibieron.

## Variables principales:

### 1. Variables explicativas

Los **estratos de suplementación con hierro** del ensayo ECLIPSES también se consideraron como una variable categórica: Estrato 1 (Hb basal: 110-130 g/L) y Estrato 2 (Hb basal >130 g/L). Dentro de cada estrato, las mujeres se asignaron aleatoriamente a diferentes dosis de suplementos de hierro diario durante todo el embarazo: Estrato 1 (80 o 40 mg) y Estrato 2 (20 o 40 mg), siendo la referencia la dosis de 20 mg en el Estrato 1 y la dosis de 40 mg en el Estrato 2.

### 2. Variables de resultado

Las principales variables de resultado utilizadas en el presente estudio fueron el crecimiento fetal estimado por ecografía y las medidas antropométricas del recién nacido.

El **crecimiento fetal estimado por ecografía** se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología. Las ecografías fetales se llevaron a cabo en el primer trimestre (T1) a las 12.0 semanas de gestación ( $\pm 4$  días), en el segundo trimestre (T2) a las 20.0 semanas de gestación ( $\pm 6$  días) y en el tercer trimestre (T3) a las 33.3 semanas de gestación ( $\pm 9$  días). En T1 se midieron longitudinalmente la LCN y el DBP. En T2 y T3 se midieron la LF, el PC, el PA y el DBP. El PFE se calculó utilizando la fórmula de Hadlock (Hadlock *et al.*, 1985, 1987) basada en el PC, el PA y la LF. Todos los valores de los parámetros de crecimiento fetal se ajustaron según la edad gestacional en el momento de la medición ecográfica utilizando el método residual. La edad gestacional se determinó evaluando la coincidencia (dentro de los 7 días) entre el último período menstrual reportado en el reclutamiento y la estimación ecográfica, en caso contrario, se utilizó la estimación ecográfica.

Las biometrías fetales en T2 y T3 (PFE, LF y PC) se analizaron como variables continuas. Para clasificar al grupo de mayor riesgo, los fetos con un crecimiento

menor o mayor al esperado en T2 y T3 se definieron como PFE, LF y PC ajustados por edad gestacional por debajo del percentil 10 o por encima del percentil 90 en la cohorte del estudio. Los fetos con crecimiento entre el percentil 10 y 90 se consideraron apropiados para la edad gestacional y se usaron como grupo de referencia (Papageorghiou *et al.*, 2014).

Las **medidas antropométricas del recién nacido**, incluyendo el peso corporal (g), la talla (cm) y el PC (cm) se midieron al nacer, fueron medidos inmediatamente después del nacimiento por las matronas utilizando procedimientos estándar. Estas medidas se utilizaron para calcular la relación peso/longitud (g/cm) y el Índice Ponderal (IP) utilizando la ecuación establecida  $PI = \text{peso (g)} \times 100 / \text{longitud}^3 \text{ (cm)}$ . La edad gestacional en el momento del parto fue establecida por los obstetras a partir del primer día del último período menstrual notificado en el momento del reclutamiento y corregido mediante mediciones ecográficas registradas en aproximadamente las 12 semanas de gestación.

Se definió como BPN menos de 2500 g. Se definió PEG y GEG un peso al nacer, longitud o PC específico para la edad gestacional y el sexo por debajo del percentil 10 y por encima del percentil 90, respectivamente, de acuerdo con los estándares de referencia de INTERGROWTH-21st (Villar *et al.*, 2014).

### Otras variables

Durante la visita de reclutamiento, se registró la historia clínica de las participantes y se administraron cuestionarios para recopilar información sobre el uso de suplementos con hierro o multivitaminas, otros tratamientos y, para las fumadoras, la prueba de Fagerström para dependencia de tabaco. En las visitas de las semanas 12, 24 y 36 de gestación, se proporcionaron cuestionarios a las mujeres para que los completaran en casa. La información autoinformada se revisó durante las visitas siguientes. Estos cuestionarios incluían preguntas sobre el uso de suplementos u otros tratamientos, un cuestionario de frecuencia alimentaria para evaluar la ingesta dietética, el Cuestionario Internacional de Actividad Física y el cuestionario de Fagerström para evaluar la dependencia al tabaco.

En T1 y T3 se realizaron análisis de sangre para evaluar parámetros bioquímicos como hemoglobina (Hb), ferritina sérica (FS), proteína C reactiva (medida por inmunoturbidimetría) y cortisol (medido por inmunoquimioluminiscencia).

En T1, además, se realizó un cribado genético para mutaciones en el gen HFE utilizando ADN de leucocitos mediante PCR, y se midieron los niveles de Hb con un analizador Coulter Gen-S.

Se registró información sobre la edad materna, el nivel socioeconómico, el nivel educativo (estudios primarios, secundarios y universitarios), los hábitos de vida (incluyendo actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol) y los antecedentes médicos y obstétricos (incluyendo paridad y embarazo planificado en el primer trimestre del embarazo). Las matronas recopilaron esta información durante entrevistas personales y a partir de cuestionarios específicos. El nivel socioeconómico se calculó según el nivel ocupacional mediante la clasificación catalana de ocupaciones (CCO-2011) (De Catalunya, n.d.) y se clasificó como bajo, medio, alto. La actividad física se midió mediante la versión abreviada del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ-S) (HEATHERTON *et al.*, 1991). En el momento del reclutamiento y en cada trimestre posterior, también se midió el peso materno (en kg hasta el 0,1 kg más cercano) y la talla (en cm hasta el 0,1 cm más cercano). Con base en los criterios propuestos por la OMS (Craig *et al.*, 2003), el IMC se calculó como peso/talla al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y las mujeres se clasificaron como peso normal ( $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) o exceso de peso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ). Se calculó la ganancia de peso total y condicionado por el IMC inicial se clasificó en ganancia de peso insuficiente, adecuado o excesivo según las recomendaciones del IOM de 200941.

Los hábitos alimentarios se evaluaron a través de un cuestionario de frecuencia alimentaria autoadministrado para 45 grupos de alimentos, previamente validado en nuestra población (Rodríguez *et al.*, 2008). Las mujeres informaron el consumo habitual de alimentos en cada trimestre del embarazo (en las semanas 12, 24 y 36 de gestación). Los cuestionarios de frecuencia alimentaria autoadministrados fueron explicados y recogidos por matronas especializadas. A continuación, los nutricionistas revisaron los cuestionarios y registraron los datos de los alimentos. Las mujeres informaron su frecuencia habitual de consumo de alimentos y bebidas por semana o por mes. Se obtuvieron las raciones medias de consumo de cada ítem y se compararon con las guías dietéticas de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). A continuación, cada alimento se convirtió en consumo en gramos y día aplicando la ración media de consumo de nuestra población según los datos obtenidos previamente en las encuestas de consumo realizadas por el grupo de

investigación (Rodríguez *et al.*, 2018); Por ejemplo: leche (220 g), ensalada (100 g), legumbres (60 g), huevos (55 g), carne (150 g), pescado (150 g), fruta (100 g), entre otros. A partir de esta información, estimamos la ingesta diaria total de energía y macro y micronutrientes utilizando principalmente la tabla de composición de alimentos REGAL (Favier *et al.*, 1995) y otras tablas publicadas para alimentos españoles (Mataix-Verdú *et al.*, 2009).

### Otros diseños

A partir del ensayo Eclipses, hicimos otros diseños de estudio:

1. Estudio longitudinal de base poblacional que analiza el efecto de la adherencia a la dieta mediterránea de 614 mujeres embarazadas sanas que participaron en el ensayo ECLIPSES sobre el crecimiento fetal de sus hijos.
2. Estudio longitudinal que analiza la relación entre los niveles de ferritina sérica (SF) materna en T1 y T3 del embarazo y el crecimiento fetal, en un total de 713 pares madre-hijo que participaron en el ensayo ECLIPSES.

### Principales variables de exposición

Nos interesaron los efectos de la **adherencia a la Dieta Mediterránea (DietMed) durante el embarazo**, que evaluamos mediante la puntuación relativa de DietMed (rDietMed) basada en la ingesta de nueve componentes: frutas (incluidos los frutos secos y las semillas, pero excluyendo los zumos de frutas), verduras, legumbres, cereales (incluidas las harinas integrales y refinadas, la pasta, el arroz y otros cereales), pescado fresco (incluidas el mariscos), carne (incluida la carne procesada), productos lácteos (incluidos la leche, el yogur, el queso y los postres de crema), aceite de oliva y alcohol. Esta puntuación es una versión modificada de la puntuación original de la Dieta Mediterránea (Trichopoulou *et al.*, 2003), que se ha utilizado previamente en una población embarazada (Fernández-Barrés *et al.*, 2016). Todos los grupos de alimentos (excepto el alcohol) se midieron como g/1000 kcal/día, y se dividieron en terciles. El tercil más bajo se codificó como 0, el tercil medio como 1 y el más alto como 2 para frutas, verduras, legumbres, cereales, pescado fresco y aceite de oliva. Por el contrario, el tercil más bajo se codificó como 2, el medio como 1 y el más alto como 0 para la carne y los productos lácteos. La ingesta de alcohol, considerada nociva durante el embarazo, se puntuó como

variable dicotómica y se codificó con 0 para las mujeres que consumían alcohol y 2 para las mujeres que no bebían alcohol. Después de sumar las puntuaciones de cada componente, la puntuación resultante osciló entre 0 y 18 puntos, siendo las puntuaciones más altas las que indican una mayor adherencia a DietMed y, por tanto, una mayor calidad de la dieta. Para el propósito de estos análisis, evaluamos la adherencia a DietMed durante todo el embarazo ( $n = 614$  en el primero;  $n = 493$  en el segundo y  $n = 440$  en el tercer trimestre). Si no se disponía de datos dietéticos en el segundo y tercer trimestre del embarazo, la puntuación media se calculaba utilizando los datos disponibles. Debido a que no existen puntos de corte preestablecidos para la población embarazada, la puntuación se dividió en terciles para reflejar la adherencia baja (tercil 1, 0-9 puntos), media (tercil 2, 10-11 puntos) y alta (tercil 3, 12-18 puntos) a la rDietMed.

La otra variable de exposición fue el **nivel materno de FS**, un biomarcador establecido del hierro corporal. Esta variable se determinó mediante inmunoensayo turbidimétrico en el primer trimestre (T1, media de  $11.9 \pm 0.6$  semanas) y en el tercer trimestre (T3, media de  $33.4 \pm 1.2$  semanas). La FS se analizó como una variable de exposición continua y una variable de exposición categórica en terciles. Además, se construyeron tres trayectorias a partir de los terciles de FS (bajo, medio, alto) desde T1 y T3 del embarazo para examinar los efectos de la exposición antenatal persistente a niveles bajos y altos de FS: (1) Trayectoria de FS bajo, que incluye dos escenarios: terciles bajo-bajo y medio-bajo; (2) Trayectoria de FS alto, que incluye dos escenarios: terciles alto-alto y medio-alto; (3) Trayectoria de FS medio, utilizada como categoría de referencia, que incluye todos los demás escenarios.

### Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadísticos con el software STATA, versión 15.0 (StataCorp LP, Texas, USA). Los datos descriptivos se presentaron como media (DE), mediana (IQR) o números (%). Las comparaciones se realizaron con ANOVA y pruebas de chi-cuadrado, y se evaluó la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk y gráficos Q-Q. Debido a la asimetría de los datos de FS, se aplicó una transformación logarítmica antes de los análisis.

Para la dieta rDietMed y su relación con el crecimiento fetal y neonatal, se usaron modelos logísticos ajustados por edad materna, ingesta energética, IMC,

ganancia de peso, nivel educativo, tabaquismo, clase social, tipo de parto, paridad y planificación del embarazo. Se evaluaron interacciones y se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo nacimientos prematuros. Todos los análisis se realizaron con STATA, estableciendo significancia en  $p < 0,05$ .

También se realizaron análisis estratificados por niveles de suplementación de hierro y modelos logísticos para evaluar el riesgo de crecimiento fetal bajo ( $<10^{\circ}$  percentil) y otras medidas de crecimiento fetal y neonatal. Los resultados se presentaron como coeficientes  $\beta$  y OR con intervalos de confianza del 95 %, y se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

Las asociaciones entre niveles de FS en el primer (T1) y tercer trimestre (T3), y su relación con parámetros de crecimiento fetal (PFE, LF, PC) y medidas al nacimiento (peso, longitud y PC), se evaluaron con regresiones lineales y logísticas, ajustando por variables como la suplementación de hierro, edad materna, IMC, clase social, tabaquismo, niveles de hemoglobina y proteína C reactiva, mutación del gen HFE, sexo del bebé y ganancia de peso gestacional. Se imputaron valores faltantes mediante el método de Monte Carlo y se combinaron las estimaciones con la regla de Rubin.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# RESULTADOS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## ARTÍCULO 1

### **Prenatal adherence to the Mediterranean diet decreases the risk of having a smallfor gestational age baby, ECLIPSES study**

Andrés Díaz-López, Sandra Díaz-Torres, Francisco Martín-Luján,  
Josep Basora & Victoria Arija



**Scientific Reports**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

**Autores (por orden de firma):** Andrés Díaz-López; **Sandra Díaz-Torres**; Francisco Martín-Luján; Josep Basora; Victoria Arijá

**Título:** Prenatal adherence to the Mediterranean diet decreases the risk of having a small-for-gestational-age baby, ECLIPSES study

**Año de publicación:** 2022

**Tipo de publicación:** artículo

**Revista (título, volumen, página inicial-final):** Scientific Reports. 12 (1):13794

**ISSN:** 20452322

**DOI:** 10.1038/s41598-022-23432-1

**Factor de impacto:** 4.997

**Cuartil (rango) y categoría JCR:** Q2 (19/74), MULTIDISCIPLINARY SCIENCES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES



# OPEN Prenatal adherence to the Mediterranean diet decreases the risk of having a small-for-gestational-age baby, ECLIPSES study

Andrés Díaz-López<sup>1,2</sup>, Sandra Díaz-Torres<sup>1,2</sup>, Francisco Martín-Luján<sup>2,3,4</sup>, Josep Basora<sup>2,3</sup> & Victoria Arija<sup>1,2,3,4</sup>✉

There is little evidence regarding the role that consuming a Mediterranean diet (MedDiet) during pregnancy plays in foetal growth. We therefore examined the relationship between maternal MedDiet adherence during pregnancy and anthropometric measures and small-for-gestational-age (SGA) at birth in a Spanish population on the north-eastern Mediterranean coast of Spain. Prospective analysis involved 614 mother–newborn pairs from the ECLIPSES study. Diet during pregnancy was assessed using a validated food frequency questionnaire, and a relative MedDiet score (rMedDiet) was calculated. Neonatal information, including weight, length, head circumference and SGA (<10th percentile) at birth, was recorded. Multivariable logistic regression analyses were performed. The mean rMedDiet score was 9.8 (SD 2.1), ranging from 5 to 16 points. In the sample, 45% of the women had low ( $\leq 9$  points), 32% had medium (10–11 points), and 22% had high ( $\geq 12$  points) adherence to the rMedDiet. There was no association between rMedDiet and birth weight, length, head circumference or anthropometric indices (weight/length ratio and ponderal index). Pregnant women with a high rMedDiet score had a lower risk of delivering a SGA baby for weight (high vs low, OR = 0.36; 95% CI 0.16–0.79) and head circumference (high vs low, OR = 0.39; 95% CI 0.18–0.86), and a nonsignificant decrease in risk of SGA for length (high vs low, OR = 0.57; 95% CI 0.28–1.17). In conclusion, closer adherence to the MedDiet during pregnancy may have beneficial effects on foetal growth.

Suboptimal foetal growth has been associated with increased short- and long-term risk of metabolic and chronic diseases (e.g., obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease (CVD)<sup>1–3</sup>) as well as mortality from CVD later in life<sup>4</sup>. Identifying modifiable determinants of foetal growth is therefore of considerable significance for public health.

In addition to genetic factors<sup>5</sup> and uteroplacental function<sup>6</sup>, maternal diet during pregnancy appears to be a potentially modifiable risk factor that influences the development environment of the foetus; consequently, the deficient supply of nutrients can affect foetal growth<sup>7,8</sup>. Pregnant women need to consume enough energy and nutrients to meet the increased nutritional requirements and to support foetal growth<sup>9</sup>. Notwithstanding this, compared with national recommendations, macro- and micronutrient intakes during pregnancy, in particular of docosahexaenoic acid (DHA), iron, iodine, calcium, folic acid, and vitamin D, are generally less than optimal<sup>10,11</sup>. It is well-documented that deficiency in pregnancy of these nutrients may impair foetal development<sup>12</sup>. Thus, improving the overall quality of the maternal diet and ensuring adequate nutritional status during this period is of utmost importance for optimal intra-uterine foetal growth, which in turn improves infant birth weight and length<sup>13,14</sup>.

<sup>1</sup>Department of Basic Medical Sciences, Nutrition and Mental Health Research Group (NUTRISAM), Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili (URV), C/Sant Llorenç 21, Reus, Spain. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, Spain. <sup>3</sup>Institut d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Institut Català de La Salut (ICS), Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Collaborative Group on Lifestyles, Nutrition and Tobacco (CENIT), Institut d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut (ICS), Tarragona, Spain. ✉email: victoria.arija@urv.cat

There is substantial evidence regarding the effects of single nutrients, combinations of certain nutrients<sup>8</sup>, and/or foods<sup>15,16</sup> on newborn growth parameters. However, obtaining an overall picture of the effect of maternal diet quality on birth outcomes requires dietary pattern analysis, which is an alternative and more comprehensive approach<sup>16-18</sup> that examines the correlations between dietary components and other lifestyle-related habits<sup>19</sup>.

Consequently, there has been recent interest in the association between maternal dietary patterns during pregnancy and foetal growth. However, no clear relationship has yet been established. Some individual studies have shown that maternal intake patterns that include a high consumption of healthy regional-specific foods appear to be associated with a lower risk of low birth weight (LBW) and small-for-gestational-age (SGA) births; however, a recent literature review<sup>16</sup> and a meta-analysis<sup>17</sup> that analysed previous studies, including studies that focus on the Mediterranean-style diet (MedDiet)<sup>20-27</sup>, did not confirm these associations. Certain differences regarding cultural, social and environmental aspects are the probable reasons behind the diverse study results. Another explanation may be related to the various foetal growth measurements taken in the different studies. Nevertheless, the term SGA seems to be the best indicator of suboptimal foetal growth, since the sex and gestational age of the infant are taken into account<sup>28,29</sup>, in addition to being the most widely used as the outcome in previous studies<sup>16</sup>. Moreover, foetal growth may depend on maternal factors other than prenatal dietary pattern, such as age, pre-pregnancy BMI, gestational weight gain (GWG), educational level, social class, and smoking. Previous studies have rarely reported subgroup analyses, which increases the possibility of residual confounding data. Further research is therefore needed to better understand the association, if any, between the maternal MedDiet pattern and foetal growth. Therefore, in this study we prospectively examined the relationship between maternal adherence to the MedDiet during pregnancy and anthropometric measurements or indices of the newborn (weight, length, head circumference (HC), weight-length ratio and ponderal index) and SGA at birth, in a large Spanish mother-child cohort on the north-eastern Mediterranean coast of Spain.

## Methods

**Study design and participants.** Longitudinal population-based study analysing data from healthy pregnant women who participated in the ECLIPSES trial as well as data from their children. Details of the study's protocol have been described elsewhere<sup>30</sup>. Briefly, the ECLIPSES is an ongoing mother-child cohort study that evaluates the long-term impact of dietary, psychological and environmental factors during pregnancy on offspring outcomes (including physical and neurobehavioral development)<sup>30</sup>. A total of 793 pregnant women were recruited during the first prenatal visit (before the 12th gestational week (GW)) by midwives from 12 sexual and reproductive health care services (ASSIR) of the Catalan Institute of Health (ICS) in the province of Tarragona (Catalonia, Spain), between 2013 and 2017. Eligible participants were healthy adult women older than 18 years with  $\leq 12$  weeks of gestation. Further details of the inclusion/exclusion criteria can be found elsewhere<sup>30</sup>. The ECLIPSES trial is registered on both the ClinicalTrials.gov (identification number NCT03196882) and the EU Clinical Trials Register (EUCTR-2012-005480-28). This study was approved by the Ethical Committee of the Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP) and the Pere Virgili Institute for Health Research (IISPV). All participants signed an informed consent form. The study complies with the tenets of the Declaration of Helsinki.

**Dietary assessment.** Eating habits were assessed through a self-administered food frequency questionnaire (FFQ) regarding 45-food groups, previously validated in our population<sup>31</sup>. Women reported usual food consumption in each trimester of pregnancy (at weeks 12, 24, and 36 gestation). The FFQs were explained and collected by specialized midwives. Nutritionists then reviewed the questionnaires and recorded the food data. Women reported their usual frequency of consumption of foods and drinks per week or per month. The average consumption rations of each item were obtained and compared with the dietary guidelines of the Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)<sup>32</sup>. Each food item was then converted into consumption in grams per day by applying the average consumption ration for our population according to data previously obtained in the consumption surveys conducted by the research group<sup>31</sup>; for example: milk (220 g), salad (100 g), legumes (60 g), eggs (55 g), meat (150 g), fish (150 g), fruit (100 g), among others. From this information we estimated total daily energy intake and macro- and micronutrients by primarily using the REGAL food composition table<sup>33</sup> and other tables published for Spanish foods<sup>34</sup>.

We were interested in the effects of adherence to the MedDiet during pregnancy, which we assessed by using the relative MedDiet (rMedDiet) score based on the intake of nine components: fruits (including nuts and seeds but excluding fruit juices), vegetables, legumes, cereals (including whole-grain and refined flour, pasta, rice, other grains), fresh fish (including prawns and shellfish), meat (including processed meat), dairy products (including milk, yogurt, cheese, and cream desserts), olive oil, and alcohol. This score is a modified version of the original Mediterranean Diet Score<sup>35</sup>, which has been previously used in a pregnant population<sup>36</sup>. All the food groups (except alcohol) were measured as g/1000 kcal/day, and were divided into tertiles. The lowest tertile was coded as 0, the medium tertile as 1 and the highest as 2 for fruits, vegetables, legumes, cereals, fresh fish and olive oil. Conversely, the lowest tertile was coded as 2, medium as 1 and highest as 0 for meat and dairy products. Alcohol intake, considered as harmful during pregnancy, was scored as a dichotomous variable and coded with 0 for women who consumed alcohol and 2 for women who did not drink alcohol. After adding together the scores for each component, the resulting score ranged from 0 to 18 points, with higher scores indicating a greater adherence to MedDiet, and therefore, higher diet quality. For the purpose of these analyses, we assessed the adherence to MedDiet throughout pregnancy (n = 614 in the first; n = 493 in the second and n = 440 in the third trimesters). If dietary data was not available in the second and third trimesters of pregnancy, the average score was calculated using the available data. Because there are no pre-established cut-off points for the pregnant population, the

score was divided into tertiles to reflect low (tertile 1, 0–9 points), medium (tertile 2, 10–11 points), and high (tertile 3, 12–18 points) adherence to the rMedDiet.

**Newborn anthropometric measurements.** Infant's sex (male, female) and anthropometric measurements, including body weight (g), height (cm), and HC (cm) were measured at birth. Neonatal anthropometric parameters were measured just after birth by the obstetrician or midwife using standard procedures. These measurements were used to calculate the weight to length ratio (g/cm) and Ponderal Index (PI) using the established equation  $PI = \text{weight (g)} \times 100 / \text{length}^3 \text{ (cm)}$ . Gestational age at delivery was established by obstetricians based on the first day of the last menstrual period reported at recruitment and corrected by ultrasound measurements recorded at about 12 GW.

Outcome variables used in the current study were birth weight, birth length, birth HC, anthropometric indices (weight-length ratio and PI), and SGA at birth, the criteria for which were newborns with birth anthropometric measurements below the 10th percentile according to the gestational age- and sex-specific reference growth curves based on INTERGROWTH-21st international standards<sup>37</sup>.

**Assessment of covariates.** We recorded information regarding maternal age, socio-economic level, educational level (primary, secondary and university studies), lifestyle habits (including physical activity, smoking and alcohol consumption), and medical and obstetric history (including parity, planned pregnancy, and type of delivery (at birth)) in the first trimester of pregnancy (at week 12). Midwives and nutritionists compiled this information during personal interviews and from specific questionnaires. Socioeconomic level was calculated according to occupational status using the Catalan classification of occupations (CCO-2011)<sup>38</sup> and was classified as low, middle, high. Physical activity was measured using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-S)<sup>39</sup>. At enrolment and each trimester thereafter, maternal weight (in kg to the nearest 0.1 kg) and height (in cm to the nearest 0.1 cm) were also measured. Based on the criteria proposed by the WHO<sup>40</sup>, the body mass index (BMI) was calculated as weight/height squared ( $\text{kg/m}^2$ ) and women were classified as normal weight ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) or excess weight ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Total GWG was calculated and conditioned by the initial BMI was categorized into insufficient, adequate or excessive GWG according to the 2009 IOM recommendations<sup>41</sup>.

**Statistical analysis.** Descriptive statistics were expressed as mean  $\pm$  SD for quantitative variables and number of women (%) for categorical variables. ANOVA and the chi-square test were used, as appropriate, to test differences in baseline characteristics across categories of rMedDiet adherence score (low, medium, and high adherence).

The associations between the maternal rMedDiet adherence score and SGA for birth weight, length and HC were assessed using logistic regression models with rMedDiet as both a categorical (lowest category as reference) and a continuous variable. In the latter case, we calculated the associations of SGA risk with a 1-point increase in the rMedDiet score. Estimates were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs). We fitted a crude univariate model and, based on existing literature, a multivariable model for each outcome variable with adjustment for following potential outcome and exposure-related confounders: maternal age (years, continuous) and total energy intake (kcal/day, continuous); pre-pregnancy BMI ( $\text{kg/m}^2$ , continuous), GWG (insufficient, adequate, excessive) educational level (primary or lower, secondary, university) smoking during pregnancy (yes, no), social class (low, middle, high), type of delivery (normal vaginal, caesarean), primiparous (yes, no), and planned pregnancy (yes, no). Tests for linear trends across categories were conducted by modelling the median value for the rMedDiet adherence score categories as continuous variables.

The potential effect modification was assessed through stratified analyses for maternal age ( $< 30$ ,  $\geq 30$  years), pre-pregnancy BMI (normal weight, excess weight), GWG (insufficient, adequate, excessive), educational levels (primary or lower/secondary, university), social class (low/middle, high), smoking during pregnancy (yes, no), and having a planned pregnancy (yes, no). Multivariable-adjusted OR (95% CIs) per one-point increase in maternal rMedDiet score was presented. Interactions were tested with the likelihood ratio tests, which involved comparing models with and without cross-product terms, and were not significant at the significance level of  $\leq 0.05$ .

Finally, as a sensitivity analysis to assess the consistency of our results, we repeated the main analysis but this time excluding premature newborns (gestational age  $< 37$  weeks,  $n = 19$  infants, 1.6% of total).

All statistical analyses were carried out using the 15.0 version of the statistical software STATA (StataCorp LP, Texas, USA). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Ethical approval.** All procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the Institut d'Investigació en Atenció Primària de Salut (IDIAP) and the Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## Results

The study sample consisted of 614 mothers and their babies (51% girls), from whom data was taken regarding the main variables of interest, these being maternal diet (at least in the first trimester of pregnancy) and the infant's anthropometric measurements at birth. Table 1 shows the characteristics of the mothers and newborns according to the maternal rMedDiet adherence score categories during pregnancy. Overall, the mean age of the mothers was 30.5 (SD 5.1) years and pre-pregnancy BMI was 25.1 (SD 4.5)  $\text{kg/m}^2$ . Approximately 30% of mothers had a university education, 19% were of high social class, and 17% of them smoked during pregnancy. There were no

	Total cohort	rMedDiet adherence categories			p value
		Low (0–9 points)	Medium (10–11 points)	High (12–18 points)	
<b>Maternal characteristics</b>					
n (%)	614 (100)	279 (45)	199 (33)	136 (22)	
Age (years), mean (SD)	30.5 (5.1)	29.5 (5.2)	31.0 (5.0)	31.9 (4.8)	<0.001
Age categories (years), n (%)					
<25	82 (13)	50 (18)	24 (12)	8 (8)	
25–29	163 (27)	85 (30)	45 (23)	33 (24)	0.001
≥30	369 (60)	144 (52)	130 (65)	95 (70)	
Weight (kg), mean (SD)	65.9 (11.8)	65.9 (12.1)	65.7 (11.6)	66.0 (11.6)	0.97
Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	25.1 (4.5)	25.2 (4.5)	25.1 (4.5)	25.1 (4.4)	0.96
Pre-pregnancy BMI categories, n (%)					
Normal weight	354 (58)	159 (57)	117 (59)	78 (57)	0.92
Excess weight	260 (42)	120 (43)	82 (41)	58 (43)	
Gestational weight gain (kg), mean (SD)	10.4 (3.8)	10.5 (3.8)	10.1 (4.1)	10.5 (3.4)	0.45
IOM GWG recommendations, n (%)*					
Insufficient	252 (41)	105 (37)	96 (48)	51 (38)	0.035
Adequate	240 (39)	124 (44)	65 (33)	51 (38)	
Excessive	122 (20)	50 (18)	38 (19)	34 (25)	
Physical activity (MET/min/w), mean (SD)	686.7 (925.1)	716.8 (979.8)	611.1 (825.1)	735.5 (945.9)	0.36
Educational level, n (%)					
Primary or less	196 (32)	93 (33)	66 (33)	37 (27)	
Secondary	231 (38)	121 (44)	69 (35)	41 (30)	0.001
University	187 (30)	65 (23)	64 (32)	58 (43)	
Social class, n (%)					
Low	112 (18)	55 (20)	43 (22)	14 (10)	
Middle	383 (63)	187 (67)	108 (54)	88 (65)	0.001
High	119 (19)	37 (13)	48 (24)	34 (25)	
Smoking, n (%)					
No	509 (83)	224 (80)	173 (87)	112 (82)	0.16
Yes	105 (17)	55 (20)	26 (13)	24 (18)	
Type of delivery, n (%)					
Normal vaginal	528 (86)	244 (87)	171 (86)	113 (83)	0.48
Caesarean	86 (14)	35 (13)	28 (15)	23 (17)	
Parity, n (%)					
Primiparous	363 (59)	162 (58)	126 (63)	75 (55)	0.29
Multiparous	251 (41)	117 (42)	73 (37)	61 (44)	
Planned pregnancy, n (%)					
Yes	490 (80)	217 (78)	158 (80)	115 (85)	0.21
No	122 (20)	62 (22)	40 (20)	20 (15)	
<b>Newborn characteristics</b>					
Infant's sex, n (%)					
Female	311 (51)	129 (46)	113 (57)	69 (51)	0.08
Male	303 (49)	151 (53)	86 (43)	67 (49)	
Birth weight (g), mean (SD)	3294.6 (460.1)	3270.7 (447.4)	3297.1 (473.5)	3338.9 (407.1)	0.36
Birth length (cm), mean (SD) <sup>†</sup>	49.3 (2.1)	49.3 (2.1)	49.2 (2.1)	49.6 (1.9)	0.30
Birth HC (cm), mean (SD) <sup>‡</sup>	34.5 (1.5)	34.4 (1.5)	34.5 (1.3)	34.7 (1.7)	0.29
Weight to length ratio (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	66.9 (7.3)	66.8 (7.7)	67.0 (7.1)	67.1 (6.8)	0.94
Ponderal index (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	2.75 (0.29)	2.75 (0.27)	2.77 (0.32)	2.73 (0.27)	0.49
GA at delivery (weeks), mean (SD)	39.6 (1.5)	39.7 (1.5)	39.6 (1.5)	39.7 (1.4)	0.54

**Table 1.** General maternal and child characteristics according to Mediterranean Diet adherence categories during pregnancy (n = 614). Values are expressed as a mean (±SD, standar desviación) or number (%). *BMI* body mass index, *GWG* gestational weight gain, *rMedDiet* Mediterranean diet, *HC* head circumference, *GA* gestational age. p values for differences across the three MedDiet adherence categories were calculated with the Chi-square test or ANOVA. \*Recommendations for GWG by the IOM guidelines are for initial BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> total weight gain between 12.5–18 kg; for BMI of 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup> total weight gain between 11.5 and 16 kg; for BMI of 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup> total weight gain between 7 and 11.5 kg; and for BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> total weight gain between 5 and 9 kg. <sup>†</sup>n = 495. <sup>‡</sup>n = 368.

significant differences in these characteristics between women included in the analysis versus those who were excluded (all  $p < 0.05$ , data not shown).

The rMedDiet scores ranged from 5 to 16 points with the mean score being 9.8 (SD 2.1). Out of 614 women, only 22% reported high adherence ( $\geq 12$  points) to the rMedDiet. Women with a high adherence to the rMedDiet during pregnancy were more likely to be older and gain excess gestational weight, and had a higher level of education and social class (Table 1).

Overall, the mean gestation was 39.6 (SD 1.4) weeks. The mean birth weight was 3294.6 (SD 460.1) g, mean length was 49.3 (SD 2.1) cm, and mean HC was 34.5 (SD 1.5) cm in the population. All neonatal anthropometric measures were significantly higher ( $p < 0.005$ ) in boys (3370.1 (SD 442.4) g, 49.6 (SD 2.2) cm, 34.8 (SD 1.7) cm) than in girls (3221.1 (SD 465.8) g, 49.0 (SD 1.9) cm, 34.3 (SD 1.3) cm). As shown in Table 1, no statistically significant differences between maternal rMedDiet adherence categories were found regarding newborn anthropometric measurements (birth weight, length, and HC) or indices (weight to length ratio and PI). Likewise, the findings remained unchanged in all of the anthropometric parameters when we carried out separate multivariate linear regression analyses adjusted for all confounders listed above plus the infant's sex and gestational age, with the lowest rMedDiet category used as a reference (data not shown).

As shown in Table 2, the distribution of food groups and nutrient intakes by tertiles of the maternal rMedDiet score was generally in the expected direction. Women with high adherence to the rMedDiet showed significantly higher intake of food items typical of this pattern and a more favourable overall nutritional profile.

Overall, the prevalence of SGA for birth weight, length and HC was 10.7% (12.8% males, 8.6% females), 13.3% (17.3% males, 9.3% females) and 16.8% (16.8% males, 16.7% females), respectively.

In the unadjusted model, compared to women in the lowest tertile of rMedDiet adherence during pregnancy, those in the top tertile showed a significantly lower risk of delivering a SGA baby in terms of weight (high-rMedDiet vs. low-rMedDiet, OR = 0.40; 95% CI 0.18–0.85;  $p = 0.017$ ) and in terms of HC (high-rMedDiet vs. low-rMedDiet, OR = 0.44; 95% CI 0.21–0.91;  $p = 0.028$ ), and a nonsignificant decrease in risk of SGA in terms of length (high-rMedDiet vs. low-rMedDiet, OR = 0.66, 95% CI 0.33–1.29;  $p = 0.225$ ). The associations were strengthened for risk of SGA in terms of birth weight (multivariable-adjusted model, high-rMedDiet vs. low-rMedDiet, OR = 0.36; 95% CI 0.16–0.79) and SGA in terms of HC (multivariable-adjusted model, high-rMedDiet vs. low-rMedDiet, OR = 0.39, 95% CI 0.18–0.86) after adjustment for potential confounders (Table 3). The same pattern was observed when the rMedDiet score was modelled as a continuous variable for each one-point increment (multivariable-adjusted model, OR = 0.74; 95% CI 0.64–0.85 and OR = 0.82; 95% CI 0.72–0.94 for SGA for weight and HC, respectively). We also re-ran the analyses after excluding premature newborns but found no change in the results (data not shown). Moreover, the maternal rMedDiet score was not associated with SGA in terms of length when analysed by category or in a continuous way, in any of the models (Table 3).

Figure 1 shows that stratified analyses of different variables of interest further confirm the associations observed between the rMedDiet score and the risk of SGA in terms of weight and HC in the original analysis.

## Discussion

In the present study, we found that pregnant women with a high rMedDiet adherence score had a significantly lower risk of having a SGA (<10th percentile) infant in terms of weight and HC, and a nonsignificant decrease in risk of SGA in terms of length. Our study adds to current knowledge regarding the influence of maternal diet on foetal growth and highlights the importance of promoting a healthy MedDiet eating pattern early in pregnancy as an effective strategy for preventing SGA births.

Nevertheless, the findings of various studies regarding specific dietary patterns during pregnancy and their effects on newborn growth parameters have been heterogeneous and inconclusive, including those that have analysed the Mediterranean-style diet<sup>16,17</sup>. Importantly, dietary patterns and the content of the specific food groups consumed are subject to regional variations that are influenced by sociocultural and geographical differences. This could explain in part the lack of consensus on this subject matter.

Our results on SGA (<10th percentile) weight, the most frequently used indicator of foetal growth restriction (FGR), are generally consistent with previous studies conducted in the Mediterranean area that have explored the possible relationship between maternal Mediterranean-style diet adherence and foetal growth<sup>25–27</sup>. For example, recently Martínez-Galiano et al.<sup>25</sup> in a case-control study in Spain (518 SGA and 518 controls) with dietary assessment at the beginning of pregnancy, reported that women with high MedDiet adherence were less likely to deliver SGA infants, regardless of the index used to evaluate the MedDiet adherence (PREDIMED, Trichopoulou and Panagiotakos). Similarly, in two large mother-child cohorts in Spain (INMA-Atlantic and INMA-Mediterranean,  $n = 2461$ ) and Greece (RHEA,  $n = 889$ )<sup>26</sup>, an inverse association with greater adherence to a MedDiet in early pregnancy was observed for risk of SGA in INMA-Mediterranean, but no significant associations were reported in INMA-Atlantic and RHEA cohorts. Food group intakes and the mean MedDiet score differed significantly across cohorts, which is possibly the reason for the diversity of results. Another Greek study<sup>27</sup>, based on a small sample ( $n = 82$ ) with a FFQ applied at the end of gestation, found that poor maternal adherence to the MedDiet was associated with greater risk of intrauterine growth-restriction, and lower z-scores of birth weight and BMI.

However, the data published from areas outside the Mediterranean basin were not completely consistent. Supporting our results, a recent prospective cohort study ( $n = 1948$ ) in the USA found that greater maternal adherence to a Mediterranean-style diet in early pregnancy was related to a reduced risk of SGA and LBW<sup>42</sup>. Also in the USA, in the Boston Birth Cohort (BBC) study ( $n = 8507$ )<sup>21</sup> the MedDiet was inversely associated with risk of LBW and SGA, although the last relationship did not reach statistical significance. In another study carried out in the Generation R cohort of 3207 Caucasian pregnant mothers in Rotterdam<sup>20</sup>, low adherence to the MedDiet in early pregnancy was also associated with decreased intra-uterine size and lower weight at birth.

	Total cohort	rMedDiet adherence categories			p value
		Low (0–9)	Medium (10–11)	High (12–18)	
rMedDiet score (point)*	10.0 (3.0)	8.0 (2.0)	10.0 (1.0)	13.0 (1.0)	
<b>rMedDiet component score (g/day)*</b>					
Fruits and nuts	165.1 (127.9)	136.9 (109.7)	170.9 (123.2) <sup>‡</sup>	211.5 (147.7) <sup>‡</sup>	<0.001
Vegetables	74.2 (48.1)	58.1 (37.6)	78.2 (40.0) <sup>‡</sup>	99.8 (48.3) <sup>‡</sup>	<0.001
Legumes	13.5 (10.0)	11.4 (8.6)	14.1 (11.4) <sup>‡</sup>	17.1 (12.8) <sup>‡</sup>	<0.001
Cereals	150.2 (65.9)	141.8 (59.1)	155.1 (67.9)	157.3 (73.6) <sup>‡</sup>	0.015
Fresh fish and shellfish	42.8 (32.5)	33.8 (26.8)	45.2 (31.54) <sup>‡</sup>	58.8 (33.5) <sup>‡</sup>	<0.001
Meat and meat products	99.1 (46.7)	107.1 (50.0)	96.4 (41.6) <sup>‡</sup>	91.7 (40.4) <sup>‡</sup>	<0.001
Dairy products	328.9 (148.4)	351.3 (127.7)	322.6 (161.9)	266.7 (180.7) <sup>‡</sup>	<0.001
Alcohol	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0) <sup>‡</sup>	0.002
Olive oil	69.4 (23.5)	71.8 (23.3)	67.5 (24.3)	67.0 (23.5)	0.41
<b>Energy and dietary nutrient intakes/day</b>					
Energy (kcal)	2116.5 (626.0)	2157.2 (555.2)	2099.0 (659.7)	2019.0 (673.4)	0.07
Proteins (g)	55.9 (18.2)	55.7 (17.9)	56.2 (17.7)	56.3 (22.1)	0.64
Carbohydrates (g)	168.3 (69.2)	170.4 (64.9)	170.7 (60.9)	161.2 (79.9)	0.82
Total lipids (g)	103.7 (20.3)	106.6 (19.5)	101.8 (19.5) <sup>‡</sup>	99.6 (21.3) <sup>‡</sup>	0.016
Saturated fats (g)	26.7 (6.9)	27.8 (6.8)	25.9 (70.1) <sup>‡</sup>	25.1 (6.6) <sup>‡</sup>	<0.001
Monounsaturated fats (g)	58.1 (10.7)	60.3 (9.5)	56.7 (9.5) <sup>‡</sup>	56.2 (11.8) <sup>‡</sup>	0.012
Polyunsaturated fats (g)	11.0 (1.6)	10.9 (1.5)	10.9 (1.5)	11.3 (1.8) <sup>‡</sup>	0.038
Fibre (g)	12.0 (4.6)	11.2 (4.1)	12.4 (4.7) <sup>‡</sup>	13.6 (5.2) <sup>‡</sup>	<0.001
Calcium (mg/d)	668.4 (251.1)	672.5 (225.6)	672.1 (255.1)	613.7 (274.9) <sup>‡</sup>	0.009
Iron (mg)	7.4 (2.5)	7.3 (2.2)	7.5 (2.5)	7.6 (2.9) <sup>‡</sup>	0.020
Vitamin A (µg)	610.0 (198.8)	593.3 (197.2)	613.1 (194.2)	613.5 (244.3) <sup>‡</sup>	0.018
Vitamin E (mg)	10.8 (1.9)	10.8 (1.7)	10.8 (1.9)	11.2 (2.6) <sup>‡</sup>	<0.001
Vitamin C (mg)	70.1 (38.7)	63.5 (30.4)	74.8 (37.2) <sup>‡</sup>	89.1 (45.9) <sup>‡</sup>	<0.001
Beta-carotene (µg)	1573.1 (584.7)	1334.1 (464.5)	1639.9 (536.2) <sup>‡</sup>	1972.8 (635.0) <sup>‡</sup>	<0.001
Vitamin D (µg)	1.7 (1.1)	1.5 (1.0)	1.8 (1.1) <sup>‡</sup>	2.1 (1.0) <sup>‡</sup>	<0.001
Vitamin B6 (mg)	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)	1.3 (0.5) <sup>‡</sup>	0.001
Vitamin B12 (µg)	4.3 (1.7)	4.3 (1.7)	4.3 (1.5)	4.2 (1.9)	0.69
Folate (µg)	193.4 (72.2)	181.8 (59.4)	199.4 (72.8) <sup>‡</sup>	219.5 (98.1) <sup>‡</sup>	<0.001

**Table 2.** Maternal consumption of food groups, and energy and nutrient intake according to Mediterranean Diet adherence categories during pregnancy (n = 614). \*Values are expressed in median values (interquartile range). rMedDiet, Mediterranean diet. <sup>‡</sup>p value < 0.05 vs. low category. p values for differences across the three rMedDiet adherence categories were calculated with ANOVA.

However, in contrast to our results, the Infant Feeding Practices Study II<sup>22</sup> of a prospective cohort of 893 pregnant US women found a nonsignificant decrease in SGA risk with greater adherence to a MedDiet during the third trimester. A study conducted in Guadeloupe (French West Indies), the TIMOUN Mother–Child Cohort study (n = 728)<sup>23</sup>, found no association between MedDiet adherence during pregnancy and risk of FGR in the entire sample of women. However, the authors reported a slight decrease in the risk of FGR associated with a higher MedDiet score among underweight and normal-weight women (P heterogeneity < 0.01)<sup>23</sup>, which is in line with our observations. Interestingly, our study found negative associations with SGA in both normal-weight and overweight pregnant women with higher adherence to the MedDiet during pregnancy. This suggests that high adherence to this pattern might modify the detrimental impact of maternal BMI on foetal growth.

It is notable that our results are also further supported by another study that focuses on maternal diet patterns which share certain similarities with the MedDiet pattern. Knudsen et al.<sup>43</sup> in a large population-based mother–child cohort study of almost 45,000 Danish women found that a “health conscious” antenatal dietary pattern of vegetables, fruits, poultry and fish was associated with lower chances of SGA when compared to the “Western” pattern. Another study<sup>44</sup> involving 2000 pregnant women in New Zealand showed that mothers who had higher scores in a “traditional” diet rich in fruit, vegetables, and dairy products in early pregnancy were less likely to deliver a SGA infant. Finally, a recently published US study (n = 862)<sup>24</sup> showed that a higher quality maternal diet, which was regarded as maternal adherence to the Alternative Healthy Eating Index during early pregnancy, was associated with decreased SGA risk.

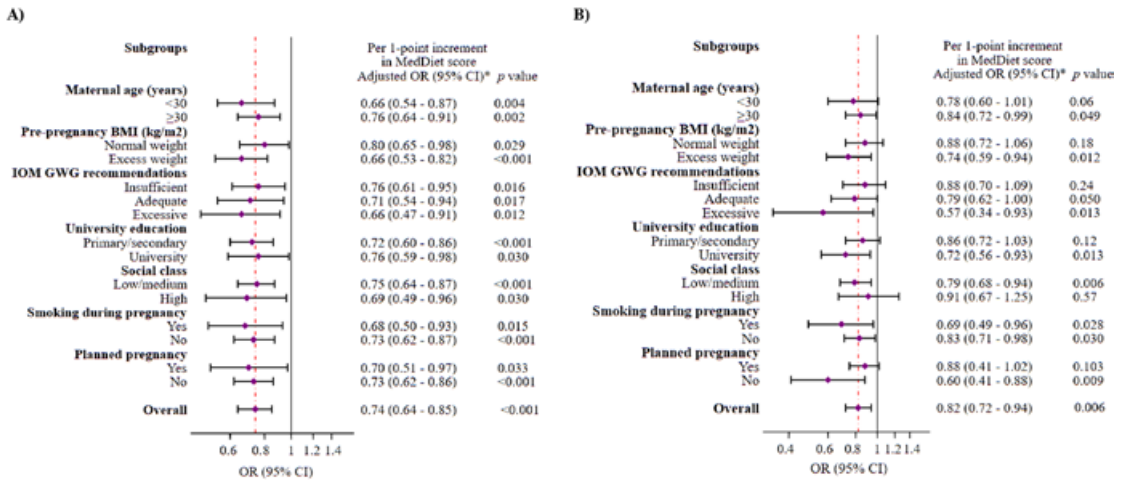
These findings taken together with our current analysis suggest that healthy dietary patterns during pregnancy and in particular the MedDiet or combinations of higher intakes of food items typical of this pattern may be effective in preventing SGA at birth.

	SGA (<P <sub>10</sub> ) for weight		SGA (<P <sub>10</sub> ) for length <sup>†</sup>		SGA (<P <sub>10</sub> ) for HC <sup>‡</sup>	
	N (%)	Adjusted OR (95% CI)	N (%)	Adjusted OR (95% CI)	N (%)	Adjusted OR (95% CI)
<b>rMedDiet adherence score (point)</b>						
Continuous (per 1-point increase)		0.74 (0.64–0.85)*		0.91 (0.78–1.03)		0.82 (0.72–0.94)*
Low (0–9)	42 (15)	1 (ref.)	35 (16)	1 (ref.)	37 (22)	1 (ref.)
Medium (10–11)	15 (8)	0.42 (0.22–0.81)*	18 (11)	0.65 (0.34–1.22)	17 (14)	0.56 (0.29–1.08)
High (12–18)	9 (7)	0.36 (0.16–0.79)*	13 (11)	0.57 (0.28–1.17)	11 (11)	0.39 (0.18–0.86)*
P-trend		0.005		<0.013		0.015
<b>Age categories (years)</b>						
<25	9 (11)	0.94 (0.37–2.35)	6 (10)	1.20 (0.42–3.45)	11 (25)	1.20 (0.42–3.45)
25–29	15 (9)	1 (ref.)	13 (11)	1 (ref.)	16 (18)	1 (ref.)
≥30	42 (11)	1.48 (0.62–3.51)	47 (15)	2.19 (0.82–5.87)	38 (15)	0.71 (0.28–1.79)
Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	66 (11)	1.00 (0.94–1.07)	66 (13)	0.96 (0.89–1.03)	65 (17)	1.02 (0.95–1.08)
<b>IOM GWG recommendations</b>						
Insufficient	34 (14)	2.16 (1.14–4.09)*	30 (14)	1.12 (0.61–2.06)	27 (16)	0.96 (0.50–1.81)
Adequate	18 (8)	1 (ref.)	24 (13)	1 (ref.)	25 (17)	1 (ref.)
Excessive	14 (11)	1.77 (0.81–3.87)	12 (13)	1.20 (0.55–2.64)	13 (18)	1.02 (0.46–2.25)
<b>Physical activity (MET/min/week)</b>						
Educational level						
Primary or less	22 (11)	1 (ref.)	23 (16)	1 (ref.)	22 (20)	1 (ref.)
Secondary	27 (12)	0.87 (0.45–1.68)	21 (12)	0.58 (0.29–1.15)	22 (16)	0.70 (0.34–1.43)
University	17 (9)	0.70 (0.29–1.69)	22 (13)	0.67 (0.30–1.51)	21 (15)	0.89 (0.38–2.11)
Social class						
Low	12 (11)	1 (ref.)	8 (10)	1 (ref.)	11 (22)	1 (ref.)
Middle	41 (11)	0.99 (0.47–2.08)	46 (15)	1.62 (0.69–3.82)	42 (16)	0.84 (0.36–1.93)
High	13 (11)	1.27 (0.44–3.63)	12 (12)	1.26 (0.40–4.01)	12 (16)	1.42 (0.43–4.66)
Smoking						
No	44 (9)	1 (ref.)	52 (12)	1 (ref.)	45 (14)	1 (ref.)
Yes	22 (21)	2.62 (1.44–4.78)*	14 (18)	1.41 (0.71–2.81)	20 (33)	3.64 (1.83–7.23)*
Parity						
Primiparous	34 (9)	1 (ref.)	28 (13)	1 (ref.)	30 (18)	1 (ref.)
Multiparous	32 (13)	2.62 (0.94–2.96)	38 (13)	1.16 (0.66–2.05)	35 (16)	0.97 (0.52–1.76)
Planned pregnancy						
No	15 (12)	1 (ref.)	28 (13)	1 (ref.)	16 (21)	1 (ref.)
Yes	51 (10)	0.89 (0.46–1.72)	38 (13)	0.76 (0.40–1.45)	49 (16)	0.89 (0.45–1.74)
Energy intake (Kcal/day)	66 (11)	0.99 (0.99–1.00)	66 (13)	1.00 (0.99–1.00)	65 (17)	1.00 (0.99–1.00)

**Table 3.** Multivariable-adjusted Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for associations between Mediterranean diet categories during pregnancy and SGA (<P<sub>10</sub>) in weight, length and head circumference (n = 614). Logistic regression models were used to calculate Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (IC at 95%). BMI, body mass index; SGA, small-for-gestational-age; rMedDiet, Mediterranean diet; P<sub>10</sub>, percentile 10. Logistic regression models were mutually adjusted for all characteristics displayed in this table. \*p value < 0.05. †n = 495. ‡n = 368.

We have also observed that having a high adherence to the rMedDiet was also associated with a reduced risk of SGA for HC. As with infants born with a low weight, infants with a small HC at birth are also susceptible to a higher risk of non-optimal neurodevelopment, poor academic performance, low social competence and increased behavioural problems later in life<sup>45</sup>. Contrary to our findings, a study within the INMA and RHEA cohorts<sup>26</sup> found no association between maternal MedDiet and SGA for HC. In the Generation R study, a trend towards a smaller HC at birth was observed for women with low MedDiet adherence in late pregnancy; however, associations were not significant after adjusting for confounders<sup>20</sup>. The limited amount of evidence in this field makes it difficult to draw definitive conclusions, and further research is required.

Our main focus in studying the rMedDiet pattern was on diet quality as a whole. In our study, high compliance with this healthy diet pattern not only consisted, as expected, of a higher consumption of fruits and nuts, vegetables, legumes, cereals, fresh fish and seafood, and a lower consumption of meat, processed meat, and dairy products, reflecting the traditional MedDiet pattern, but also resulted in a more favourable overall nutritional profile among pregnant women. Notably, these women consumed relatively more polyunsaturated fatty acid, fibre, iron, antioxidant vitamins (vitamins A and E) and beta-carotene, vitamin D, B6, and folate. All these are key nutrients that have been shown to be important for achieving appropriate foetal growth and



**Figure 1.** Multivariable-adjusted ORs (95% CIs) of SAG (<P<sub>10</sub>) infant at birth in weight (A) and head circumference (B) associated with a 1-point increase in the maternal rMedDiet score for selected subgroups.

\*Models were adjusted for age (<25, 25–29, ≥30), energy intake (Kcal/day), BMI (kg/m<sup>2</sup>), IOM GWG recommendations (insufficient, adequate, excessive), educational level (primary or lower, secondary, university) smoking (yes, no), social class (low, middle, high), type of delivery (normal vaginal, caesarean) primiparous (yes, no), and planned pregnancy (yes, no), except for the variables used as subgroup variables in each case. The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95% CIs. BMI body mass index, GWG gestational weight gain, rMedDiet Mediterranean diet.

development<sup>8</sup>, which explains in part the associations that we observed. For instance, inflammatory processes and oxidative stress in early pregnancy can interfere with normal placentation, which can adversely affect foetal development<sup>46</sup>. A maternal diet rich in vegetables and fruits in pregnancy, sources of vitamins A and E, and beta-carotene with anti-inflammatory and antioxidant properties, may protect against oxidative damage and inflammation<sup>47</sup> and, subsequently, decrease the risk of SGA. In addition, it has been suggested that omega-3 fatty acids EPA and DHA have beneficial effects for increasing birthweight and reducing the incidence of SGA<sup>48</sup>. This effect is probably linked to their influence on placental blood flow<sup>7</sup>. As has been described, PUFA are also critical fatty acids for the development of most organs, but their major impact is on the foetal development of brain. Moreover, it has been shown that inadequate maternal intake of other micronutrients can also increase the risk of SGA birth. Folate, iron, and vitamin D, among others, play a crucial role as substrates and cofactors in multiple pathways of cellular processes, including synthesis of nucleic acids and cellular division, red blood cell production and enzyme activity. Their deficiency in these mechanisms can lead to foetal growth retardation that results in reduced birth size among neonates<sup>8</sup>. In contrast, a larger consumption of foods that do not fit the traditional MedDiet, such as red and processed meat, dairy products, refined grains, and sweetened and alcoholic beverages, might positively impact SGA risk<sup>16,17</sup>.

It is important to consider that infant birth size is the end-point of different growth patterns determined by multiple maternal environmental factors, regardless of genetics, which in turn enhances the possibility of residual confounding. In contrast to previous studies in this field, we carried out stratified analyses to assess how maternal age, pre-pregnancy BMI, GWG, education level, social class, smoking during pregnancy, and planned pregnancy influence the effect of the rMedDiet. We found that all subgroups showed similar trends regarding the link between greater adherence to a rMedDiet and a decreased risk of SGA weight and HC. In the present study, we also supported other environmental factors that have been considered important contributors for SGA risk, such as GWG and, in particular, insufficient maternal weight gain. The women with insufficient GWG had a more than 2.5-fold increased risk of SGA for weight compared to the group with adequate GWG within the IOM guidelines, which is consistent with a large number of previous studies<sup>49</sup>. Importantly, adjustment of our analyses for potential confounders linked to SGA did not change the associations obtained. Therefore, we can confirm that our results are robust under different modelling approaches.

Our study has certain strengths. First of all, the study included a relatively large sample size and a prospective design, leading to a much greater likelihood of reliable conclusions. In addition, we conducted subgroup analyses, which have seldom been performed in previous studies, and we employed a widely used rMedDiet score, thus strengthening the credibility of our observations. Nevertheless, we also acknowledge some limitations. Our study involved healthy pregnant women living in the Mediterranean region, which restricts the generalizability of our results to other study populations or non-Mediterranean settings. Another limitation of the study, as in most epidemiological studies on diet, was the likelihood of measurement error in the diet estimates from the self-administered FFQ, although our FFQ was specially developed and validated in our population.

In summary, this study suggests that high compliance with the MedDiet pattern during pregnancy appears to be favourable for reducing the risk of SGA (<10th percentile) birth weight, HC and length, suggesting that

this diet pattern has a positive effect on foetal growth. These results should be taken into account during the implementation of nutritional intervention programmes, which should focus on a healthy diet like the MedDiet for pregnant women to prevent nutritional deficiencies that might adversely impact the health of the baby.

Received: 14 December 2021; Accepted: 3 August 2022

Published online: 13 August 2022

## References

- Zhang, Z., Kris-Etherton, P. M. & Hartman, T. J. Birth weight and risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes in US children and adolescents: 10 year results from NHANES. *Matern. Child Heal. J.* **18**, 1423–1432 (2013).
- Lawlor, D. A., Ronalds, G., Clark, H., Smith, G. D. & Leon, D. A. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s. *Circulation* **112**, 1414–1418 (2005).
- Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Maillot, M. & Bellisle, F. Early adiposity rebound: Causes and consequences for obesity in children and adults. *Int. J. Obes.* **30**, S11–S17 (2006).
- Risnes, K. R. *et al.* Birthweight and mortality in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* **40**, 647–661 (2011).
- Johnston, L., Clark, A. & Savage, M. Genetic factors contributing to birth weight. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **86**, F2 (2002).
- Krishna, U. & Bhalerao, S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. India.* **61**, 505 (2011).
- Szostak-Wegierek, D. Intrauterine nutrition: Long-term consequences for vascular health. *Int. J. Womens. Health.* **6**, 647–656 (2014).
- Grieger, J. A. & Clifton, V. L. A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients* **7**, 153–178 (2014).
- Perera, M. & Wijesinghe, D. Effect of maternal third trimester energy and protein intake on pregnancy weight gain and newborn birth weight. *Trop. Agric. Res.* **19**, 110–118 (2007).
- Blumfield, M. L., Hure, A. J., Macdonald-Wicks, L., Smith, R. & Collins, C. E. Micronutrient intakes during pregnancy in developed countries: Systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* **71**, 118–132 (2013).
- Aparicio, E. *et al.* Nutrient intake during pregnancy and post-partum: ECLIPSES study. *Nutrients* **12**, 1325 (2020).
- Mousa, A., Naqash, A. & Lim, S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: An overview of recent evidence. *Nutrients* **11**, 443 (2019).
- Danielewicz, H. *et al.* Diet in pregnancy—More than food. *Eur. J. Pediatr.* **176**, 1573 (2017).
- Muthayya, S. Maternal nutrition & low birth weight—What is really important?. *Indian. J. Med. Res.* **5**, 600–608 (2009).
- Murphy, M. M., Stettler, N., Smith, K. M. & Reiss, R. Associations of consumption of fruits and vegetables during pregnancy with infant birth weight or small for gestational age births: A systematic review of the literature. *Int. J. Womens. Health.* **6**, 899 (2014).
- Gete, D. G., Waller, M. & Mishra, G. D. Effects of maternal diets on preterm birth and low birth weight: A systematic review. *Br. J. Nutr.* **123**, 446–461 (2020).
- Chia, A.-R. *et al.* Maternal dietary patterns and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Nutr.* **10**, 685 (2019).
- Sánchez-Villegas, A. *et al.* Methodological aspects of the study of dietary patterns during pregnancy and maternal and infant health outcomes. A systematic review. *Matern. Child Nutr.* **6**, 100–111 (2010).
- Hu, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* **13**, 3–9 (2002).
- Timmermans, S. *et al.* The Mediterranean diet and fetal size parameters: The generation R study. *Br. J. Nutr.* **108**, 1399–1409 (2012).
- Rhee, D. K. *et al.* Mediterranean-style diet and birth outcomes in an urban, multiethnic, and low-income US population. *Nutrients* **13**, 1188 (2021).
- Poon, A. K., Yeung, E., Boghossian, N., Albert, P. S. & Zhang, C. Maternal dietary patterns during third trimester in association with birthweight characteristics and early infant growth. *Scientifica (Cairo)*, **2013**, 1–7 (2013).
- Saunders, L. *et al.* Effect of a Mediterranean diet during pregnancy on fetal growth and preterm delivery: Results from a French Caribbean mother–child cohort study (TIMOUN). *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **28**, 235–244 (2014).
- Emond, J. A., Karagas, M. R., Baker, E. R. & Gilbert-Diamond, D. Better diet quality during pregnancy is associated with a reduced likelihood of an infant born small for gestational age: An analysis of the prospective new hampshire birth cohort study. *J. Nutr.* **148**, 22 (2018).
- Martínez-Galiano, J. M. *et al.* Effect of adherence to a mediterranean diet and olive oil intake during pregnancy on risk of small for gestational age infants. *Nutrients* **10**, 1234 (2018).
- Chatzi, L. *et al.* Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother–child cohort studies. *Br. J. Nutr.* **107**, 135–145 (2012).
- Parlapani, E. *et al.* The Mediterranean diet adherence by pregnant women delivering prematurely: Association with size at birth and complications of prematurity. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **32**, 1084–1091 (2017).
- Saenger, P., Czernichow, P., Hughes, I. & Reiter, E. O. Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocr. Rev.* **28**, 219–251 (2007).
- Wilcox, A. J. On the importance—And the unimportance—Of birthweight. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 1233–1241 (2001).
- Arija, V. *et al.* Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: Protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC. Pregnancy. Childbirth.* **14**, 1–10 (2014).
- Trinidad Rodríguez, I., Fernández Ballart, J., Cucó Pastor, G., Biarnés Jordà, E. & Arija Val, V. Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: reproducibility and validity. *Nutr. Hosp.* **23**, 242–252 (2008).
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Alimentación, embarazo y lactancia. in *Guía de la Alimentación Saludable Para Atención Primaria y Colectivos Ciudadanos*, 1st edn, 106–117. (Editorial Planeta, S.A.: Barcelona, Spain, 2019).
- Favier, J. C., Ireland-Ripert, J. & Toque, C. F. M. *Répertoire Général des Aliments: Tables de Composition; Technique & Documentation* 897 (INRA, 1995).
- Mataix-Verdú, J., García-Diz, L., Mañas-Almendros, M., Martínez de Victoria, E., Llopis-González, J. Tablas de Composición de Alimentos. (Spanish Food Composition Tables), 5th edn. (Universidad de Granada, Granada, 2009).
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C. & Trichopoulos, D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2599–2608 (2009).
- Fernández-Barrés, S. *et al.* Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: The INMA birth cohort study. *Pediatr. Obes.* **11**, 491–499 (2016).
- Villar, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* **384**, 857–868 (2014).
- Institut d'Estadística de Catalunya. in *Classificació Catalana D'ocupacions 2011 (CCO-2011)*. (Institut d'Estadística de Catalunya, Catalunya, 2011).
- Craig, C. L. *et al.* International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **35**, 1381–1395 (2003).

40. World Health Organization (WHO). Global database on body mass index. (2006). [https://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro%0A\\_3.html](https://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro%0A_3.html). (Retrieved 14 Nov 2021)
41. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. (2009).
42. Yisahak, S. F. *et al.* Maternal diet patterns during early pregnancy in relation to neonatal outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* **114**, 358 (2021).
43. Knudsen, V. K., Orozova-Bekkevold, I. M., Mikkelsen, T. B., Wolff, S. & Olsen, S. F. Major dietary patterns in pregnancy and fetal growth. *Eur. J. Clin. Nutr.* **62**, 463–470 (2007).
44. Thompson, J. M. D. *et al.* Maternal dietary patterns in pregnancy and the association with small-for-gestational-age infants. *Br. J. Nutr.* **103**, 1665–1673 (2010).
45. Sicard, M. *et al.* Fetal and postnatal head circumference growth: Synergetic factors for neurodevelopmental outcome at 2 years of age for preterm infants. *Neonatology* **112**, 122–129 (2017).
46. Ferguson, K. K. *et al.* Associations between repeated ultrasound measures of fetal growth and biomarkers of maternal oxidative stress and inflammation in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* **80**, e13017 (2018).
47. Kim, H. *et al.* Fruit and vegetable intake influences the association between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and a marker of oxidative stress in pregnant women. *Eur. J. Clin. Nutr.* **65**, 1118–1125 (2011).
48. Mani, I., Dwarkanath, P., Thomas, T., Thomas, A. & Kurpad, A. V. Maternal fat and fatty acid intake and birth outcomes in a South Indian population. *Int. J. Epidemiol.* **45**, 523–531 (2016).
49. Goldstein, R. F. *et al.* Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* **317**, 2207–2225 (2017).

## Acknowledgements

We would like to thank all the volunteers for their participation and the personnel for their contribution to the ECLIPSES trial. We would also like to thank the Computer Service of the Catalan Health Institute (ICS) for the data extraction. Without them this study would not have been possible. We also thank the Jordi Gol Research Institute in Primary Care [Instituto de Investigación en Atención Primaria; IDIAP]. ECLIPSES STUDY GROUP: 1. Research Group in Nutrition and Mental Health (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain (Victoria Arijá, Josepa Canals, Estefanía Aparicio, Nuria Aranda, Cristina Jardí, Lucía Iglesias, Cristina Bedmar, Carmen Hernández, Nuria Voltas). 2. Sexual and reproductive health care services (ASSIR) of Tarragona, Spain (Francesc Fargas, Francisca Ruiz, Gemma March, Susana Abajo, and equipo de matronas reclutadoras del estudio Susana Abajo, Irene Aguilar, Sònia Aguilés, Rosa Alzuria, Judit Bertran, Carmen Burgos, Elisabet Bru, Montserrat Carreras, Beatriz Fernández, Carme Fonollosa, Maria Leiva, Gemma March, Demetria Patricio, Teresa Pinto, Maria Ramírez, Eusebia Romano, Inés Sombreo). 3. Intitut d'Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut. Barcelona (Josep Basora, Francisco Martín-Luján).

## Author contributions

V.A. designed and conducted the research. F.M.-L., V.A., A.D.-L. and S.D.-T. performed data curation. A.D.-L. analysed the data. A.D.-L. and V.A. wrote the article. All authors revised the manuscript for important intellectual content and read and approved the final manuscript. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others who meet the criteria have been omitted. V.A. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

## Funding

The ECLIPSES study was financially supported by Grants (PI12/02777, PI17/01754) from the Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain) [Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo] and co-funded by European Union (ERDF/ESF, "A way to make Europe"/"Investing in your future"). The funding bodies played no part in the design of the study, collection and interpretation of data, or in the decision to publish. A.D. is a Serra Hunter Fellow, Spain.

## Competing interests

The authors declare no competing interests.

## Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to V.A.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

## ARTÍCULO 2

### **Effect of Prenatal Iron Supplementation Adapted to Hemoglobin Levels in Early Pregnancy on Fetal and Neonatal Growth—ECLIPSES Study**

Sandra Díaz-Torres, Andrés Díaz-López and Victoria Arija



*nutrients*

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

**Autores (por orden de firma):** Sandra Díaz-Torres; Andrés Díaz-López; Victoria Arija

**Título:** Effect of Prenatal Iron Supplementation Adapted to Hemoglobin Levels  
in Early Pregnancy on Fetal and Neonatal Growth—ECLIPSES Study

**Año de publicación:** 2024

**Tipo de publicación:** artículo

**Revista (título, volumen, página inicial-final):** Nutrients 2024, 16(3), 437

**ISSN:** 2072-6643

**DOI:** 10.3390/nu16030437

**Factor de impacto:** 5.9

**Cuartil (rango) y categoría JCR:** Q1 (17/88), NUTRITION & DIETETICS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES



## Article

# Effect of Prenatal Iron Supplementation Adapted to Hemoglobin Levels in Early Pregnancy on Fetal and Neonatal Growth—ECLIPSES Study

Sandra Díaz-Torres <sup>1,2,†</sup>, Andrés Díaz-López <sup>1,2,†</sup>  and Victoria Arija <sup>1,2,3,\*</sup> 

<sup>1</sup> Nutrition and Mental Health (NUTRISAM) Research Group, Universitat Rovira i Virgili (URV), 43204 Reus, Spain; sandraditorres@gmail.com (S.D.-T.); andres.diaz@urv.cat (A.D.-L.)

<sup>2</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43005 Tarragona, Spain

<sup>3</sup> Collaborative Group on Lifestyles, Nutrition, and Tobacco (CENT), Tarragona-Reus Research Support Unit, Jordi Gol Primary Care Research Institute, 43202 Reus, Spain

\* Correspondence: victoria.arija@urv.cat; Tel.: +34-977-759334

† These authors contributed equally to this work.

**Abstract:** In this randomized clinical trial, we evaluated the effects of prenatal iron supplementation adapted to pregnant women's initial hemoglobin (Hb) levels on fetal growth parameters until birth in women from the Mediterranean coast of northern Spain. All ( $n = 791$ ) women were iron-supplemented during pregnancy according to Hb levels at the 12th gestational week: stratum 1 (Hb: 110–130 g/L) received 40 or 80 mg iron daily; stratum 2 (Hb > 130 g/L) received 40 or 20 mg iron daily. Fetal biometric and anthropometric measurements were evaluated in the three trimesters and at birth, respectively. In stratum 1, using 80 mg/d instead of 40 mg/d increased the risk of fetal head circumference > 90th percentile (OR = 2.49,  $p = 0.015$ ) at the second trimester and fetal weight (OR = 2.36,  $p = 0.011$ ) and femur length (OR = 2.50,  $p = 0.018$ ) < 10th percentile at the third trimester. For stratum 2, using 40 mg/d instead of 20 mg/d increased the risk of fetal head circumference > 90th percentile (OR = 3.19,  $p = 0.039$ ) at the third trimester. A higher risk of delivering an LGA baby (OR = 2.35,  $p = 0.015$ ) for birthweight was also observed in stratum 1 women receiving 80 mg/d. It is crucial to adjust the prenatal iron supplementation to each pregnant woman's needs, i.e., adapted to their initial Hb levels, to achieve optimal fetal development, since excessive iron doses appear to adversely influence fetal growth.

**Keywords:** iron supplementation; pregnancy; fetal development; fetal biometrics; ECLIPSES study



**Citation:** Díaz-Torres, S.; Díaz-López, A.; Arija, V. Effect of Prenatal Iron Supplementation Adapted to Hemoglobin Levels in Early Pregnancy on Fetal and Neonatal Growth—ECLIPSES Study. *Nutrients* **2024**, *16*, 437. <https://doi.org/10.3390/nu16030437>

Academic Editor: Claude Billeaud

Received: 12 December 2023

Revised: 23 January 2024

Accepted: 29 January 2024

Published: 1 February 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Iron deficiency (ID), defined as serum ferritin (SF) < 15 µg/L according to the WHO, is the most common nutritional deficiency worldwide and disproportionately affects pregnant women, being the main cause of anemia (generally defined as a hemoglobin (Hb) value < 110 g/L) in pregnancy [1]. Although the percentage of pregnant women with iron deficiency without anemia is unknown, we do know that the global prevalence of anemia in pregnant women is approximately 36%, with an average of 17.2% in developed countries and 42.6% in developing countries [2,3]. Therefore, this condition can be considered a significant public health concern.

During pregnancy, iron requirements increase considerably to meet the demands of the fetoplacental unit, the increase in maternal blood volume, and to compensate for iron loss at delivery [4]. Therefore, pregnant women with low iron reserves are not properly prepared to face the increased requirements. Moreover, this cannot always be resolved through the conventional dietary intake of iron-containing foods [5], which are often below nutritional needs, heightening the risk of iron deficiency anemia. Conversely, in women

who are already iron-replete and/or have the genetic alteration in the HFE gene of hereditary hemochromatosis, supplementing their diet with iron can lead to iron overload [6], increasing the risk of certain pregnancy complications.

Iron is an essential micronutrient. It has a pivotal influence on the in-uterus environment, and therefore on fetal growth and development, as it influences physiological processes such as oxygen transport and storage, cellular energy metabolism, DNA biosynthesis, the synthesis of collagen and neurotransmitters, the immune function, and brain development [4]. An unbalanced iron status during pregnancy, whether due to deficiency or overload, increases the risk of preterm birth and of having a low birthweight (LBW)/intrauterine growth-restricted baby [7]. It also increases the risk of having a high birth weight or large-for-gestational-age (LGA) baby due to inflammatory mechanisms and oxidative stress related to iron overload [8]. These factors could lead to alterations in maternal–fetal glycemic control [8], particularly when women who are already replete with iron supplement their dietary iron intakes. However, current evidence in this field is somewhat contradictory and merits further convincing evidence from randomized controlled trials. Given that iron appears to show a U-shaped risk curve [7], ensuring optimal prenatal iron status should be a major public health priority to avoid negative consequences for both the mother and the baby.

Iron supplementation during pregnancy is a widely used strategy for preventing ID anemia (determined according to Hb < 110 g/L and SF < 15 µg/L). However, the optimal dose and the ideal time for supplementation, particularly for non-anemic pregnant women, remain controversial topics [7]. Currently, the WHO recommends daily supplementation with 30–60 mg of elemental Fe/d throughout pregnancy. In settings where the prevalence of anemia in pregnant women is 40% or more, a daily dose of 60 mg recommended [9]. These recommendations are based on a Cochrane review published in 2012 and updated in 2015, which points out that pregnant women supplemented daily with iron are less likely to have a baby with LBW [10,11].

A 2023 meta-analysis [12] investigating the impact of prenatal iron supplementation on pregnancy outcomes suggests that daily oral iron supplements, in comparison to a placebo, may reduce the occurrence of iron deficiency anemia at term and the incidence of LBW newborns. Additionally, it is likely to decrease the incidence of small-for-gestational-age (SGA) newborns. In this meta-analysis, eight randomized controlled trials (RCTs) involving 2822 participants were conducted across various locations, including Italy [13], Sweden [14], Finland [15], Iran [16–19], the United States [20], and China [21]. In all of the included trials, interventions were initiated at no later than 20 weeks of gestation with the total daily dose of elemental iron ranging from 30 to 200 mg.

However, a review conducted in 2017 [22], considering various RCTs and observational studies, found that iron intake of supplements among pregnant women with a low risk of ID may have adverse effects on birth outcomes. This includes an increased likelihood of giving birth to an SGA baby and having hypertension disorder [23], as well as a shorter duration of gestation and a higher risk of LBW [24]. In addition, other evidence has also suggested that maternal iron supplementation could lead to an increased size of the baby and adiposity at birth in terms of weight, head circumference, body mass index, and various skinfold thicknesses [25]. However, previous studies have mainly focused on birth outcomes, and relatively little is known about the implications of prenatal iron supplementation on fetal growth based on fetal ultrasound measurements, which provide reliable insights into intrauterine growth. In this regard, a prospective observational study conducted in Republic of Korea in 2013 [26] with 1563 pregnant women found that babies of mothers with a higher iron intake from their diet and supplements (>17.04 mg/d), had, at the middle of pregnancy, a smaller biparietal diameter, abdominal circumference, and femur length by 0.41 cm, 0.41 cm, and 0.07 cm, respectively. Although the fetal biometry was only assessed with ultrasonography at a single timepoint (mid-pregnancy), this suggests that excessive exposure to maternal iron in utero could have harmful effects on fetal

growth. Therefore, routine iron supplementation in non-anemic women is not advisable as it could be potentially harmful [23].

In this context, our research group [27], as well as other researchers [28,29], has emphasized the importance of individualizing iron supplementation during pregnancy. Although it proves beneficial for maternal biochemical iron markers and the child's birth weight in women with low iron stores before pregnancy, these effects are less evident in women starting pregnancy with sufficient iron levels, i.e., SF  $\geq$  20  $\mu$ g/L [27].

Optimal fetal growth is a powerful indicator of both intrauterine and postnatal health status [30]. Neonates classified as SGA, LBW, LGA, or macrosomia have an elevated risk of perinatal complications, including obstetric trauma, fetal death, respiratory distress syndrome, hypoglycemia, and hypothermia. In addition, they are more predisposed to cardiometabolic disorders, including obesity, type 2 diabetes, and hypertension [31], as well as experiencing difficulties in cognitive, motor, and emotional development throughout life [32]. Therefore, it is crucial to diagnose alterations in fetal growth early to implement the necessary interventions, such as changing maternal risk factors, and, in extreme cases, planning birth before term (induction or cesarean section) to prevent complications [33]. However, to our knowledge, there are no RCTs that consider fetal biometrics throughout pregnancy and focus on the effect of iron supplementation on fetal growth. Therefore, further research is needed. The present trial aimed to determine the effects of prenatal iron supplementation adapted to Hb levels in early pregnancy on fetal growth until birth in non-anemic pregnant women from the Mediterranean coast of northern Spain. We hypothesized that prenatal iron supplementation adapted to initial Hb levels in non-anemic women (i.e., in women with normal Hb values of between 110 and 130 g/L, a daily dose of 40 mg of iron as opposed to 80 mg, and in women with normal-high Hb values of >130 g/L, a daily dose of 20 mg of iron compared to 40 mg) could be the best option for improving fetal and newborn growth.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Participants

The present investigation is part of the ECLIPSES (Ensayo CLInico Para Suplementar con hierro a EmbarazadaS) study [34], a community-randomized controlled trial involving 791 pregnant women recruited by midwives at their primary care centers in the province of Tarragona (Catalonia, Spain) between 2013 and 2017. A recruitment visit was performed before the 12th week of gestation. During this visit, Hb levels were checked to ensure that pregnant women met the study inclusion criteria of non-anemia, and to establish their initial Hb levels without an upper limit on concentration. Subsequently, there were three interviews with the women during the pregnancy (in the 12th, 24th, and 36th weeks) and one interview after delivery. Furthermore, women attended routine pregnancy visits with their midwives and obstetricians. Eligible participants were healthy adult women over 18 years old, with a gestation time  $\leq$  12 weeks, without laboratory values compatible with anemia (Hb  $\geq$  110 g/L at week 12), understanding at least one of the two official languages of the State (Spanish or Catalan), and the ability to understand the characteristics of the study. The exclusion criteria were as follows: multiple pregnancy, taking > 10 mg of daily iron supplements during the three months prior to the 12th week of gestation, hypersensitivity to egg protein, and previous severe or chronic disease that could affect their nutritional status (immunosuppression, cancer, diabetes, malabsorption, or liver disease). This trial was registered at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03196882) and the EU Clinical Trials Register (identifier: EUCTR-2012-005480-28). Ethical approval was given by Committee of the Pere Virgili Institute for Health Research (IISPV) and all participants provided written informed consent. The trial complies with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Participants were allocated to two different active interventions (called strata) depending to their baseline Hb levels, as follows: (1) stratum 1: pregnant women with Hb values of 110–130 g/L, which we call normal Hb, were randomly assigned to receive a daily

dose of 40 or 80 mg of iron; and (2) stratum 2: women with Hb levels of  $>130$  g/L, called medium-high, were randomly assigned to receive 40 or 20 mg of daily iron supplements. The doses of 20 mg, 40 mg, and 80 mg per day of elemental iron correspond to 150 mg, 300 mg, and 600 mg of ferrimanitol ovoalbumin. Midwives distributed the iron supplements to each woman according to the stratum. From week 12 onwards and continuing up to partum, women were advised to take one tablet per day until their next visit, at which time they should return any remaining tablets to assess compliance to the intervention. An independent researcher compared the number of pills left over. Compliance was considered “good” when women remembered to take the supplement five or more days per week. The intervention was triple-blinded, so that participants, healthcare providers, and researchers did not know which iron prescription each woman received until the end of the study. The ECLIPSES protocol is detailed elsewhere [34].

## 2.2. Outcomes Measurements

Fetal growth was measured repeatedly by ultrasound scan based on the recommendations of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. All women who participated in the trial had an ultrasound scan during prenatal care visits, at the 1st (mean (SD): 13.0 (1.0) weeks of gestation; 81.2% were collected at or prior to 13th week), 2nd (23.3 (2.3) weeks of gestation), and 3rd (37.8 (1.8) weeks of gestation) trimesters to obtain fetal biometry from medical records. Fetal biometric measurements (in mm) were recorded longitudinally including crown–rump length (CRL) and biparietal diameter (BD) in the 1st trimester, and BD, head circumference (HC), abdominal circumference (AC), and femur length (FL) in the 2nd and 3rd trimesters. Estimated fetal weight (EFW) was calculated using Hadlock’s formula [35], based on HC, AC, and FL. All fetal growth parameter values were corrected for gestational age (weeks) at the time of ultrasound measurement using the residual method [36]. Gestational age was determined by the reported last menstrual period at recruitment, or by ultrasound estimation if it disagreed within 7 days. The sex of the children was also recorded.

Each fetal biometry measurement (BD, HC, CA, FL, and EFW) was analyzed as a continuous variable. To classify the group at higher risk, fetuses with lower and higher growth than expected at the second and third trimesters were also defined as a gestational age-adjusted EFW, FL, HC, BD, or AC below the 10th percentile and above the 90th percentile [37] in the study cohort, respectively. Fetuses with growth between the 10th and 90th percentile were considered to be appropriate for gestational age and were used as the reference group.

Birth weight (g), length (cm), and HC (cm) were measured just after birth by qualified and trained obstetricians or midwifery nurses in newborn anthropometry using standard procedures. Small-for-gestational age (SGA) and large-for-gestational age (LGA) were defined as a gestational age- and sex-specified birthweight, length, or HC below the 10th percentile and above the 90th percentile according to the INTERGROWTH-21st standards as reference, respectively [30].

## 2.3. Assessment of Covariates

At enrolment and once in each trimester of pregnancy, women were interviewed by the midwives and the study researchers during their visits to the ASSIR centers. Information on maternal age, socioeconomic level, educational level, and lifestyle habits, as well as their medical and obstetric history (including parity (primiparous vs. multiparous), planned pregnancy (yes vs. no)) were collected in individual interviews, as has also been reported previously [34]. Family socioeconomic status (SES) was calculated by combining information on occupational status (classified according to the Catalan classification of occupations, CCO-2011 [38]) and educational level, then categorized as low, middle, or high. Women’s educational levels were categorized as low (primary school or less), medium (secondary studies), or high (university studies or more). The Fagerström questionnaire [39] was used to assess smoking, and women were classified as current, former, and never

smokers. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [40] was used to record the physical activity (PA) of the participants. PA was assessed by calculating the total metabolic equivalents (METs) based on frequency and duration of walking and moderate- and vigorous-intensity activities and classified as sedentary/low (<600 METs min/week), moderate ( $\geq 600$ –1200 METs min/week), or high ( $\geq 1200$  METs min/week). Eating habits during pregnancy were evaluated using a self-administered food frequency questionnaire covering 45 food groups validated in our population. Based on this, we used the official French food composition table (REGAL—Répertoire Général des Aliments) [41] to extract daily energy intake (kcal), macronutrients and micronutrients (including iron (mg), vitamin C (mg), and fiber intake (g)), which was complemented by the Spanish food composition table [42]. Alcohol consumption was assessed as yes or no. Maternal weight (in kg to the nearest 0.1 kg) and height (in cm to the nearest 0.1 cm) were also measured (calibrated SECA® brand scale with stadiometer) in early pregnancy and during follow-up, and BMI (in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated. Based on the criteria proposed by the WHO, women were classified as normal weight (BMI 18.5–24.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), overweight (BMI 25.0–29.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), or obese (BMI  $\geq 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ) [43]. Gestational weight gain (GWG) was calculated as the difference between the weights measured at the 1st and 3er trimester visits.

In each trimester of pregnancy, blood samples were collected for biochemical determinations (Hb and serum ferritin and cortisol) and for DNA extraction (HFE gene). Hb values were immediately measured using a Coulter Gen-S analyzer (Coulter, Hialeah, FL, USA). Plasma was processed and stored at  $-80^\circ\text{C}$  at the Biobank of the IISPV (Tarragona) until analysis. This allowed for analyzing all samples together using the same kit, minimizing potential bias. SF was determined via turbidimetric immunoassay, as described previously [44]. Cortisol was assessed by a competitive immunoassay that uses direct chemiluminescence, using the systems ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP, and ADVIA Centaur XPT. Iron deficiency anemia was defined as serum ferritin (SF)  $< 15\ \mu\text{g}/\text{L}$ . Genetic determinations of HFE gene mutations (C282Y, H63D, and S65C) were performed using DNA extracted from leukocytes with the polymerase chain reaction technique.

#### 2.4. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed according to the intention to treat (ITT) principal of treatment allocation, considering all information on fetal biometry in each trimester and neonatal birth anthropometries available from medical records. Descriptive statistics were used to characterize the population of pregnant women by iron supplementation groups in stratum 1 and stratum 2. Quantitative variables are presented as mean  $\pm$  SD, while categorical variables as a number (%). Between-group comparisons within each stratum were conducted using either Student's T-test or the chi-square test, as deemed appropriate.

To assess the effect of different doses of prenatal iron supplementation (stratum 1: 40 mg/d (reference) vs. 80 mg/d; stratum 2: 20 mg/d (reference) vs. 40 mg/d) on fetal growth characteristics (EFW, FL, HC, BD, and AC) in the second and third trimester of pregnancy, and at birth (birth weight, length, and HC) were used multivariable linear regression models. Confounding variables in our analyses were primarily determined a priori and based on our knowledge and earlier literature. Maternal covariates included age (years), early-pregnancy BMI categories (normal weight (reference), overweight, obese), social class (low (reference), medium, high), smoking during pregnancy (no (reference), yes), fiber intake in the first trimester, log-transformed serum ferritin ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) in the first trimester, cortisol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) in the first trimester, and sex of baby. All third trimester and birth analyses were also adjusted for gestational weight gain (kg). The results were expressed as  $\beta$ -coefficients with their 95% confidence interval (CI).

We also assessed each fetal growth parameter as a binary outcome. Separate multivariate-adjusted logistic regression analyses, with a similar approach for selecting confounders, were applied to estimate the odds ratio (OR and 95% CI) of low (<10th percentile vs. 10th to 90th percentile (reference)) and high (>90th percentile vs. 10th to 90th percentile (reference) in the study cohort) fetal growth for gestational age-adjusted EFW, FL, HC, BD,

and AC in the second and third trimesters according to different iron supplementation doses. Similarly, multivariable logistic regression models were also performed to assess the risks of SGA and LGA for each neonatal anthropometric measurement examined at birth (i.e., birth weight, length, and HC) separately. *P*-value below 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using STATA version 15.0 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of the Study Participants

Figure 1 presents the flowchart of the sample study. The baseline characteristics of the women according to iron supplementation are reported in Table 1. There were no statistically significant differences within each stratum in the sociodemographic, lifestyle, or iron status characteristics. We observed a high compliance to the intervention throughout pregnancy, around 94%.

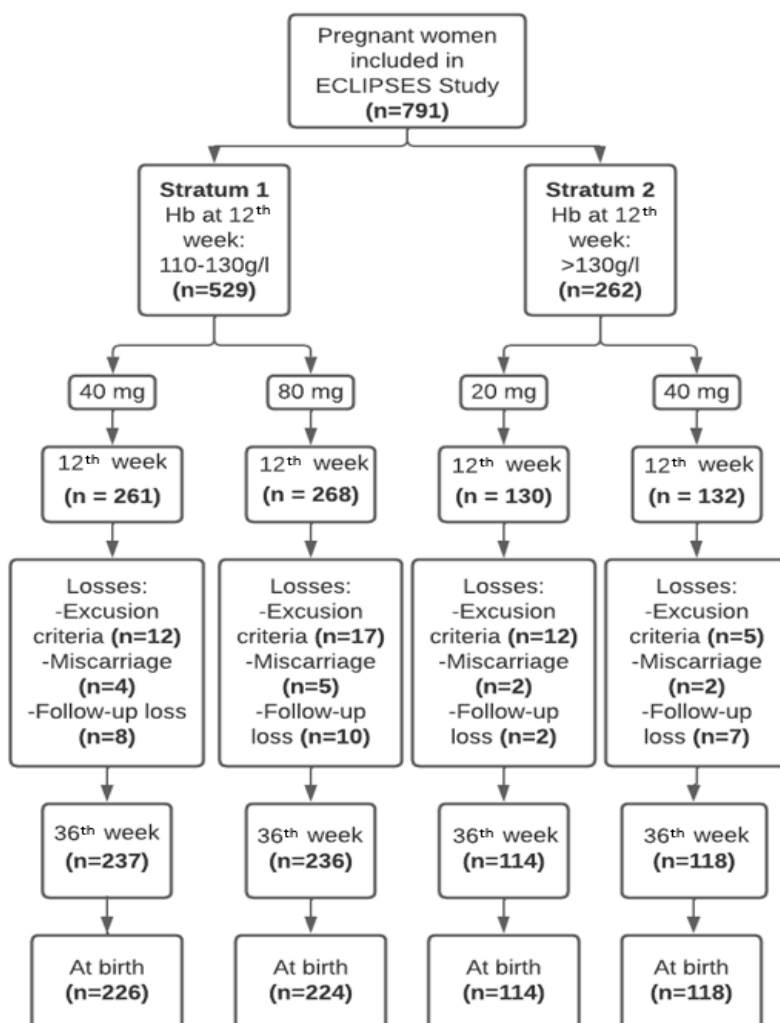


Figure 1. Flowchart of this study.

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population according to iron supplementation groups by stratum.

Characteristics	Iron Supplementation Group					
	Stratum 1			Stratum 2		
	40 mg/d N = 261	80 mg/d N = 268	<i>p</i> Value	20 mg/d N = 130	40 mg/d N = 132	<i>p</i> Value
Age (years), mean ± SD	30.7 ± 4.3	30.1 ± 5.3	0.217	30.2 ± 4.9	30.1 ± 5.6	0.812
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	24.6 ± 4.1	24.7 ± 4.1	0.757	25.7 ± 5.3	25.8 ± 4.8	0.856
BMI categories, n (%)						
18.5–24.9 (normal weight)	198 (64)	162 (60)		74 (57)	67 (51)	
25.0–29.9 (overweight)	61 (24)	74 (28)	0.530	31 (24)	42 (32)	0.355
≥30 (obese)	32 (12)	32 (12)		25 (19)	23 (17)	
GWG (kg), mean ± SD	10.5 ± 3.5	10.3 ± 3.7	0.448	10.0 ± 3.9	10.5 ± 3.9	0.322
Educational level, n (%)						
Low (primary or less)	88 (34)	87 (32)		46 (35)	40 (30)	
medium (secondary)	103 (39)	104 (39)	0.882	47 (36)	49 (37)	0.639
High (university or more)	70 (27)	77 (29)		37 (29)	43 (33)	
Family SES, n (%)						
Low	39 (15)	47 (18)		24 (18)	18 (14)	
Medium	174 (67)	180 (67)	0.521	87 (67)	89 (67)	0.431
High	48 (18)	41 (15)		19 (15)	25 (19)	
Cigarette smoking, n (%)						
No	222 (85)	219 (82)	0.302	104 (80)	105 (80)	0.927
Yes	39 (15)	49 (18)		26 (20)	27 (20)	
Alcohol consumption, n (%)						
No	213 (87)	211 (87)	0.934	106 (86)	107 (89)	0.479
Yes	32 (13)	31 (13)		17 (14)	13 (11)	
Physical activity (METs—min/week), n (%)						
Sedentary/low (<600)	49 (19)	54 (20)		28 (22)	39 (30)	
Moderate (≥600–1200)	41 (16)	39 (15)	0.884	20 (15)	14 (11)	0.234
High (≥1200)	171 (66)	175 (65)		82 (63)	79 (60)	
Energy intake (kcal), mean ± SD	2095 ± 460	2123 ± 477	0.510	2121 ± 544	2165 ± 528	0.522
Dietary iron intake (mg), mean ± SD	7.8 ± 2.7	7.7 ± 2.4	0.628	7.7 ± 2.8	7.6 ± 2.2	0.752
Dietary vitamin C intake (mg), mean ± SD	76.5 ± 33.8	78.3 ± 35.6	0.582	77.5 ± 38.5	75.4 ± 37.2	0.658
Fiber intake (g), mean ± SD	12.5 ± 4.6	12.7 ± 4.3	0.623	12.5 ± 5.1	12.2 ± 4.1	0.648
Parity, n (%)						
Primiparous	94 (36)	105 (39)	0.473	57 (44)	59 (45)	0.890
Multiparous	166 (64)	163 (61)		73 (56)	73 (55)	
<b>Iron status characteristics</b>						
Hb (g/L), mean ± SD	123.4 ± 4.7	123.3 ± 5.3	0.690	136.6 ± 4.4	135.7 ± 4.6	0.101
SF (µg/L), mean ± SD *	32.1 ± 2.0	32.8 ± 2.1	0.740	34.8 ± 1.9	34.8 ± 1.9	0.965
Iron deficiency, n (%) **	37 (14)	38 (14)	0.999	16 (12)	19 (14)	0.620
Carrier of HFE gene mutation, n (%)	62 (30)	74 (36)	0.164	32 (30)	40 (38)	0.192
H63D mutation, n (%)	51 (24)	63 (31)	0.150	29 (27)	34 (32)	0.377
S65C/C282Y mutation, n (%)	13 (6)	14 (7)	0.802	3 (3)	8 (8)	0.110
Cortisol (µg/dl), mean ± SD	17.6 ± 4.7	18.4 ± 4.6	0.064	18.6 ± 5.5	18.3 ± 5.2	0.693

Values are mean ± SD or number (%). Abbreviations: BMI—body mass index; GWG—gestational weight gain; SES—socioeconomic status; METs—metabolic equivalent of task; Hb—hemoglobin; SF—serum ferritin; HFE—hemochromatosis. *p*-value for the differences across supplementation dose as derived from independent samples Student's *T*-test or chi-square test. The reference group was 40 mg/d dose group for stratum 1 and 20 mg/d dose group for stratum 2. \* Geometric means of log-transformed. \*\* Defined as a serum ferritin concentration SF < 15 µg/L according to WHO definition.

### 3.2. Effect of Iron Supplementation, Adjusted to the Pregnant Women's Initial Individual Iron Status, on Mean Growth Values of the Fetus and at Birth

Supplemental Table S1 shows the comparison of fetal biometric measurements, including EFW, FL, HC, BD, and AC in the second and third trimesters of pregnancy, and the

newborns' anthropometric measurements, such as birth weight, length, and HC between iron supplementation groups of each stratum. There are no differences between them. After adjusting for possible confounders (Table 2), no statistically significant differences were found in the mean growth values between the groups within each stratum.

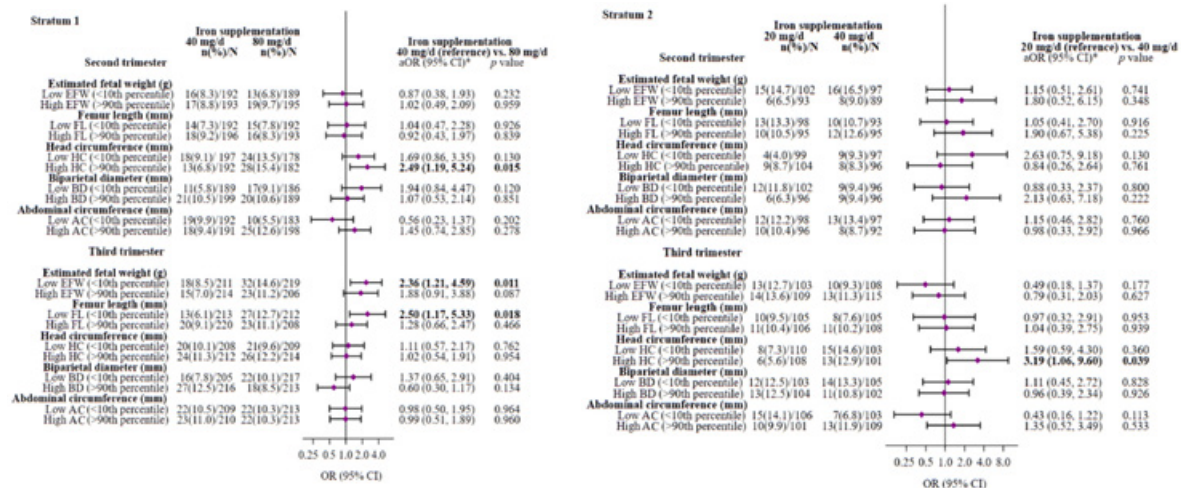
**Table 2.** Effect of the intervention with iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (40 or 80 mg/d) and stratum 2 (40 or 20 mg/d) regarding fetal growth characteristics (outcomes) \*.

Period of Fetal Growth Measurement and Iron Supplementation	Fetal Growth Parameters									
	Estimated Fetal Weight (g)		Femur Length (mm)		Head Circumference (mm)		Biparietal Diameter (mm)		Abdominal Circumference (mm)	
	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> Value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> Value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> Value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> Value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> Value
Second trimester										
Stratum 1										
Iron supplementation **: (40 mg/d (ref.) vs. 80 mg/d)	1.43 (-4.40, 7.26)	0.630	-0.05 (-0.40, 0.30)	0.780	0.26 (-1.14, 1.67)	0.711	-0.12 (-0.57, 0.33)	0.588	1.26 (-0.03, 2.54)	0.056
Stratum 2										
Iron supplementation **: (20 mg/d (ref.) vs. 40 mg/d)	1.54 (-7.44, 10.53)	0.735	0.28 (-0.22, 0.79)	0.267	0.03 (-1.52, 1.59)	0.965	0.07 (-0.51, 0.65)	0.813	-0.58 (-2.55, 1.38)	0.559
Third trimester										
Stratum 1										
Iron supplementation †: (40 mg/d (ref.) vs. 80 mg/d)	-9.77 (-41.11, 21.57)	0.540	-0.30 (-0.75, 0.14)	0.183	-0.15 (-1.76, 1.46)	0.855	-0.32 (-0.78, 0.51)	0.184	-0.30 (-2.32, 1.72)	0.767
Stratum 2										
Iron supplementation †: (20 mg/d (ref.) vs. 40 mg/d)	13.51 (-27.41, 54.47)	0.515	0.03 (-0.57, 0.62)	0.929	-0.05 (-2.42, 2.31)	0.963	0.13 (-0.66, 0.92)	0.744	2.36 (-0.47, 5.19)	0.103
Birth parameters										
At birth	Birthweight (g)		Length (cm)		Head circumference (mm)					
	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> value	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i> value				
Stratum 1										
Iron supplementation †: (40 mg/d (ref.) vs. 80 mg/d)	-14.74 (-90.37, 60.89)	0.702	-0.02 (-0.41, 0.38)	0.939	-0.21 (-0.53, 0.10)	0.180				
Stratum 2										
Iron supplementation †: (20 mg/d (ref.) vs. 40 mg/d)	18.53 (-98.35, 135.52)	0.755	-0.24 (-0.82, 0.34)	0.414	-0.06 (-0.56, 0.45)	0.823				

Results are from multivariable linear regression analyses, which were run separately for each fetal growth parameter and for each period (second trimester, third trimester, at birth). Values are regression  $\beta$  coefficient ( $\beta$ ) and 95% confidence intervals (CIs) and reflect the difference in growth for each fetal parameter compared to iron supplementation group of 40 mg/d for stratum 1 and 20 mg/d for stratum 2. \* All fetal growth parameter values were corrected for gestational age (weeks) at the time of ultrasound measurement or for gestational age (weeks) at birth using residual method. \*\* Model 1: adjusted for sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obese), family SES (low (ref.), medium, high), smoking during pregnancy (no (ref.), yes), fiber intake at the first trimester, log-serum ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ) at the first trimester, cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) at the first trimester, and carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes for stratum 2). † Model 2: model 1 and additionally adjusted for gestational weight gain (kg). Ref—reference.

### 3.3. Effect of Iron Supplementation, Adjusted to the Pregnant Women's Initial Individual Iron Status, on Optimal Fetal Growth (between the 10th and 90th Percentile)

Figure 2 presents the adjusted multivariable odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) for low fetal growth (<10th percentile) and high fetal growth (>90th percentile) in the second and third trimesters of pregnancy between iron supplementation groups. Adjusting for possible confounding factors, we found that a daily iron supplementation of 80 mg, as opposed to 40 mg, during pregnancy (stratum 1) increased the risk of having fetuses with a HC above the 90th percentile (OR = 2.49; 95% CI 1.19–5.24;  $p = 0.015$ ) in the second trimester, and having fetuses with an EFW (OR = 2.36; 95% CI 1.21–4.59;  $p = 0.011$ ) and FL (OR = 2.50; 95% CI 1.17–5.33;  $p = 0.018$ ) below the 10th percentile in the third trimester. It showed a non-significant trend towards a higher risk of having fetuses of high EFW (>90th percentile) in this last trimester (OR = 1.88; 95% CI 0.91–3.88;  $p = 0.087$ ). In stratum 2, taking 40 g/d of iron prenatally instead of 20 mg/d increased the risk of having fetuses with a HC above the 90th percentile (OR = 3.19; 95% CI 1.06–9.60;  $p = 0.039$ ) in the third trimester.



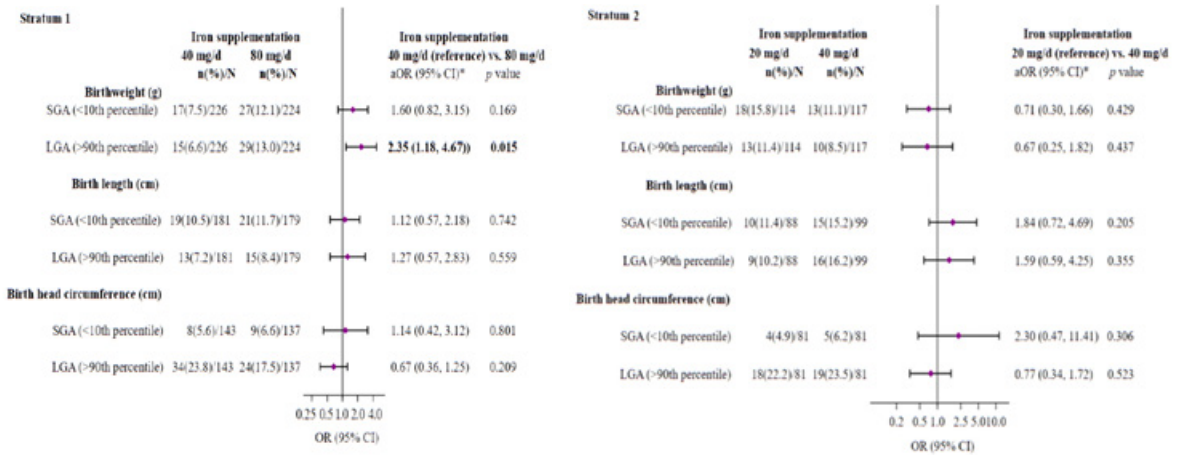
**Figure 2.** Multivariable-adjusted ORs (95% CIs) of low (<10th percentile) and high (>90th percentile) fetal growth in the second and third trimester pregnancy associated with maternal iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (80 or 40 mg/d) and stratum 2 (40 or 20 mg/d). The reference group was 40 mg/d dose group for stratum 1 and 20 mg/d dose group for stratum 2. Abbreviations: EFW—estimated fetal weight; FL—femur length; HC—head circumference; BD—biparietal diameter; AC—abdominal circumference. All fetal growth parameter values were corrected for gestational age (weeks) at the time of ultrasound measurement using residual method. \* Models were adjusted for sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obese), family SES (low (ref.), medium, high), smoking during pregnancy (no (ref.), yes), fiber intake at the first trimester, log-serum ferritin (µg/L) at the first trimester, cortisol (µg/dl) at the first trimester, carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes for stratum 2), and gestational weight gain (kg, only for third trimester analysis). The significance of numbers in bold is p-value < 0.05. Low (<10th percentile) or high (>90th percentile) fetal growth versus normal fetal growth (10th to 90th percentile) for gestational age-adjusted EFW, FL, HC, BD, or AC based on distribution percentile from the study population as reference. The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95% CIs. n—number of cases infants (%); N—number of total infants.

As a sensitivity analysis to assess the robustness of our findings, we replicated the main analysis defining low and high fetal growth in the second and third trimester as <25th percentile and >85th percentile, respectively. The results indicated consistent trends (Supplemental Figure S1).

*3.4. Effect of Iron Supplementation, Adjusted to the Pregnant Women’s Initial Individual Iron Status, on the Risk of SGA or LGA at Birth*

The prevalence of SGA for birth weight, length, and HC was 11.1%, 11.9%, and 5.9%, respectively, and the prevalence of LGA for birth weight, length, and HC was 9.8%, 9.7%, and 21.5%, respectively. As shown in Figure 3, the multivariable analysis revealed a significantly increased risk of delivering an LGA baby (OR = 2.35; 95% CI 1.18–4.67; p = 0.015) and a non-significant risk of delivering an SGA baby (OR = 1.60; 95% CI 0.82–3.15; p = 0.169) in women from stratum 1 with a daily prenatal iron dose of 80 mg, compared to those who received 40 mg/d.

No further significant differences were observed in the other parameters.



**Figure 3.** Multivariate-adjusted ORs (95% CIs) of SGA or LGA infant for neonatal anthropometric measurements at birth associated with maternal iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (40 or 80 mg/d) and stratum 2 (40 or 20 mg/d). The reference group was 40 mg/d dose group for stratum 1 and 20 mg/d dose group for stratum 2. Abbreviations: SGA—small for gestational age; LGA—large for gestational age. \* Models were adjusted for sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obese), family SES (low (ref.), medium, high), smoking during pregnancy (no (ref.), yes), fiber intake at the first trimester, log-serum ferritin (µg/L) at the first trimester, cortisol (µg/dl) at the first trimester, carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes for stratum 2), and gestational weight gain (kg). The significance of numbers in bold is *p*-value < 0.05. SGA (<10th percentile) or LGA (>90th percentile) versus appropriate-for-gestational-age (10 to 90th percentile) for gestational age- and sex-specified birthweight, length, or head circumference based on the INTERGROWTH-21st standards as reference. The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95% CIs. n—number of cases infants (%); N—number of total infants.

**4. Discussion**

To our knowledge, this is the first trial to examine the effectiveness of various doses of prenatal iron supplementation based on initial Hb levels in non-anemic women on the fetal growth parameters throughout the entire pregnancy up to delivery. We found that tailoring iron supplementation to the pregnant woman’s status achieves good results in fetal development. However, high prenatal doses of iron in each stratum increased the risk of having fetal and birth development below and above the “optimal” growth. In stratum 1, a daily prenatal dosage of 80 mg iron increased the risk of having both an SGA (<10th percentile) and LGA (>90th percentile) baby in terms of weight, not only at the end of gestation but also at birth. Regarding stratum 2, 40 mg per day of iron taken prenatally increased the risk of babies having an HC above the 90th percentile in the third trimester.

Recent meta-analyses [22,45] have found a “U”-shaped risk for maternal iron status during pregnancy, suggesting that both iron deficiency and excess may negatively affect fetal growth and development. This would justify prescription of suitable prenatal iron supplementation tailored to the mother’s initial iron stores, aiming to avoid both adverse conditions. The current study reinforces this. Our results emphasize the importance of early universal screening for maternal iron status, along with personalizing the dose of iron supplementation appropriate to each woman’s needs, i.e., adapted to their initial Hb levels and monitoring iron parameters during pregnancy. This is crucial to avoid iron overload, especially in at-risk, iron-replete pregnant women, which would potentially lead to improved fetal growth. The findings are particularly important for clinical practice, as current global guidelines advocate prophylactic prenatal iron supplementation regardless of a woman’s iron status [9–11], and healthcare providers often pay more attention to anemia.

Supporting our results, extensive research from both RCTs and observational studies demonstrates that high-dose iron supplementation in non-anemic, iron-replete women can negatively impact fetal growth, based on birth anthropometric measurements. For instance, an RCT [23] assessing 727 Iranian non-anemic pregnant women found that iron supplementation with a dose of 50 mg/d of iron in women with Hb  $\geq$  13.2 g/dl in early pregnancy increases the risk of the baby being SGA at birth in comparison with those in the placebo group. Similarly, an observational cohort study of 1196 non-anemic pregnant women in South India revealed that those in the highest tertile ( $>39.2$  mg/d) of supplemental iron intake exhibited an elevated risk of delivering LBW infants compared to those in the lowest tertile ( $\leq 36.6$  mg/d) [24]. This raises concerns about the decision regarding the prescribed doses of prenatal iron supplements for already iron-replete pregnant women, as excess prenatal iron could increase the risks of fetal growth restriction.

In addition, a retrospective study by Zhiguo Wang et al. [46] reported that a high level of maternal plasma ferritin ( $>70$  ng/mL) was associated with macrosomic newborns (birthweight  $> 4000$  g). Similarly, a large cohort study carried out by Xiao-Guo Hua et al. [47] with a population of pregnant women in China reported that prenatal iron and folic acid (FA) supplementation (FA, 0.4 mg; iron, 30 mg or more per day) regardless of initial iron levels was positively linked to a higher risk of LGA or macrosomia, compared with the non-supplemented group.

An RCT also tested the effects of two different doses of antenatal daily iron supplements (containing 60 mg in the iron–folic acid group and 30 mg in the multiple micronutrient group) versus supplements of folic acid alone (400  $\mu$ g) in a non-anemic rural pregnant population (initial Hb  $\geq$  11 g/dl) in China [48]. The authors reported a modest increase in birthweight and a non-significant 21% reduction in the risk of LBW ( $<2500$  g) in the women who received a multiple micronutrient supplement containing a low iron dose, while supplements with high doses of iron–folic acid had no effect on birth outcomes in terms of weight. Likewise, in a US trial, low iron supplementation (30 mg/d) versus a placebo from 11 to 28 weeks of gestation in pregnant women who were not anemic at the beginning of pregnancy led to a notable increase in mean birth weight, of approximately 206 g, and significantly decreased the risk of LBW [20]. Taken together, these results and our data suggest that a prenatal iron administration of 30–40 mg/d (the iron dose commonly prescribed in Spain) for pregnant women with adequate iron stores may benefit fetal growth more than a high dose of iron.

At this point, it is noteworthy that, to date, there are no published randomized controlled trials in the latest research regarding prenatal iron supplements and focusing on fetal intrauterine growth parameters, hindering direct comparisons with the current results. To the authors' knowledge, only one prospective observational cohort study has researched the association between total iron intake from the diet and supplements and fetal biometry, comprising 337 pregnant women at mid-pregnancy (around 28th weeks) in Republic of Korea. Using the data from the Mothers' and Children's Environmental Health (MOCEH) study, Hwang et al. [26] reported that 65% of the supplement users had a daily iron intake above the upper level (UL, 45 mg). In their study, despite an inadequate iron intake from food, the iron intake of supplement users was  $76.9 \pm 48.5$  mg. The BD, AC, and FL of the babies of mothers in the third tertile of total iron intake ( $>17.04$  mg), were significantly lower than the BD, AC, and FL of the babies of mothers with lower iron intake (11.49–17.04 mg/d).

Supporting our results, various pathways have been postulated that demonstrate the possible pathophysiological mechanisms by which prenatal iron supplementation at high daily doses in non-anemic pregnant women with adequate iron reserves can negatively impact optimal fetal growth, particularly towards the end of gestation. It is understood that as pregnancy advances, the body's ability to absorb iron progressively increases, with a notably significant rise during the third trimester, because iron is crucial for proper fetal growth [49]. However, an excess of plasma iron may result in non-transferrin-bound iron, a redox-active form of free iron that facilitates the creation of reactive oxygen species

(ROS), which can be potentially toxic [50]. In fact, in a previous study by our group, higher circulating levels of iron, as measured by SF and/or transferrin saturation, were associated with increased lipid peroxidation (measured with the oxLDL/LDL ratio) in the general population [51]. In a recent study, prenatal iron supplementation of 60 mg/day in non-anemic pregnant women significantly increased oxidative stress, measured by the malondialdehyde/total antioxidant status ratio and levels of C-reactive protein, a marker for low-grade inflammation, throughout pregnancy [52]. Thus, the oxidative stress that stems from the accumulation of free iron may have both direct and indirect adverse effects on fetal growth. This can lead to ROS-associated lipid peroxidation and damage to the DNA of fetal cells, potentially resulting in conditions such as premature birth, intrauterine growth restriction, LBW and SGA offspring, among other complications [53]. Similarly, an abundance of circulating free iron can induce a potentially harmful inflammatory state, generating proinflammatory cytokines and activating immune cells, which may negatively influence fetal growth by disrupting placental functions, such as nutrient and oxygen transfer to the fetus, and causing tissue damage in the fetus, thus impacting normal fetal development [54–56]. It has also been hypothesized that maternal iron accumulation could raise blood viscosity, thereby compromising uteroplacental flow and, consequently, leading to suboptimal fetal growth [23]. As a result, pregnant women who already have sufficient iron and receive excessive daily iron supplementation might be at increased risk of iron overload and toxicity, thereby exposing the developing fetus to damage associated with the oxidative potential of circulating free iron, which is notably prevalent in the placenta [57].

Iron overload during pregnancy is especially linked with a heightened risk of certain pregnancy complications, such as hypertensive disorders [58] and gestational diabetes [8], which can impinge on intrauterine growth and birth outcomes. Indeed, it has been posited that an excessive intake of iron through the diet in pregnant women with ample iron reserves can heighten oxidative stress, which leads to insulin resistance and an insufficient compensatory maternal insulin response, resulting in fetal hyperglycemia and hyperinsulinemia [59]. This, in turn, can foster rapid fetal growth and excessive fat deposition, which are closely associated with fetal macrosomia [60]. Finally, it is crucial to consider that excess iron can interfere with the absorption of other essential micronutrients, such as zinc and copper, by competing for absorption transporters within the gastrointestinal tract. This competition can lead to micronutrient deficiencies, detrimentally affecting fetal growth and development by impeding critical cellular and enzymatic functions [61].

Similarly, maternal iron deficiency during pregnancy can adversely affect fetal growth and development due to diminished oxygen transport, as iron is a vital component of Hb [62]. Furthermore, iron is an essential cofactor for DNA synthesis and cell division, and therefore a deficiency could lead to delayed fetal growth [63]. Finally, iron deficiency can weaken the immune function, increasing susceptibility to infections and negatively impacting fetal growth trajectories [64].

Considering the negative influences of both iron deficiency and excess during pregnancy, it is imperative to maintain proper iron homeostasis during this period to achieve better outcomes for the mother and to ensure optimal fetal growth and development. Milman [65] suggested that it is preferable to use individual iron prophylaxis based on serum ferritin levels, which are indicative of the risk of iron deficiency, than general prophylaxis. Indeed, in an earlier analysis in the same cohort of the ECLIPSES study, it was found that adjusting prenatal iron supplementation in nonanemic women to their initial iron status proved to be an effective strategy in preventing both ID and iron excess in at-risk participants [6]. The results of our current study further support these recommendations.

The main strength of this study lies in it being the first to research the effect on fetal growth of iron supplementation doses adjusted to initial Hb levels, using a relatively large sample of non-anemic women and assessing fetal growth through fetal biometrics obtained with ultrasounds. It should be noted that excluding anemic women was important in this study, as our research strategy focuses on the primary prevention of anemia, not its treatment. In addition, this study has advantages over previous research as it was a triple-

blind randomized clinical trial, which enhances its methodological rigor. We were able to assess the progression of the iron status and fetal growth by monitoring blood parameters and ultrasounds in all three trimesters of pregnancy. Moreover, it was found that the initial characteristics of the population studied did not differ significantly between the different iron supplement groups within each stratum. This indicates that the randomization process successfully balanced the treatment groups, which increases the reliability of the results. It is also important to recognize the inherent limitations of this trial. Firstly, the study was limited to a specific population from the northern Mediterranean coast of Spain, which might affect the extrapolation of the results to other geographical and cultural contexts. Secondly, it would be interesting to continue the research to elucidate the effects of iron supplementation on other parameters of fetal development, such as brain development, which is not addressed in this work. And finally, the low prevalence of iron deficiency in early pregnancy among our non-anemic participants limited the assessment of its impact on fetal growth.

## 5. Conclusions

Iron supplementation adjusted to initial Hb levels in non-anemic pregnant woman seems to obtain good results in fetal development at any dose within each stratum. However, excessive doses of iron appear to negatively influence optimal fetal growth. Specifically, high prenatal doses of iron in each stratum increased the risk of fetal and birth development falling below or exceeding the “optimal” growth parameters. These findings highlight the necessity to implement individualized iron supplementation protocols that consider the Hb levels of non-anemic pregnant women, with the goal of optimizing outcomes related to fetal growth. Therefore, we recommend carrying out future trials that allow for more in-depth research into these issues, as well as determining the optimal dose of iron supplementation that maximizes the benefits for both the mother and the neonate, while minimizing the associated risks.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu16030437/s1>, Table S1: Comparison of fetal growth parameters during pregnancy and birth parameters according to iron supplementation groups; Figure S1: Multivariable-adjusted ORs (95%(CIs) of low (<25th percentile) and high (>85th percentile) fetal growth in the second and third trimester pregnancy associated with maternal iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (80 or 40 mg/d) and stratum 2 (40 or 20 mg/d).

**Author Contributions:** V.A. designed, supervised, conducted research, acquired finance, and is the guarantor of this study. V.A. and S.D.-T. performed data curation. A.D.-L. carried out statistical analysis. S.D.-T. wrote this article. All authors researched and carried out the writing—review and editing of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The ECLIPSES trial was supported by the Spanish government’s official funding agency for biomedical research, ISCIII, through the Fondo de Investigación para la Salud (FIS) and co-funded by the European Union (ERDF/ESF, “A way to make Europe”/“Investing in your future”) (two FIS projects: PI12/02777, PI17/01754). The funding bodies played no part in the design of this study, the collection and interpretation of data, or decision to publish. A.D. is a Serra Hunter Fellow, Spain.

**Institutional Review Board Statement:** This study was approved by the Ethical Committee of the IISPV (approval ID: 118/2017. Date: 23 October 2017) in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration.

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from the patient(s) to publish this paper.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to subject confidentiality.

**Acknowledgments:** The authors would especially like to thank all the volunteers for their enthusiastic collaboration, the ECLIPSES personnel for their outstanding support, and staff of all associated primary care centers for their exceptional work. Intitut d'Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut. Barcelona (Josep Basora, Meritxell Pallejà., Rosa Morros). Meiji Pharma Spain S.A.—formerly Tedec-Meiji Farma S.A.—(Pilar Coronel and Mercedes Gimeno) for logistic assistance and for providing free iron supplements. We also thank the ECLIPSES study group: Research Group in Nutrition and Mental Health (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain (Victoria Arija, Josepa Canals, Carmen Hernández, Nuria Voltas, Andrés Díaz) and Sexual and reproductive health care services (ASSIR) of Tarragona, Spain (Francesc Fargas, Francisca Ruiz, Gemma March, Susana Abajo, and study recruiting team of midwives Susana Abajo, Irene Aguilar, Sònia Aguilés, Rosa Alzurria, Judit Bertran, Carmen Burgos, Elisabet Bru, Montserrat Carreras, Beatriz Fernández, Carme Fonollosa, Maria Leiva, Gemma March, Demetria Patricio, Teresa Pinto, Maria Ramírez, Eusebia Romano, Inés Sombreo).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest. The funders played no part in the study design, data collection, analysis, interpretation, manuscript writing, or the decision to publish the results.

## References

- Garzon, S.; Cacciato, P.M.; Certelli, C.; Salvaggio, C.; Magliarditi, M.; Rizzo, G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med. J.* **2020**, *35*, e166. [CrossRef]
- WHO. *Anaemia in Women and Children Geneva: World Health Organization*; 2021 Edition; WHO Global Anaemia Estimates: Geneva, Switzerland, 2022. Available online: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia\\_in\\_women\\_and\\_children#:~:text=In%202019,%20global%20anaemia%20prevalence,39.1%25\)%%20in%20pregnant%20women](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children#:~:text=In%202019,%20global%20anaemia%20prevalence,39.1%25)%%20in%20pregnant%20women) (accessed on 21 October 2023).
- Stevens, G.A.; Paciorek, C.J.; Flores-Urrutia, M.C.; Borghi, E.; Namaste, S.; Wirth, J.P.; Suchdev, P.S.; Ezzati, M.; Rohner, F.; Flaxman, S.R.; et al. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: A pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob. Health* **2022**, *10*, e627–e639. [CrossRef]
- Sangkhue, V.; Fisher, A.L.; Ganz, T.; Nemeth, E. Iron Homeostasis During Pregnancy: Maternal, Placental, and Fetal Regulatory Mechanisms. *Annu. Rev. Nutr.* **2023**, *43*, 279–300. [CrossRef]
- Bothwell, T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72* (Suppl. S1), 257S–264S. [CrossRef]
- Iglesias Vázquez, L.; Arija, V.; Aranda, N.; Aparicio, E.; Serrat, N.; Fargas, F.; Ruiz, F.; Pallejà, M.; Coronel, P.; Gimeno, M.; et al. The Effectiveness of Different Doses of Iron Supplementation and the Prenatal Determinants of Maternal Iron Status in Pregnant Spanish Women: ECLIPSES Study. *Nutrients* **2019**, *11*, 2418.
- Georgieff, M.K.; Krebs, N.F.; Cusick, S.E. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu. Rev. Nutr.* **2019**, *39*, 121–146. [CrossRef] [PubMed]
- Petty, C.J. Iron Supplementation in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes: A Narrative Review. *Nutrients* **2022**, *14*, 4791. [CrossRef] [PubMed]
- WHO *Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409108/> (accessed on 11 October 2023).
- Peña-Rosas, J.P.; De-Regil, L.M.; Dowswell, T.; Viteri, F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *12*, CD004736. [PubMed]
- Peña-Rosas, J.P.; De-Regil, L.M.; Garcia-Casal, M.N.; Dowswell, T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2015*, CD004736. [CrossRef] [PubMed]
- Hansen, R.; Sejer, E.P.F.; Holm, C.; Schroll, J.B. Iron supplements in pregnant women with normal iron status: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2023**, *102*, 1147–1158. [CrossRef] [PubMed]
- Tura, S.; Carenza, L.; Baccarani, M.; Bagnara, M.; Bocci, A.; Bottone, P.; Bresadola, M.; Bruzzese, G.; Cassano, F.; Coccia, M.E. Therapy and iron supplements with ferritin iron during pregnancy. Randomized prospective study of 458 cases. *Recenti Prog. Med.* **1989**, *80*, 607–614.
- Tholin, K.; Sandström, B.; Palm, R.; Hallmans, G. Changes in blood manganese levels during pregnancy in iron supplemented and non supplemented women. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **1995**, *9*, 13–17. [CrossRef]
- Puolakka, J.; Jänne, O.; Pakarinen, A.; Järvinen, P.A.; Vihko, R. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* **1980**, *95*, 43–51. [CrossRef]
- Falahi, E.; Akbari, S.; Ebrahimzade, F.; Gargari, B.P. Impact of prophylactic iron supplementation in healthy pregnant women on maternal iron status and birth outcome. *Food Nutr. Bull.* **2011**, *32*, 213–217. [CrossRef]
- Alizadeh, L.; Salehi, L. Is Routine Iron Supplementation Necessary in Pregnant Women with High Hemoglobin? *Iran. Red Crescent Med. J.* **2016**, *18*, 22761. [CrossRef] [PubMed]
- Ziaei, S.; Janghorban, R.; Shariatdoust, S.; Faghizadeh, S. The effects of iron supplementation on serum copper and zinc levels in pregnant women with high-normal hemoglobin. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2008**, *100*, 133–135. [CrossRef] [PubMed]

19. Ziaei, S.; Mehrnia, M.; Faghihzadeh, S. Iron status markers in nonanemic pregnant women with and without iron supplementation. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2008**, *100*, 130–132. [CrossRef] [PubMed]
20. Cogswell, M.E.; Parvanta, I.; Ickes, L.; Yip, R.; Brittenham, G.M. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *78*, 773–781. [CrossRef] [PubMed]
21. Zhao, G.; Xu, G.; Zhou, M.; Jiang, Y.; Richards, B.; Clark, K.M.; Kaciroti, N.; Georgieff, M.K.; Zhang, Z.; Tardif, T.; et al. Prenatal Iron Supplementation Reduces Maternal Anemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anemia in a Randomized Clinical Trial in Rural China, but Iron Deficiency Remains Widespread in Mothers and Neonates. *J. Nutr.* **2015**, *145*, 1916–1923. [CrossRef] [PubMed]
22. Dewey, K.G.; Oaks, B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, *106* (Suppl. S6), 1694S. [CrossRef] [PubMed]
23. Ziaei, S.; Norrozi, M.; Faghihzadeh, S.; Jafarbegloo, E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq 13.2$  g/dl. *BJOG* **2007**, *114*, 684–688. [CrossRef]
24. Shastri, L.; Mishra, P.E.; Dwarkanath, P.; Thomas, T.; Duggan, C.; Bosch, R.; McDonald, C.M.; Thomas, A.; Kurpad, A.V. Association of oral iron supplementation with birth outcomes in non-anaemic South Indian pregnant women. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *69*, 609–613. [CrossRef] [PubMed]
25. Petry, C.J.; Ong, K.K.; Hughes, I.A.; Dunger, D.B. Associations between maternal iron supplementation in pregnancy and changes in offspring size at birth reflect those of multiple micronutrient supplementation. *Nutrients* **2021**, *13*, 2480. [CrossRef] [PubMed]
26. Hwang, J.Y.; Lee, J.Y.; Kim, K.N.; Kim, H.; Ha, E.H.; Park, H.; Ha, M.; Kim, Y.; Hong, Y.C.; Chang, N. Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: Results from Mothers and Children’s Environmental Health (MOCEH) study. *Nutr. J.* **2013**, *12*, 38. [CrossRef]
27. Aranda, N.; Ribot, B.; Garcia, E.; Viteri, F.E.; Arijia, V. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum. Dev.* **2011**, *87*, 791–797. [CrossRef]
28. Milman, N.; Bergholt, T.; Byg, K.E.; Eriksen, L.; Graudal, N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **1999**, *78*, 749–757. [CrossRef]
29. Casanueva, E.; Pfeffer, F.; Drijanski, A.; Fernández-Gaxiola, A.C.; Gutiérrez-Valenzuela, V.; Rothenberg, S.J. Iron and folate status before pregnancy and anemia during pregnancy. *Ann. Nutr. Metab.* **2003**, *47*, 60–63. [CrossRef] [PubMed]
30. Villar, J.; Cheikh Ismail, L.; Victora, C.G.; Ohuma, E.O.; Bertino, E.; Altman, D.G.; Lambert, A.; Papageorgiou, A.T.; Carvalho, M.; Jaffer, Y.A.; et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* **2014**, *384*, 857–868.
31. Black, M.H.; Sacks, D.A.; Xiang, A.H.; Lawrence, J.M. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 56–62. [CrossRef]
32. Aarnoudse-Moens, C.S.H.; Weisglas-Kuperus, N.; Van Goudoever, J.B.; Oosterlaan, J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* **2009**, *124*, 717–728. [CrossRef]
33. McCarthy, E.A.; Walker, S.P. International fetal growth standards: One size fits all. *Lancet* **2014**, *384*, 835–836. [CrossRef]
34. Arijia, V.; Fargas, F.; March, G.; Abajo, S.; Basora, J.; Canals, J.; Ribot, B.; Aparicio, E.; Serrat, N.; Hernández-Martínez, C.; et al. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: Protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* **2014**, *14*, 33. [CrossRef]
35. Hadlock, F.P.; Harrist, R.B.; Sharman, R.S.; Deter, R.L.; Park, S.K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1985**, *151*, 333–337. [CrossRef]
36. Willet, W. *Nutritional Epidemiology. Monographs in Epidemiology and Biostatistics*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2012; pp. 50–67. Available online: [https://books.google.com/books/about/Nutritional\\_Epidemiology.html?id=UKs3VaEtNukC](https://books.google.com/books/about/Nutritional_Epidemiology.html?id=UKs3VaEtNukC) (accessed on 13 April 2023).
37. Zhang, J.; Merialdi, M.; Platt, L.D.; Kramer, M.S. Defining normal and abnormal fetal growth: Promises and challenges. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2010**, *202*, 522–528. [CrossRef]
38. Institut d’Estadística de Catalunya. *Catalan Classification of Occupations*; Institut d’Estadística de Catalunya: Catalonia, Spain, 2011; Available online: <https://www.idescat.cat/serveis/biblioteca/docs/cat/cco2011.pdf> (accessed on 2 April 2023).
39. Heatherton, T.F.; Kozlowski, L.T.; Frecker, R.C.; Fagerström, K.O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br. J. Addict.* **1991**, *86*, 1119–1127. [CrossRef]
40. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjöström, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sport. Exerc.* **2003**, *35*, 1381–1395. [CrossRef]
41. Favier, J.C.; Ireland-Ripert, J.; Toque, C.; Feinberg, M. *Répertoire Général Des Aliments: Tables De Composition*; Technique & Documentation; INRA: Paris, France, 1995; XXVII; 897p.
42. Mataix, J.; Garcia-Diz, L.; Mañas, M.; Martínez, E.; Llopis, J. *Food Composition Tables*, 5th ed.; Publisher University of Granada: Granada, Spain, 2009.
43. World Health Organization (WHO). *Global Database on Body Mass Index*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006.

44. Gómez, F.; Simó, J.M.; Camps, J.; Clivillé, X.; Bertran, N.; Ferré, N.; Bofill, C.; Joven, J. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: Application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin. Biochem.* **2000**, *33*, 191–196. [[CrossRef](#)]
45. Haider, B.A.; Olofin, I.; Wang, M.; Spiegelman, D.; Ezzati, M.; Fawzi, W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2013**, *346*, f3443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Wang, Z.; Fan, H.B.; Yang, W.W.; Mao, X.D.; Xu, S.H.; Ma, X.P.; Wan, G.P.; Yao, X.M.; Chen, K. Correlation between plasma ferritin level and gestational diabetes mellitus and its impact on fetal macrosomia. *J. Diabetes Investig.* **2018**, *9*, 1354–1359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Hua, X.G.; Jiang, W.; Hu, R.; Hu, C.Y.; Huang, K.; Li, F.L.; Zhang, X.J. Large for gestational age and macrosomia in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2020**, *33*, 3549–3558. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Zeng, L.; Dibley, M.J.; Cheng, Y.; Dang, S.; Chang, S.; Kong, L.; Yan, H. Impact of micronutrient supplementation during pregnancy on birth weight, duration of gestation, and perinatal mortality in rural western China: Double blind cluster randomised controlled trial. *BMJ* **2008**, *337*, 1211–1215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Milman, N. Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann. Hematol.* **2006**, *85*, 559–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Kell, D.B. Iron behaving badly: Inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med. Genom.* **2009**, *2*, 2.
51. Aranda, N.; Fernandez-Cao, J.C.; Tous, M.; Arija, V. Increased iron levels and lipid peroxidation in a Mediterranean population of Spain. *Eur. J. Clin. Invest.* **2016**, *46*, 520–526. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Rajendran, S.; Bobby, Z.; Habeebullah, S.; Elizabeth Jacob, S. Differences in the response to iron supplementation on oxidative stress, inflammation, and hematological parameters in nonanemic and anemic pregnant women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2022**, *35*, 465–471. [[CrossRef](#)]
53. Sultana, Z.; Qiao, Y.; Maiti, K.; Smith, R. Involvement of oxidative stress in placental dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders. *Reproduction* **2023**, *166*, R25–R38. [[CrossRef](#)]
54. Burton, G.J.; Jauniaux, E. Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2011**, *25*, 287–299. [[CrossRef](#)]
55. Menon, R. Oxidative Stress Damage as a Detrimental Factor in Preterm Birth Pathology. *Front. Immunol.* **2014**, *5*, 567. [[CrossRef](#)]
56. Ganz, T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* **2013**, *93*, 1721–1741. [[CrossRef](#)]
57. Erlandsson, L.; Masoumi, Z.; Hansson, L.R.; Hansson, S.R. The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemoxen and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *J. Intern. Med.* **2021**, *290*, 952–968. [[CrossRef](#)]
58. Shaji, G.N.; Bobby, Z.; Dorairajan, G.; Jacob, S.E. Increased hepcidin levels in preeclampsia: A protective mechanism against iron overload mediated oxidative stress? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2022**, *35*, 636–641. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Zein, S.; Sitti, F.; Osman, M.; Arnaud, J.; Batandier, C.; Gauchez, A.S.; Rachidi, S.; Couturier, K.; Hinger-Favier, I. Middle Iron-Enriched Fructose Diet on Gestational Diabetes Risk and on Oxidative Stress in Offspring Rats. *Biol. Trace Elem. Res.* **2017**, *175*, 405–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Olmos, P.R.; Borzone, G.R.; Olmos, R.I.; Valencia, C.N.; Bravo, F.A.; Hodgson, M.I.; Belmar, C.G.; Poblete, J.A.; Escalona, M.O.; Gómez, B. Gestational diabetes and pre-pregnancy overweight: Possible factors involved in newborn macrosomia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2012**, *38*, 208–214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. King, J.C. Zinc: An essential but elusive nutrient. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, 679S–684S. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Hentze, M.W.; Muckenthaler, M.U.; Galy, B.; Camaschella, C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell* **2010**, *142*, 24–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Kim, J.; Wessling-Resnick, M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *J. Nutr. Biochem.* **2014**, *25*, 1101–1107. [[CrossRef](#)]
64. Drakesmith, H.; Prentice, A.M. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* **2012**, *338*, 768–772. [[CrossRef](#)]
65. Milman, N.; Paszkowski, T.; Cetin, I.; Castelo-Branco, C. Supplementation during pregnancy: Beliefs and science. *Gynecol. Endocrinol.* **2016**, *32*, 509–516. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## ARTÍCULO 3

### **Maternal iron status during pregnancy: relationship with fetal growth; ECLIPSES study**

Sandra Díaz-Torres, Andrés Díaz-López, Cristina Jardí,  
Susana Abajo and Victoria Arija

BMC  
Pregnancy and  
Childbirth



 BioMed Central  
The Open Access Publisher

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

**Autores (por orden de firma):** Sandra Díaz-Torres; Andrés Díaz-López; Cristina Jardí; Susana Abajo; Victoria Arija

**Título:** Maternal iron status during pregnancy: relationship with fetal growth; ECLIPSES study

**Año de publicación (sometida a revista):**

Submission ID f06c6e53-b1d5-4500-ba5f-023baf584555

**Tipo de publicación:** artículo

**Revista:** BMC Pregnancy and Childbirth

**Factor de impacto:** 2.8

**Cuartil (rango) y categoría JCR:** Q1, Obstetricia y Ginecología.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

1 **Maternal iron status during pregnancy: relationship with fetal growth; ECLIPSES study**

2 **Authors:** Sandra Díaz-Torres<sup>1,2</sup>, Andrés Díaz-López<sup>3,4</sup>, Cristina Jardí<sup>3,4</sup>, Susana Abajo<sup>2</sup>,  
3 Victoria Arija<sup>2,3,4,5\*</sup>

4 **Affiliations:** <sup>1</sup>Centre d'atenció a la salut sexual i reproductiva, (ASSIR) Reus, Tarragona, Spain;

5 <sup>2</sup>Institut d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut (ICS),

6 Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Nutrition and Mental Health Research Group (NUTRISAM), Faculty of

7 Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain; <sup>4</sup>Institut

8 d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, Spain; <sup>5</sup>Collaborative group on

9 lifestyles, nutrition, and tobacco (CENIT), Institut d'Investigació en Atenció Primària IDIAP

10 Jordi Gol, Institut Català de la Salut (ICS), Tarragona, Spain.

11 **\*Correspondence:** Prof. Victoria Arija, MD, Ph.D. Address: Department of Basic Medical

12 Sciences, Nutrition, and Mental Health Research Group (NUTRISAM), Rovira i Virgili

13 University (URV). C/ Sant Llorenç 21, Reus, Spain, 43201. Tel: (+34) 977 759334; e-mail:

14 victoria.arija@urv.cat. ORCID numbers: 0000-0002-1758-0975.

15 **Word count (text):** 4.142 **Number of Figures:** 1 **Number of Tables:** 5

16 **Short running head:** Maternal serum ferritin levels and fetal growth

17

18

19

20

21

22

23

24

25 **Abstract**

26 **Background:** Maternal iron deficiency anemia has been linked to reduced fetal growth assessed  
27 at birth, but research on elevated maternal iron levels and their impact on fetal growth during  
28 pregnancy is limited. In this study, we analysed the association between maternal serum ferritin  
29 (SF) levels without anemia during pregnancy and fetal growth in each trimester up until birth.

30 **Methods:** We prospectively analysed data from 713 mother-child pairs. Maternal SF was  
31 measured in the 1st and 3rd trimester (T) of pregnancy. SF trajectories were calculated  
32 considering the SF tertiles (low, medium, high) from T1 to T3: low FS, medium SF (reference),  
33 and high SF trajectories. Fetal biometry during gestation (estimated fetal weight (EFW), femur  
34 length, head circumference (HC); and anthropometric measurements at birth (weight, length and  
35 HC) were estimated.

36 **Results:** In the fetus, increased maternal SF levels without anemia at T1 and/or T3 were  
37 associated with lower fetal biometrics (EFW, femur length, HC) at T3. The high SF levels in  
38 both, tertiles and trajectories, were associated with lower femur length. Further, high SF levels  
39 were positively associated with greater risk of low (<10th percentile) EFW (OR: 1.60, p=0.004)  
40 and low femur length (when SF was modeled as either continuous, tertile, or trajectory  
41 exposure), with a doubling of the risk of low femur with high FS trajectory (OR: 4.45, p<0.001).  
42 Conversely, low SF tertiles, without anemia, at both T1 ( $\beta$ :34.80, p=0.024) and T3 ( $\beta$ :38.42,  
43 p=0.040) were associated with a higher EFW. In newborns, high maternal SF levels without  
44 anemia, but not low levels, was negatively associated with birth weight and HC. A high SF  
45 trajectory doubled this negative effect on birth weight ( $\beta$ :-107.96, p=0.011). The risk of having  
46 a low birth weight (<2.500g) was consistent with high SF levels at both T1 and T3, and was  
47 markedly tripled in the high FS trajectory (OR: 13.96, p=0.004).

48 **Conclusions:** Our findings suggest that high levels of maternal SF during pregnancy reduced  
49 fetal growth until birth, whereas low levels without anemia do not appear to be detrimental.  
50 whereas low levels without anemia do not appear to be detrimental.

51 **Keywords:** serum ferritin, iron status, pregnancy, fetal growth, birthweight

## 52 INTRODUCTION

53 Anemia represents a public health concern that affects approximately 25% of pregnant women  
54 in Europe, with iron deficiency (ID) being the predominant cause [1]. However, ID without  
55 anemia often goes undiagnosed and unmonitored in daily clinical practice due to the lack of  
56 complementary measures of iron status, such as determination of serum ferritin (SF), in addition  
57 to hemoglobin (Hb) [2]. In fact, SF is considered the most reliable indicator to estimate body  
58 iron levels, before anemia appears [3]. Depending on the SF cutoffs points used, the percentage  
59 of pregnant women in Europe suffering from ID without anemia is also common (10-32%) [4].  
60 In order to meet the increased iron needs of pregnancy and prevent the onset of anemia,  
61 systematic preventive iron supplementation for all pregnant women has long been proposed.  
62 However, this systematic iron intake may be excessive for some women. In particular for those  
63 who begin pregnancy with good iron stores and/or carry the HFE gene mutation, which  
64 increases intestinal iron absorption and is a common variation in our population (43,4%) [5]. As  
65 a result, a certain group of women may present iron excess during pregnancy [6]. This duality in  
66 iron status is supported by a recent systematic review, which confirms that the detrimental effect  
67 of maternal iron levels on offspring outcomes is U-shaped [7].

68 Both iron deficiency anemia (IDA) and excess iron stores during pregnancy are common  
69 imbalances seemingly associated to adverse maternal and neonatal consequences, including  
70 reduced fetal growth [8–10]. On one hand, maternal anemia impairs placental development, and  
71 reduces oxygen and nutrient supply to the fetus [11], while also weakening immune function  
72 and increasing infection risk, which all negatively affect fetal growth [12]. Conversely, excess  
73 maternal iron increases blood viscosity, disrupting uteroplacental blood flow and impairing fetal  
74 development [13]. Additionally, both maternal iron deficiency and excess contribute to fetal  
75 oxidative stress through distinct mechanisms. ID reduces antioxidant capacity and impairs  
76 mitochondrial function, while iron excess directly promotes free radical formation and leads to  
77 iron accumulation in tissues, posing a risk of toxicity while triggering a marked inflammatory  
78 response and immune cell activation, ultimately affecting fetal growth [14–16].

79 Optimal fetal growth is crucial for immediate and long-term health. Newborns with low birth  
80 weight (LBW) or small-for-gestational-age (SGA) are at greater risk of perinatal problems and  
81 are more likely to develop chronic diseases in adulthood, such as type 2 diabetes and  
82 cardiovascular diseases [17]. These conditions are primarily linked to fetal growth restriction,  
83 which is one of the leading causes of neonatal morbidity and mortality [18].

84 Given the negative consequences of fetal growth retardation for the child's health, it is important  
85 to identify and control it. To study this, it is necessary to evaluate the effect of the different  
86 levels of maternal iron and the time of gestation in which they occur, as well as to truly assess  
87 fetal growth.

88 Notably, studies done so far have looked the effect of iron imbalances prenatally on fetal  
89 growth, focusing on anemia as exposure [10,19], whereas ID in absence of anemia [20] or high  
90 iron status during pregnancy [21–25] have received relatively less attention. Therefore, since  
91 these two situations are frequent and have consequences for the baby's health, it is necessary to  
92 study them in depth. Furthermore, many studies in this field use only one determination of iron  
93 status at a single time point in gestation only one time point during gestation [22,23,26]. It is  
94 therefore important to determine the impact of maternal trimester-specific iron levels and  
95 longitudinal trajectories prenatally on fetal growth to disentangle this complex relation and  
96 understand in detail at what timing of gestation, low or high iron levels appear to be more  
97 detrimental. In addition, although the detrimental effects of iron imbalances on fetal growth  
98 occurs prenatally, most current studies assess fetal growth using newborn anthropometric  
99 indicators such as birth weight [7,10,19,27], which is an important limitation for knowing the  
100 moment at which fetal growth disturbance begins. To our knowledge, only one study has  
101 assessed fetal growth using fetal biometry through ultrasound throughout pregnancy [23].  
102 Therefore, we aimed was to examine associations of maternal SF levels without anemia and  
103 their trajectories from early to late gestation with fetal growth during the trimesters of gestation  
104 until birth in a population of healthy pregnant women from the Mediterranean area.

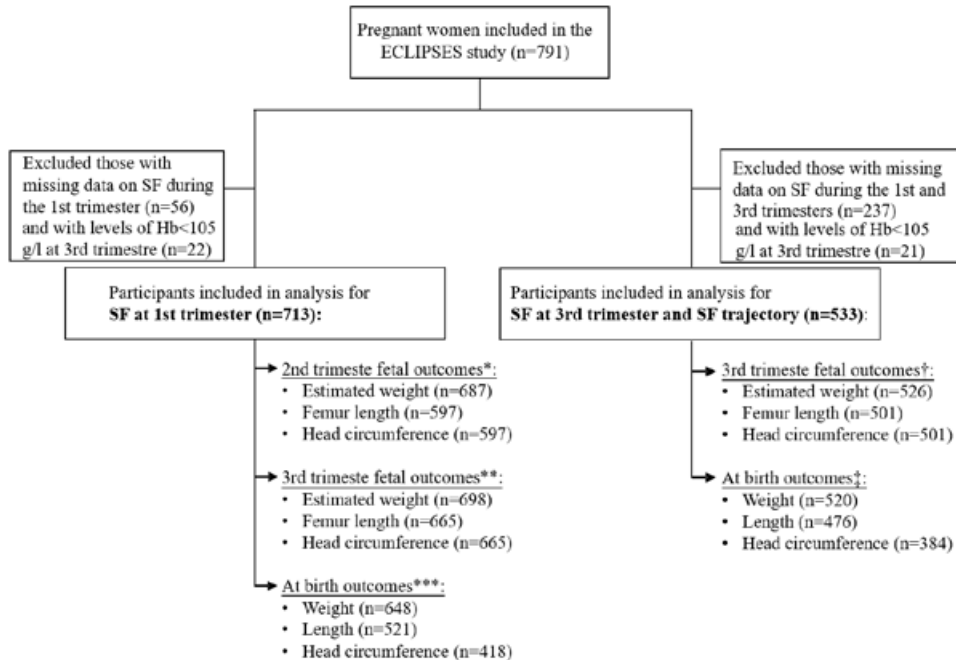
105

106

## 107 METHODS

### 108 Study design and participants

109 A total of 713 mother-child pairs participated in this longitudinal study, which is part of the  
110 ECLIPSES study, a community-based research initiative conducted at sexual and reproductive  
111 health care services (ASSIR) of the Catalan Institute of Health in the province of Tarragona  
112 (Catalonia, Spain) between 2013 and 2017. A description of ECLIPSES has been published  
113 elsewhere [28]. Briefly, the ECLIPSES study recruited 791 healthy pregnant women during  
114 their initial routine control visit, and they were closely monitored at weeks 12, 24, and 36 of  
115 gestation and after delivery. The main inclusion criteria were over 18 years old, within  $\leq 12$   
116 weeks of gestation, and not having anemia ( $Hb \geq 110$  g/L on week 12). Women who had  
117 taken  $>10$  mg iron daily for three months prior to the 12th week of gestation and those with  
118 multiple pregnancies were excluded. Further details on the inclusion/exclusion criteria can be  
119 found elsewhere [28]. Out of the initial cohort of non-anaemic pregnant women recruited  
120 ( $n=791$ ), participants with missing data on SF during the 1st (T1) and/or 3rd (T3) trimesters and  
121 those who had levels of  $Hb < 105$  g/l at T3 were also excluded for the current analysis (see  
122 **Figure 1**). The ECLIPSES trial is registered at ClinicalTrials.gov (ID number NCT03196882)  
123 and in the EU Clinical Trials Register (EUCTR-2012-005480-28). This study was approved by  
124 the Ethics Committee of the Pere Virgili Health Research Institute (IISPV) and complies with  
125 the principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent form.  
126 In this current research, the main exposure variable was the maternal serum levels of SF during  
127 pregnancy, determined by turbidimetric immunoassay. For each trimester (T1 and T3), SF was  
128 analyzed as a continuous exposure variable and as a categorical variable in tertiles. In addition,  
129 three trajectories were constructed from the SF tertiles (low, medium, high) from T1 and T3 of  
130 pregnancy to examine the effects of persistent antenatal exposure to both low and high levels of  
131 FS: (1) Low SF trajectory, including two scenarios: low-low and medium-low tertiles; (2) High  
132 SF trajectory, including two scenarios: high-high and medium-high tertiles; (3) Medium SF  
133 trajectory, used as the reference category, including all other scenarios.



134 **Figure 1:** Flowchart of the study.

135 Abbreviations: SF, serum ferritin; Hb, hemoglobin. \* Missing data on fetal outcomes at 2nd  
 136 trimester: estimated weight (n=26), femur length and head circumference (n=116). \*\* Missing  
 137 data on fetal outcomes at 3rd trimester: estimated weight (n=15), femur length and head  
 138 circumference (n=48). \*\*\*Missing data on birth outcomes: weight (n=65), length (n=192) and  
 139 head circumference (n=295). † Missing data on fetal outcomes at 3rd trimester: estimated  
 140 weight (n=7), femur length and head circumference (n=32). ‡Missing data on birth outcomes:  
 141 weight (n=13), length (n=57) and head circumference (n=149).

142

143 The main outcome variable was fetal growth estimated by ultrasound and anthropometric  
 144 measurements at birth. Fetal ultrasound scans were performed following the recommendations  
 145 of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology in T1 (81.2% before 13  
 146 weeks of gestation), T2 and T3. In T1 the following fetal measurements were taken in mm:  
 147 cephalo-caudal length and biparietal diameter. In T2 and T3 were obtained femur length, head  
 148 circumference (HC), and abdominal circumference, and estimated fetal weight (EFW) was

149 calculated at both periods using Hadlock's formula. All fetal growth parameter values were  
150 adjusted for gestational age (weeks) at the time of ultrasound measurement using the residual  
151 method [29]. Gestational age was determined by assessing the coincidence (within 7 days)  
152 between the last menstrual period reported at recruitment and the ultrasound estimate, otherwise  
153 the ultrasound estimate was used. Babies were assigned a sex at birth based on the observation  
154 of their external genitalia.

155 Fetal biometrics in T2 and T3 (EFW, femur length and HC) were analyzed as continuous  
156 variables. Subsequently, to classify the group at the highest fetal growth risk, fetuses with lower  
157 growth than expected were defined as a gestational age-and sex-adjusted EFW, femur length  
158 and HC below the 10th percentile in the study cohort [30]. Fetuses with growth above the 10th  
159 percentile were considered appropriate-for-gestational-age and used as the reference group.

160 In the newborn, weight (g), length (cm) and WC (cm) were measured by the obstetrician or  
161 midwife using standard procedures. Low birth weight (LBW) was defined as less than 2500 g.  
162 Low size for length and HC, adjusted for gestational age and sex, was defined as being below  
163 the 10th percentile based on z-scores according to the IN-TERGROWTH-21st standards as  
164 reference [31].

165 Regarding other variables, at enrolment and once during each pregnancy trimester, data on  
166 maternal age, socio-demographic status, lifestyle habits, and medical and obstetric history were  
167 collected through individual interviews. Socioeconomic level was calculated based on the  
168 family's occupational status using the Catalan Classification of Occupations (CCO-2011) [32]  
169 and classified as low, medium or high. The Fagerström questionnaire [33] was used to evaluate  
170 smoking and the women were classified as smokers and non-smokers. The International  
171 Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [34] was used to record participants' physical activity  
172 (PA). PA was derived from total metabolic equivalent (MET) values based on the frequency and  
173 duration of walking and moderate and vigorous intensity activity, and the women were divided  
174 into tertiles based on their METs-min/week: tertile 1:  $\leq 1158$ ; tertile 2: 1159-3323; and tertile 3:  
175  $\geq 3324$  METs-min/week.

176 In addition, dietitians used a 45-item self-administered food frequency questionnaire validated  
177 in our population [35] to produce a relative Mediterranean Diet (rMedDiet) score evaluating  
178 whole diet quality Maternal whole diet quality [36]. For this purpose, the rMedDiet score  
179 (ranging from 0 to 18 points) was divided into tertiles: tertile 1:  $\leq 8$ ; tertile 2: 9–12; and tertile 3:  
180  $\geq 12$  points.

181 Maternal weight (in kg to the nearest 0.1 kg) and height (in cm to the nearest 0.1 cm) were also  
182 measured (SECA® brand calibrated scale with stadiometer) at the beginning of pregnancy and  
183 during follow-up. Body mass index (BMI: weight (kg)/height (m)<sup>2</sup>) was classified as normal  
184 weight (BMI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>) or obese (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)  
185 [37]. Total gestational weight gain (GWG: T3-T1 weights) was calculated.

186 The Hb levels were measured using a Coulter Gen-S analyzer (Coulter, Hia-leah, FL, USA).  
187 Genetic determinations of HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) were performed  
188 using DNA extracted from leukocytes with the polymerase chain reaction technique determined  
189 by enzyme immunoassay (ELISA) expressed in mg/L. C-reactive protein (CRP) levels were  
190 also measured in serum samples collected during the first trimester using an  
191 immunoturbidimetric method. Iron supplementation groups from the ECLISPES trial were also  
192 considered as a categorical covariate: stratum 1 (baseline Hb: 110-130 g/L) received 40 or 80  
193 mg iron per day, while stratum 2 (baseline Hb>130 g/L) received 40 or 20 mg iron per day  
194 during pregnancy.

195

## 196 **Statistical analysis**

197 Statistical analyses were performed using STATA, version 15.0 (StataCorp LP, College Station,  
198 TX, USA). Descriptive data are presented as mean (SD), median (IQR) or numbers (%).  
199 Comparisons according to SF tertiles in T1 of pregnancy were performed using ANOVA and  
200 chi-square tests as appropriate. SF was assessed for normality using both the Shapiro-Wilk test  
201 and visual inspection (quantile-quantile plot). As SF was left-skewed, it was log-transformed  
202 prior to analyses. Associations between SF levels in T1 and T3 and the SF trajectory from T1  
203 and T3 with fetal biometrics (as continuous outcomes) in T2 and T3 and at birth anthropometric

204 parameters were evaluated using separate unadjusted and multivariable linear regression  
205 analyses. For these analyses, maternal SF was treated both as a continuous variable (per 1-SD  
206 increase in log-transformed SF concentration) and as a categorical variable using tertiles, with  
207 the lowest tertile as reference. Estimates were reported as  $\beta$  coefficient with 95% confidence  
208 intervals (CIs). In addition to the unadjusted model, a multivariable model for key potential  
209 confounders or mediators was fitted: iron supplementation group (stratum 1: 40 mg/d (ref.) and  
210 80 mg/d; stratum 2: 20 mg/d and 40 mg/d), maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI  
211 categories (normal weight (ref.), overweight, obesity), family SES (low (ref.), medium, high),  
212 smoking (no (ref.), yes), Hb at T1 (g/L), CRP $\geq$ 1 mg/L (80th percentile) at T1 (no (ref.), yes),  
213 carriers of HFE gene mutation (no (ref.), yes), sex of baby, and gestational weight gain (kg, only  
214 for fetal growth parameter analyses in T3 and at birth). Multiple imputation by the Markov  
215 chain Monte Carlo method (20 copies) was used in all multivariable analyses to impute missing  
216 values for covariates HFE gene mutation (n=136) and CRP (n=99). Estimates were combined  
217 using Rubin's rule.

218 Finally, separate multivariable logistic regression models with a similar approach to the above-  
219 mentioned confounders were used to estimate the odds ratios (ORs, 95% CIs) of having low  
220 fetal growth (<10th percentile vs. not (normal fetal growth as the reference) in terms of weight,  
221 length and HC as binary outcomes) in T2, T3 and at birth according to trimester-specific SF  
222 levels and trajectories of SF tertiles.

223 In all analyses, a two-sided  $p < 0.05$  was considered significant. The data were analyzed using  
224 the STATA application, version 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

225

## 226 RESULTS

227 **Table 1** presents the general characteristics of the studied population by T1 SF tertiles (low: SF  
228  $< 26$   $\mu\text{g/L}$ , median 15.4 (1.4); medium SF 26-42.4  $\mu\text{g/L}$ , median 36.0 (1.2); and high SF  $\geq 42.5$   
229  $\mu\text{g/L}$ , median 67.0 (1.4)). Maternal characteristics include sociodemographic status, lifestyle,  
230 amount of iron supplemented in each intervention group, biochemical parameters of iron status,  
231 and presence of genetic alterations in the HFE gene. Fetal growth parameters were described in

- 232 T1, T2 and T3 of gestation, with higher scores observed in T3 in EFW ( $p=0.015$ ) and femur
- 233 length ( $p=0.065$ ) in the high tertile of SF. No significant differences in birth anthropometric
- 234 measures were observed in the newborn according to the T1 SF tertiles.
- 235
- 236 **Table 1.** Sociodemographic, lifestyle, maternal iron status, and fetal/newborn growth according
- 237 to first trimester ferritin tertiles.

Maternal general characteristics	All	Tertiles of SF in the first trimester			$p^{**}$
		Low (T1, <26 $\mu\text{g/L}$ )	Medium (T2, 26-42.4 $\mu\text{g/L}$ )	High (T3, $\geq 42.5$ $\mu\text{g/L}$ )	
No. (%)	713 (100)	236 (33.1)	260 (36.5)	217 (30.4)	
Age, mean (SD), year	30.4 (5.1)	30.3 (5.3)	30.6 (5.2)	30.1 (4.8)	0.5132
Iron supplementation group, no. (%)					
Stratum 1/40 g/d	229 (32.1)	75 (31.8)	91 (35.0)	63 (29.0)	
Stratum 1/80 g/d	236 (33.1)	89 (37.7)	79 (30.4)	68 (31.3)	0.363
Stratum 2/20 g/d	122 (17.1)	35 (14.8)	43 (16.5)	44 (20.3)	
Stratum 2/40 g/d	126 (17.7)	37 (15.7)	47 (18.1)	42 (19.4)	
BMI, mean (SD), $\text{kg/m}^2$	25.1 (4.5)	25.0 (4.3)	25.3 (4.5)	24.9 (4.6)	0.672
GWG, mean (SD), kg	10.3 (3.7)	10.4 (3.9)	10.1 (3.7)	10.5 (3.4)	0.515
Family SES, no. (%)					
Low	115 (16.1)	41 (17.4)	41 (15.8)	33 (15.2)	
Medium	477 (66.9)	161 (68.2)	169 (65.0)	147 (67.7)	0.684
High	121 (17.0)	34 (14.4)	50 (19.2)	37 (17.1)	
Smoking, no. (%)	125 (17.5)	30 (12.7)	45 (17.3)	50 (23.0)	<b>0.015</b>
PA (METs-min/week), no. (%)					
Tertile 1 ( $\leq 1158$ )	236 (33.1)	75 (31.8)	88 (33.9)	73 (33.7)	
Tertile 2 (1159-3323)	325 (45.6)	112 (47.5)	117 (45.0)	96 (44.2)	0.966
Tertile 3 ( $\geq 3324$ )	152 (21.3)	49 (20.7)	55 (21.1)	48 (22.1)	
rMedDiet score (point), no. (%)					
Tertile 1 ( $\leq 8$ )	236 (34.0)	74 (33.2)	86 (36.3)	66 (32.4)	
Tertile 2 (9-11)	285 (42.9)	94 (42.2)	101 (42.6)	90 (44.1)	0.855
Tertile 3 ( $\geq 12$ )	153 (23.1)	55 (24.6)	50 (21.1)	48 (23.5)	
Missing	49	13	23	13	
Hb in 1st trimester, mean (SD), g/L	127.9 (7.8)	126.6 (7.7)	128.3 (7.6)	128.8 (8.0)	<b>0.007</b>
SF, median (IQR), $\mu\text{g/L}$					
1st trimester	37.5 (21.3, 46.9)	16.5 (11.9, 21.0)	38.2 (31.3, 41.5)	63.0 (51.2, 84.3)	<b>&lt;0.001</b>
3rd trimester	14.6 (10.1, 19.2)	11.2 (9.2, 16.8)	14.6 (10.1, 17.2)	18.9 (12.7, 26.6)	<b>&lt;0.001</b>
H63D HFE gene mutation, n (%)	162 (27.9)	61 (29.8)	48 (25.7)	53 (28.0)	0.665
Missing	132	31	73	28	
C282Y HFE gene mutation, n (%)	26 (4.5)	10 (4.9)	6 (3.2)	10 (5.3)	0.585
Missing	132	31	73	28	
CRP $\geq 1$ (80th percentile) 1st trimester, no. (%)	128 (20.8)	39 (16.7)	34 (20.6)	55 (25.4)	0.076
Missing	97	2	95	0	
<b>Fetal growth parameters*</b>					
First trimester					
GA, mean (SD), weeks	12.0 (0.6)	12.0 (0.6)	12.0 (0.6)	11.9 (0.6)	0.687
CL, mean (SD), mm	59.9 (5.1)	60.2 (4.8)	59.9 (5.1)	59.7 (5.4)	0.579
BD, mean (SD), mm	20.5 (1.9)	20.4 (1.5)	20.5 (1.9)	20.7 (2.2)	0.551
Second trimester					
GA, mean (SD), weeks	20.0 (0.8)	20.0 (0.7)	20.1 (0.8)	20.0 (0.8)	0.808

EFW, mean (SD), g	359.2 (35.6)	360.9 (42.2)	358.9 (33.8)	357.8 (29.4)	0.648
FL, mean (SD), mm	33.0 (1.7)	32.9 (1.8)	33.1 (1.6)	33.0 (1.9)	0.611
HC, mean (SD), mm	176.9 (6.3)	177.0 (6.7)	177.1 (6.2)	176.5 (6.1)	0.485
Third trimester					
GA, mean (SD), weeks	33.3 (1.3)	33.3 (1.3)	33.2 (1.3)	33.4 (1.3)	0.269
EFW, mean (SD), g	2190.0 (167.5)	2215.2 (178.1)	2180.6 (168.1)	2173.0 (151.5)	<b>0.015</b>
FL, mean (SD), mm	64.0 (2.3)	64.2 (2.1)	64.1 (2.3)	63.7 (2.4)	0.065
HC, mean (SD), mm	303.1 (8.6)	303.9 (9.3)	302.9 (8.5)	302.2 (8.0)	0.114
<b>Birth parameters*</b>					
GA, mean (SD), weeks	39.5 (1.5)	39.6 (1.5)	39.6 (1.5)	39.5 (1.5)	0.580
Female sex, no. (%)	362 (50.8)	131 (55.5)	123 (47.3)	108 (49.8)	0.178
Birthweight, mean (SD), g	3297.0 (410.8)	3312.7 (421.7)	3294.9 (401.4)	3282.2 (410.7)	0.747
Length, mean (SD), cm	50.0 (1.9)	49.9 (2.0)	50.2 (2.1)	50.0 (1.6)	0.514
HC, mean (SD), cm	35.0 (1.3)	34.9 (1.2)	35.1 (1.5)	34.9 (1.3)	0.404

238 Values are expressed in means  $\pm$  SD or number (%). Abbreviations: BMI, body mass index;

239 GWG, gestational weight gain; PA, physical activity; SES, socioeconomic status; METs,

240 metabolic equivalents; rMedDiet, Mediterranean diet; Hb, hemoglobin; SF, serum ferritin; CRP,

241 C-reactive protein; GA, gestational age; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; CL,

242 crown–rump length; BD, biparietal diameter; EFW, estimated fetal weight; FL, femur length;

243 HC, head circumference. \*All fetal growth parameter values were adjusted for gestational age

244 (weeks) at the time of ultrasound measurement or for gestational age (weeks) at birth by the

245 residual method. The significance of numbers in bold is p-value  $<0.05$ . \*\*p-value for

246 differences across SF level categories as derived from ANOVA or Chi-square test, as

247 appropriate.

248

249 **Table 2** and **3** describes the relationship of SF levels (modeled as continuous, tertiles and

250 trajectories exposures) during gestation with fetal growth in T2 and T3, and anthropometric

251 parameters at birth. After controlling for possible confounders, significant inverse associations

252 were observed between high SF levels in both T1 and T3 and EFW, femur length and HC at T3,

253 and a high SF trajectory, as opposed to a medium SF trajectory, was associated with lower fetal

254 femur length (**Table 2**). While low tertile SF in T1 and T3 was associated with higher T3 EFW.

255 For the birth outcomes, the T3 SF levels were linked to lower birth weight and HC at birth.

256 Similarly, the high tertile of SF and a high SF trajectory were negatively associated with HC

257 and lower birth weight, respectively (**Table 3**).

258

259 **Table 2.** Associations of maternal SF levels and their trajectories during pregnancy with fetal  
 260 growth parameters.

	Fetal growth outcomes during pregnancy					
	Estimated fetal weight (g)		Femur length (mm)		Head C. (mm)	
	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i>	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i>	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i>
	<b>Second trimester</b>					
<b>SF levels (<math>\mu\text{g/L}</math>) in the first trimester</b>						
Ln-SF-continuous (per 1-SD increase)						
Crude model	0.21 (-2.47, 2.89)	0.879	0.02 (-0.12, 0.16)	0.778	-0.35 (-0.85, 0.15)	0.170
Adjusted model*	0.15 (-2.58, 2.89)	0.913	0.01 (-0.13, 0.15)	0.8841	-0.41 (-0.91, 0.10)	0.118
SF-tertiles (adjusted model*)						
Low (T1, <26 $\mu\text{g/L}$ )	2.00 (-4.54, 8.56)	0.548	-0.18 (-0.52, 0.16)	0.307	0.21 (-1.03, 1.45)	0.741
Medium (T2, 26-42.4 $\mu\text{g/L}$ )	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High (T3, $\geq 42.5$ $\mu\text{g/L}$ )	-1.35 (-7.99, 5.29)	0.690	-0.08 (-0.42, 0.27)	0.660	-0.73 (-1.99, 0.53)	0.257
	<b>Third trimester</b>					
<b>SF levels (<math>\mu\text{g/L}</math>) in the first trimester</b>						
Ln-SF-continuous (per 1-SD increase)						
Crude model	<b>-20.29 (-32.81, -7.77)</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.18 (-0.36, -0.02)</b>	<b>0.033</b>	<b>-0.94 (-1.59, -0.28)</b>	<b>0.005</b>
Adjusted model*	<b>-20.33 (-33.06, -7.59)</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.20 (-0.37, -0.02)</b>	<b>0.028</b>	<b>-1.05 (-1.71, -0.39)</b>	<b>0.002</b>
SF-tertiles (adjusted model*)						
Low (T1, <26 $\mu\text{g/L}$ )	<b>34.80 (4.64, 64.96)</b>	<b>0.024</b>	0.10 (-0.32, 0.52)	0.651	1.34 (-0.25, 2.94)	0.098
Medium (T2, 26-42.4 $\mu\text{g/L}$ )	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High (T3, $\geq 42.5$ $\mu\text{g/L}$ )	-6.76 (-37.57, 24.05)	0.667	-0.41 (-0.84, 0.02)	0.065	-0.67 (-2.29, 0.94)	0.412
<b>SF levels (<math>\mu\text{g/L}</math>) in the third trimester</b>						
Ln-SF-continuous (per 1-SD increase)						
Crude model	<b>-21.71 (-36.60, -6.81)</b>	<b>0.004</b>	<b>-0.26 (-0.46, -0.06)</b>	<b>0.010</b>	<b>-1.01 (-1.74, -0.28)</b>	<b>0.007</b>
Adjusted model*	<b>-22.95 (-39.18, -6.72)</b>	<b>0.006</b>	<b>-0.32 (-0.53, -0.11)</b>	<b>0.003</b>	<b>-1.36 (-2.15, -0.57)</b>	<b>0.001</b>
SF-tertiles (adjusted model*)						
Low (T1, <11 $\mu\text{g/L}$ )	<b>38.42 (1.71, 75.13)</b>	<b>0.040</b>	0.14 (-0.34, 0.63)	0.519	0.89 (-0.92, 2.71)	0.331
Medium (T2, 11-17.1 $\mu\text{g/L}$ )	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High (T3, $\geq 17.2$ $\mu\text{g/L}$ )	-12.81 (-49.32, 23.69)	0.491	<b>-0.64 (-1.11, -0.16)</b>	<b>0.008</b>	-1.47 (-3.27, 0.32)	0.107
<b>Trajectories of SF tertiles from first to third trimester</b>						
Low SF trajectory	22.79 (-13.21, 58.79)	0.214	0.27 (-0.19, 0.74)	0.254	1.66 (-0.11, 3.44)	0.066
Medium SF trajectory (adjusted model*)	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High SF trajectory	-32.31 (-69.49, 4.87)	0.088	<b>-0.68 (-1.17, -0.20)</b>	<b>0.005</b>	-0.70 (-2.53, 1.12)	0.449

261 Values are regression  $\beta$  coefficient ( $\beta$ ) and 95% confidence intervals (CIs). All fetal growth parameter  
 262 values were adjusted for gestational age (weeks) at the time of ultrasound measurement or for gestational  
 263 age (weeks) at birth by the residual method. \*Model adjusted for iron supplementation group (stratum  
 264 1/40 mg/d (ref.), stratum 1/80 mg/d, stratum 2/20 mg/d, stratum 2/40 mg/d), sex of baby, maternal age  
 265 (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obesity), family SES  
 266 (low (ref.), medium, high), smoking (no (ref.), yes), Hb in 1st trimester (g/L, only for SF 1st trimester and  
 267 trajectories analyses), Hb in 3rd trimester (g/L, only for SF 3rd trimester and trajectories analyses), CRP  
 268  $\geq 1$  (80th percentile) in 1st trimester (no (ref.), yes), carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes), and

269 gestational weight gain (kg, only for fetal growth parameter 3rd trimester analyses). Abbreviations: SF,  
270 serum ferritin; Ref, reference; Head C, head circumference. The SF trajectories were calculated from the  
271 first to the third trimester, based on SF tertiles at both evaluations. The low SF trajectory included two  
272 scenarios: low-low and medium-low tertiles. The high SF trajectory included two scenarios: high-high  
273 and medium-high tertiles. The medium SF trajectory was used as the reference category and included all  
274 other scenarios: medium-medium, low-medium, high-medium, low-high and high-low tertiles. The  
275 significance of numbers in bold is p-value <0.05.

276 **Tables 4 and 5** describe the multivariable-adjusted associations of SF levels during gestation  
277 (modeled as continuous, tertiles and trajectories exposures) and the risk of low fetal growth and  
278 small size at birth. The SF levels in both T1 (OR: 1.60 (95% CI: 1.18, 2.17, p=0.003) and T3  
279 (OR: 2.00 (1.35, 2.93), p<0.001) were associated with a higher risk of low fetal growth in terms  
280 of femur length in T3, with high FS trajectory doubling the risk (OR: 4.45 (1.92, 10.28),  
281 p<0.001). Furthermore, SF levels in T3 posed a greater risk of low fetal growth in terms of  
282 EFW in T3 (OR: 1.60 (1.16, 2.19), p=0.004). While low SF tertile in T1 was associated with  
283 lower fetal growth for HC (OR: 0.51 (0.26, 0.99), p=0.047) in T3 (**Table 4**). No associations  
284 were observed between maternal SF levels in T1 and fetal biometrics in T2 (**Table 2, 3 and 4**).

285 **Table 5** shows that the risk of having a low birth weight (<2.500g) was consistent with high SF  
286 levels at both T1 and T3, and was tripled in the high FS trajectory (OR: 13.96 (2.31, 84.18),  
287 p=0.004).

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297 **Table 3.** Associations of maternal SF levels and their trajectories during pregnancy with  
298 anthropometric parameters at birth.

	Birthweight (g)		Birth outcomes		Head C. (cm)	
	$\beta$ (95% CI)	<i>p</i>	Length (cm)		$\beta$ (95% CI)	<i>p</i>
			$\beta$ (95% CI)	<i>p</i>		
<b>SF levels (<math>\mu\text{g/L}</math>) in the first trimester</b>						
Ln-SF-continuous (per 1-SD increase)						
Crude model	-20.95 (-53.01, 11.11)	0.200	-0.04 (-0.20, 0.13)	0.671	-0.06 (-0.18, 0.06)	0.312
Adjusted model*	-20.38 (-51.88, 11.10)	0.204	-0.02 (-0.19, 0.14)	0.784	-0.07 (-0.19, 0.05)	0.275
SF-tertiles (adjusted model*)						
Low (T1, <26 $\mu\text{g/L}$ )	27.39 (-47.65, 102.43)	0.474	-0.21 (-0.60, 0.19)	0.302	-0.10 (-0.40, 0.21)	0.530
Medium (T2, 26-42.4 $\mu\text{g/L}$ )	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High (T3, $\geq 42.5$ $\mu\text{g/L}$ )	-1.81 (-78.37, 74.76)	0.963	-0.19 (-0.59, 0.21)	0.345	-0.21 (-0.52, 0.10)	0.183
<b>SF levels (<math>\mu\text{g/L}</math>) in the third trimester</b>						
Ln-SF-continuous (per 1-SD increase)						
Crude model	<b>-57.20 (-91.70, -22.70)</b>	<b>0.001</b>	-0.02 (-0.19, 0.15)	0.810	<b>-0.18 (-0.30, -0.05)</b>	<b>0.007</b>
Adjusted model*	<b>-49.28 (-85.62, -12.94)</b>	<b>0.008</b>	0.00 (-0.18, 0.19)	0.992	<b>-0.13 (-0.27, 0.00)</b>	<b>0.050</b>
SF-tertiles (adjusted model*)						
Low (T1, <11 $\mu\text{g/L}$ )	19.86 (-63.21, 102.95)	0.639	-0.07 (-0.49, 0.35)	0.748	-0.08 (-0.41, 0.24)	0.612
Medium (T2, 11-17.1 $\mu\text{g/L}$ )	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High (T3, $\geq 17.2$ $\mu\text{g/L}$ )	-72.93 (-155.19, 9.31)	0.082	-0.13 (-0.55, 0.28)	0.531	<b>-0.42 (-0.73, -0.12)</b>	<b>0.007</b>
<b>Trajectories of SF tertiles from first to third trimester</b>						
Low SF trajectory	-25.27 (-106.29, 55.74)	0.540	-0.14 (-0.55, 0.27)	0.497	0.13 (-0.18, 0.45)	0.409
Medium SF trajectory (adjusted model*)	0 Ref.		0 Ref.		0 Ref.	
High SF trajectory	<b>-107.96 (-191.37, -24.55)</b>	<b>0.011</b>	-0.20 (-0.62, 0.22)	0.345	-0.21 (-0.52, 0.10)	0.175

299 Values are regression  $\beta$  coefficient ( $\beta$ ) and 95% confidence intervals (CIs). All anthropometric parameter  
300 values were adjusted for gestational age (weeks) at birth using residual method. \*Model adjusted for iron  
301 supplementation group (stratum 1/40 mg/d (ref.), stratum 1/80 mg/d, stratum 2/20 mg/d, stratum 2/40  
302 mg/d), sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.),  
303 overweight, obesity), family SES (low (ref.), medium, high), smoking (no (ref.), yes), Hb in 1st trimester  
304 (g/L, only for SF 1st trimester and trajectories analyses), Hb in 3rd trimester (g/L, only for SF 3rd  
305 trimester and trajectories analyses), CRP  $\geq 1$  (80th percentile) in 1st trimester (no (ref.), yes), carrier of  
306 HFE gene mutation (no (ref.), yes), and gestational weight gain (kg). Abbreviations: SF, serum ferritin;  
307 Ref, reference; Head C, head circumference. The SF trajectories were calculated from the first to the third  
308 trimester, based on SF tertiles at both evaluations. The low SF trajectory included two scenarios: low-low  
309 and medium-low tertiles. The high SF trajectory included two scenarios: high-high and medium-high  
310 tertiles. The medium SF trajectory was used as the reference category and included all other scenarios:  
311 medium-medium, low-medium, high-medium, low-high and high-low trajectory tertiles. The significance  
312 of numbers in bold is p-value <0.05.



trajectories analyses), Hb in 3rd trimester (g/L, only for SF 3rd trimester and trajectories analyses), CRP  $\geq 1$  (80th percentile) in 1st trimester (no (ref.), yes), carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes), and gestational weight gain (kg, only for fetal growth parameter analyses in the third trimester). Abbreviations: SF, serum ferritin; Ref, reference; Head C, head circumference. The SF trajectories were calculated from the first to the third trimester, based on SF tertiles at both evaluations. The low SF trajectory included two scenarios: low-low and medium-low tertiles. The high SF trajectory included two scenarios: high-high and medium-high tertiles. The medium SF trajectory was used as the reference category and included all other scenarios: medium-medium, low-medium, high-medium, low-high and high-low trajectory tertiles. The significance of numbers in bold is p-value  $<0.05$

**Table 5.** Associations of maternal SF levels and trajectories with the risk of low growth vs normal-high fetal growth at birth.

	Birth outcomes					
	Low birth weight (<2500 g)			Low birth length (<10th percentile)		
	Total/No. (%)	OR (95% CI)	p	Total/No. (%)	OR (95% CI)	p
<b>SF levels (µg/L) in the first trimester</b>						
SF-continuous (per 1-SD increase)	648/27 (4.2)	<b>1.83 (1.11, 3.00)</b>	<b>0.016</b>	521/59 (11.3)	0.90 (0.67, 1.19)	0.455
SF-tertiles						
Low (T1, <26 µg/L)	218/5 (2.3)	0.49 (0.13, 1.84)	0.291	173/24 (13.9)	1.48 (0.77, 2.85)	0.237
Medium (T2, 26-42.4 µg/L)	231/9 (3.9)	1 Ref.		186/20 (10.8)	1 Ref.	
High (T3, ≥42.5 µg/L)	199/13 (6.5)	2.00 (0.71, 5.62)	0.187	162/15 (9.3)	0.82 (0.40, 1.71)	0.612
<b>SF levels (µg/L) in the third trimester</b>						
SF-continuous (per 1-SD increase)	520/17 (3.3)	<b>3.90 (1.86, 8.19)</b>	<b>&lt;0.001</b>	476/55 (11.6)	0.99 (0.73, 1.36)	0.981
SF-tertiles						
Low (T1, <11 µg/L)	174/4 (2.4)	1.12 (0.20, 6.42)	0.897	161/19 (11.8)	1.07 (0.52, 2.21)	0.851
Medium (T2, 11-.17.1 µg/L)	178/4 (2.3)	1 Ref.		158/18 (11.4)	1 Ref.	
High (T3, ≥17.2 µg/L)	168/9 (5.4)	<b>4.87 (1.05, 22.56)</b>	<b>0.043</b>	157/18 (11.5)	0.98 (0.48, 2.00)	0.958
<b>Trajectories of SF tertiles from first to third trimester</b>						
Low SF trajectory	146/4 (2.7)	2.96 (0.48, 18.24)	0.243	135/19 (14.1)	1.70 (0.84, 3.44)	0.135
Medium SF trajectory*	245/4 (1.6)	1 Ref.		222/21 (9.5)	1 Ref.	
High SF trajectory	129/9 (7.0)	<b>13.96 (2.31, 84.18)</b>	<b>0.004</b>	119/15 (12.6)	1.37 (0.66, 2.83)	0.398

Results are from logistic regression analyses, which were run separately for each outcome. Values are odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). \*Model adjusted for iron supplementation group (stratum 1/40 mg/d (ref.), stratum 1/80 mg/d, stratum 2/20 mg/d, stratum 2/40 mg/d), sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obesity), family SES (low (ref.), medium, high), smoking (no (ref.), yes), Hb in 1st trimester (g/L, only for SF

1st trimester and trajectory analyses), Hb in 3rd trimester and trajectory analyses), CRP  $\geq 1$  (80th percentile) in 1st trimester (no (ref.), yes), carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes), gestational weight gain (kg), and gestational age at birth (weeks, only for low birth weight analyses). Abbreviations: SF, serum ferritin; Ref, reference; Head C, head circumference. The SF trajectories were calculated from the first to the third trimester, based on SF tertiles at both evaluations. The low SF trajectory included two scenarios: low-low and medium-low tertiles. The high SF trajectory included two scenarios: high-high and medium-high tertiles. The medium SF trajectory was used as the reference category and included all other scenarios: medium-medium, low-medium, high-medium, low-high and high-low trajectory tertiles. The significance of numbers in bold is p-value  $< 0.05$

## 343 **DISCUSION**

344 Our findings have observed that high SF-based iron levels at the beginning and end of gestation,  
345 as well as a persistently high iron status during pregnancy, increase the risk of reduced fetal  
346 growth—measured by ultrasound in the third trimester—and LBW in healthy pregnant women  
347 from a developed country. Since the effect of iron deficiency anemia on fetal growth had  
348 already been widely studied [10], this study focused on assessing the effect of SF levels without  
349 anemia. In this situation, low SF levels without anemia do not seem to negatively affect fetal  
350 growth. Furthermore, the limited knowledge of the impact of iron status at different times of  
351 fetal growth has been expanded, which will be very useful to identify critical periods of  
352 exposure, essential for preventive purposes. It is worth noting that the main contribution of this  
353 study is the evaluation of fetal growth through fetal biometry in each trimester of gestation until  
354 the newborn.

355 It is important to note that the SF values of our pregnant women (37.5  $\mu\text{g/L}$  and 14.6  $\mu\text{g/L}$  in T1  
356 and T3, respectively) were similar to those previously reported among pregnant women  
357 supplemented with internationally accepted doses, where levels fluctuate between 15.5 and 30  
358  $\mu\text{g/L}$ , depending on the pregnancy [4]. The decrease observed from early to late gestation, as  
359 expected, is mainly due to increased fetal needs and the physiological hemodilution of pregnant  
360 women [38]. Similarly, the fetal biometrics and anthropometric measurements at birth in our  
361 study agree with the growth observed in others from the same context [31,39].

362 To our knowledge, the only study evaluating fetal growth using ultrasound is by Chen et al. [23]  
363 involving 914 Chinese mother-child pairs. However, it assessed only femur length shortly  
364 before delivery. They found that excessively high iron levels (>90th (equivalent to >343  $\mu\text{g/L}$ )  
365 vs. 10th-90th percentile) at 10 weeks gestation were associated with a shorter femur length at 38  
366 weeks pregnancy, a result consistent with ours. Interestingly, we observed that high SF levels,  
367 both early and late in pregnancy, negatively influenced all fetal growth parameters analyzed at  
368 T3 (EFW, femur length and HC). We confirmed this influence when SF was modeled as either  
369 continuous, tertile, or trajectory exposure, indicating the importance of monitoring maternal SF

370 from early pregnancy as a possible indicator of fetal growth restriction. Chen et al. [23] also  
371 found that low maternal SF concentrations (<10th (equivalent to <15.5 µg/L) vs. 10th-90th  
372 percentile) were associated with a higher risk of LBW. However, pregnant women in our study  
373 in the lowest tertile of SF without anemia (<26 µg/L) at T1 and <11 µg/L at T3), compared with  
374 the middle SF tertile, did not show reduced fetal growth. They had better EFW at T1 and T3 and  
375 a reduced risk of low fetal HC (<10th percentile) at T3. Unlike the study by Chen et al. [23], we  
376 excluded pregnant women with anemia at any time during pregnancy, which is possibly the  
377 reason for these discrepant findings and explains, perhaps in part, why fetal growth was not  
378 negatively affected by low maternal SF levels in the absence of anemia. Thus, it would be the  
379 presence of anemia that would affect fetal growth, as observed in previous studies, while low  
380 iron levels without anemia could be sufficient to prevent reduced fetal growth in a population of  
381 well-nourished pregnant women without anemia in a developed country.

382 In the newborn, an association between elevated maternal SF concentrations and reduced fetal  
383 growth measured by anthropometric indicators at birth (e.g., birth weight, length, LBW or SGA)  
384 has been supported by several other studies. A prospective observational study in a group of 488  
385 Chinese women without anemia (i.e., Hb  $\geq$ 10 g/l at any time during pregnancy) [20] showed  
386 significant progressive decrease in the newborn size—as indicated by lower birth weight,  
387 crown–heel length, and placental weight—from the lowest quartile (SF  $\leq$  18 µg/L) to the highest  
388 quartile (SF  $\geq$  44 µg/L) of SF at 28-30 weeks gestation. Similarly, a prospective cohort study  
389 conducted in Vietnam, Hanieh et al. [22] found that maternal SF levels at 32 weeks gestation  
390 were inversely associated with birth weight. This association was also confirmed when SF data  
391 were analyzed in quartiles, with a lower birth weight observed for the SF highest quartile (SF  
392 43-273 µg/L). Another retrospective cohort study conducted in China by Tao et al. [8] with the  
393 participation of 3,566 pregnant women found that maternal SF levels, as measured at any time  
394 during pregnancy, were linearly associated with the risk of LBW and SGA. In our study,  
395 pregnant women with the T1 highest SF concentrations (tertile 3) had a higher risk of having a  
396 LBW baby, and also for T3 SF even though the values were not so high (T3 SF  $\geq$ 17.2 µg/L).

397 Information about the effect of iron levels across different trimesters of gestation is scarce and  
398 rather varied. In a group of 580 low-income black women in the USA, Goldenberg et al. [40]  
399 observed that those with high SF levels at 19-, 26- and 36-weeks gestation (SF means, 95.8  
400  $\mu\text{g/L}$ , 55.4,  $\mu\text{g/L}$  and 41.4  $\mu\text{g/L}$ , respectively) had babies with lower birth weight compared to a  
401 reference group with low SF levels. Similarly, another study by Rahman et al. [27] who  
402 evaluated 573 pregnant women of the MINIMat project in Bangladesh found that, around week  
403 30, pregnant women with high SF levels (median 29  $\mu\text{g/L}$ ) had babies that weighed on average  
404 of 93 g less than those whose mothers had low SF levels (median 8  $\mu\text{g/L}$ ). However, the authors  
405 failed to find an association between high SF levels (median 64  $\mu\text{g/L}$  vs. 17  $\mu\text{g/L}$ ) at 14 weeks  
406 gestation and LBW, unlike our findings, where we observed that per each 1-SD increase in T1  
407 maternal SF levels, the odds of LBW were increased by 83%. In this regard, a recent review [7]  
408 provided some evidence that the detrimental effect on fetal growth was strongest in early  
409 pregnancy for low iron and consistent across all trimesters for high iron, supporting our data.  
410 Regarding to newborn length, in a prospective study of 797 rural women in India conducted by  
411 Rao et al. [24], only FS levels at 28 weeks gestation, but not at 18 weeks gestation was inversely  
412 related to birth length. Although we found no association between SF levels and newborn  
413 length, elevated SF levels at T1 and T3 were associated with shorter fetal femur length, and  
414 with a consistently increased risk of reduced fetal femur length (<10th percentile) at T3.  
415 A novel aspect of our study is the analysis of SF trajectories throughout pregnancy. We found  
416 that maintaining elevated SF levels during pregnancy increases the risk of fetal growth  
417 abnormalities. Interestingly, being in the T3 highest SF tertile increases the risk of shorter femur  
418 length by 2.81 times, while a persistently high iron status doubles the risk, reaching 4.45 times.  
419 Similarly, in newborns, the highest T3 SF levels were associated with a 4.87-fold increase in the  
420 odds of LBW (<2.500g), and this risk was markedly tripled, reaching 13.96 times, for a high SF  
421 trajectory during pregnancy.  
422 Overall, we found that low maternal iron levels without anemia on fetal growth are mild and not  
423 harmful, whereas the detrimental effect of moderately high iron levels during pregnancy is

424 consistent with reduced fetal growth from the second trimester to birth. Despite not having  
425 normal values for SF in the high range during pregnancy, our results are consistent with many  
426 of the previous studies that have analyzed this topic. Therefore, as long as the upper limit values  
427 of SF are not known the need to determine SF, together with Hb, in the follow-up of pregnancy  
428 should be considered, in order to prevent the state of anemia and to reconsider iron  
429 supplementation during pregnancy when SF levels are moderately high in the pregnant woman.

430 One main strength of this study is its prospective design, which enables a more accurate  
431 assessment of the evolution of SF levels throughout pregnancy and its impact on the fetal  
432 growth until birth. This data provides additional power beyond what we could muster using  
433 birth measurements alone. Including multiple SF measurements during pregnancy also provides  
434 a solid basis for establishing temporal and potential causal relationships between iron levels and  
435 pregnancy outcomes. Moreover, the size of the study sample, comprising data from 713 mother-  
436 child pairs, increases the statistical power and improves generalizability of the findings to the  
437 general population. This is especially relevant in perinatal outcome studies, where large samples  
438 are needed to detect effects that may be subtle but are clinically relevant. The availability of  
439 multiple maternal factors as confounding variables for use in multivariate analyses strengthens  
440 the validity of the reported associations, thereby allowing a more detailed and specific analysis  
441 of the effects of SF on perinatal outcomes. This study is not without limitations. One of these is  
442 the focus on a specific cohort. Also, differences in genetics, lifestyle and environmental factors  
443 between populations may influence iron metabolism and pregnancy outcomes which may limit  
444 applicability of the results to other populations.

#### 445 **Conclusion**

446 This study shows that in healthy pregnant women without anemia, elevated maternal SF levels  
447 at the beginning and end of gestation are associated with a reduction in all fetal growth  
448 parameters assessed in T3 (i.e., EFW, femur length, and HC), as well as with an increased risk  
449 of LBW. Additionally, a persistently high SF status during pregnancy appears to further  
450 aggravate the risks of low fetal femur length and LBW. Whereas fetal growth did not appear to

451 be adversely influenced by low SF levels in absence of anemia. These findings highlighted the  
452 importance of monitoring maternal iron status during pregnancy to allow for more personalized  
453 iron supplementation.

454

#### 455 **Abbreviations**

456 BMI: Body Mass Index

457 CI: Confidence Interval

458 EFW: Estimated Fetal Weight

459 Hb: Hemoglobin

460 HC: Head Circumference

461 ID: Iron Deficiency

462 IDA: Iron Deficiency Anemia

463 LBW: Low Birth Weight

464 MET: Metabolic Equivalent

465 PA: Physical Activity

466 RCIU: Restriction of Intrauterine Growth

467 rMedDiet: Relative Mediterranean Diet

468 SF: Serum Ferritin

469 SGA: Small for Gestational Age

470 T1: First Trimester

471 T2: Second Trimester

472 T3: Third Trimester

473 **Acknowledgments:** We thank to the Jordi Gol Research Institute in Primary Care [Institut  
474 d'Investigació en Atenció Primària; IDIAP] for their guidance regarding ethical matters. We  
475 thank to the entities and participants in the ECLIPSES study: Research Group in Nutrition and  
476 Mental Health (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili (URV), Reus, Spain (Victoria Arija,  
477 Josefa Canals, Lucía Iglesias-Vázquez, Cristina Bedmar, Carmen Hernández-Martínez, Cristina

478 Jardí, Núria Voltas); Sexual and Reproductive Health Care Services (ASSIR) of Tarragona,  
479 Spain (Francesc Fargas, Francisca Ruiz, Gemma March, Susana Abajo); the team of midwives  
480 recruited for the study (Irene Aguilar, Sònia Aguilés, Rosa Alzúria, Judit Bertrán, Carmen  
481 Burgos, Elisabet Bru, Montserrat Carreras, Beatriz Fernández, Carme Fonollosa, María Leiva,  
482 Demetria Patricio, Teresa Pinto, María Ramírez, Eusebia Romano, Inés Sombreo); the Central  
483 Unit-Barcelona (Josep Basora) of the Institut d'Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Institut  
484 Català de la Salut; and the Laboratory of Institut Català de la Salut, University Hospital of  
485 Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain (Núria Serrat).

486 **Author contributions:** VA designed, conducted the research and performed data curation. SD-  
487 T and VA wrote the article. SD-T, CJ and SA contributed to the collection and management of  
488 data. AD analyzed the data. All authors revised the manuscript for important intellectual content  
489 and read and approved the final version. The corresponding author attests that all listed authors  
490 meet authorship criteria and that no one who meets the criteria has been omitted. VA is the  
491 guarantor of this work, as such, she has had full access to all study data and takes responsibility  
492 for their integrity and for the accuracy of the data analysis. The data described in the  
493 manuscript, the codebook, and the analytical code will be available upon request.

494 **Funding:** The ECLIPSES trial was supported financially by grants (PI12/02777, PI17/01754)  
495 from the Health Research Fund of the Ministry of Health and Consumption (Madrid, Spain)  
496 [Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y  
497 Consumo] and by the European Union (ERDF/ESF, “A way to make Europe?”/“Investing in  
498 your future”). These funding bodies played no part in designing the study, collecting and  
499 interpreting the data, or deciding to publish. A.D. is a Serra Hunter Fellow, Spain.

500 **Data availability:** The datasets generated and/or analyzed during the current study are not  
501 publicly available due to subject confidentiality but are available from the corresponding author  
502 on reasonable request.

503

504

505 **Declarations**

506 **Ethics approval and consent to participate:** The study was approved by the Ethical Committee  
507 of Pere Virgili Institute for Health Research and complied with the tenets of the Helsinki  
508 declaration. All participants signed an informed consent form.

509 **Competing interests:** The authors declare no competing interests.

510 **Consent for publication:** Not applicable.

511

512 **References**

513 1. The global prevalence of anaemia in 2011 WHO Library Cataloguing-in-Publication  
514 Data. 2015. Available from: [www.who.int](http://www.who.int). Cited 2024 Feb 15.

515 2. Soppi ET. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. Clin Case Rep.  
516 2018;6(6):1082–6.

517 3. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V., Torti FM. Ferritin for the clinician.  
518 Blood Rev. 2009;23(3):95–104.

519 4. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and  
520 women of reproductive age in Europe. Am J Clin Nutr. 2017;106 Suppl 6:1655S-1662S.

521 5. Aranda N, Viteri FE, Fernández-Ballart J, Murphy M, Arija V. Frequency of the  
522 hemochromatosis gene (HFE) 282C-->Y, 63H-->D, and 65S-->C mutations in a general  
523 Mediterranean population from Tarragona, Spain. Ann Hematol. 2007;86(1):17–21.

524 6. The Global Library of Women’s Medicine | GLOWM. Available from:  
525 <https://www.glowm.com/>. Cited 2024 Feb 15.

526 7. Dewey Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal  
527 hemoglobin, iron status, or iron supplementation. Am J Clin Nutr. 2017;106 Suppl  
528 6:1694S.

529 8. Tao Y, Kang J, Liu J, Duan J, Wang F, Shi Y, et al. Association of low birthweight and  
530 small for gestational age with maternal ferritin levels: A retrospective cohort study in  
531 China. Front Nutr. 2022;9:1002702.

- 532 9. Hou J, Cliver SP, Tamura T, Johnston KE, Goldenberg R. Maternal serum ferritin and  
533 fetal growth. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(3):447–52.
- 534 10. Rodriguez-Bernal C, Rebagliato, Ballester. Maternal nutrition and fetal growth: the role  
535 of iron status and intake during pregnancy. *Nutr Diet Suppl*. 2012;25-37.
- 536 11. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of  
537 Mammalian Iron Metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24–38.
- 538 12. Drakesmith H, Prentice AM. Hcpidin and the iron-infection axis. *Science*.  
539 2012;338(6108):768–72.
- 540 13. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled  
541 trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant  
542 women with haemoglobin  $\geq$  13.2 g/dl. *BJOG*. 2007;114(6):684–8.
- 543 14. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the  
544 aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases.  
545 *BMC Med Genomics*. 2009;2:2.
- 546 15. Menon R. Oxidative Stress Damage as a Detrimental Factor in Preterm Birth Pathology.  
547 *Front Immunol*. 2014;5:567.
- 548 16. Sultana Z, Qiao Y, Maiti K, Smith R. Involvement of oxidative stress in placental  
549 dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders.  
550 *Reproduction*.2023;166(2):R25–38.
- 551 17. de Mendonça de Mendonça ELSS, de Lima Macêna M, Bueno NB, de Oliveira ACM,  
552 Mello CS. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-  
553 communicable diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis. *Early Hum*  
554 *Dev*.2020;149:105154.
- 555 18. Ausbeck EB, Allman PH, Szychowski JM, Subramaniam A, Katheria A. Neonatal  
556 Outcomes at Extreme Prematurity by Gestational Age Versus Birth Weight in a  
557 Contemporary Cohort. *Am J Perinatol*.2021;38(9):880–8.

- 558 19. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal  
559 iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis.  
560 *BMJ*. 2013;346(7916):f3443.
- 561 20. Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-  
562 anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum*  
563 *Reprod*. 2000;15(8):1843–8.
- 564 21. Akkurt Akkurt MO, Akkurt I, Altay M, Coskun B, Erkaya S, Sezik M. Maternal serum  
565 ferritin as a clinical tool at 34-36 weeks' gestation for distinguishing subgroups of fetal  
566 growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(4):452–6.
- 567 22. Hanieh S, Ha TT, De Livera AM, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, et al. Antenatal  
568 and early infant predictors of postnatal growth in rural Vietnam: A prospective cohort  
569 study. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):165–73.
- 570 23. Chen GD, Li PS, Zhou ZX, Wang HY, Gou XY, Ye SX, et al. Associations of maternal  
571 serum concentration of iron-related indicators with birth outcomes in Chinese: a pilot  
572 prospective cohort study. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):1–10.
- 573 24. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CHD, Margetts BM, Jackson AA, et al. Intake of  
574 micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their  
575 babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *J Nutr*. 2001;131(4):1217–24.
- 576 25. Scholl TO. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm  
577 delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstetrics and gynecology*.  
578 1998;92(2):161–6.
- 579 26. Alwan N, Hamamy H. Maternal Iron Status in Pregnancy and Long-Term Health  
580 Outcomes in the Offspring. *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):111–23.
- 581 27. Rahman SM, Siraj MS, Islam MR, Rahman A, Ekström EC. Association between  
582 maternal plasma ferritin level and infants' size at birth: a prospective cohort study in  
583 rural Bangladesh. *Glob Health Action*. 2021;14(1):1870421.

- 584 28. Arija V, Fargas F, March G, Abajo S, Basora J, Canals J, et al. Adapting iron dose  
585 supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health:  
586 Protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;  
587 18;14(1):33.
- 588 29. Altman DG, Chitty LS. New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound in*  
589 *Obstetrics and Gynecology*. 1997;10(3):174–91.
- 590 30. Zhang J, Meriandi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal  
591 growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):522–8.
- 592 31. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International  
593 standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and  
594 sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*.  
595 2014;384(9946):857–68.
- 596 32. De Catalunya G. *Classificació catalana d'ocupacions 2011 (CCO-2011)*. Adaptació de  
597 la CNO-2011. Available from: <http://idescat.cat/p/cco2011>. Cited 2023 Apr 2.
- 598 33. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K -O. The Fagerström Test for  
599 Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J*  
600 *Addict*. 1991;86(9):1119–27.
- 601 34. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the international physical  
602 activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *International Journal*  
603 *of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2011;8:115.
- 604 35. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto:  
605 reproducibilidad y validez.]. Available from:  
606 [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112008000300011](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000300011).  
607 Cited 2024 Jun 9.
- 608 36. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean  
609 diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599–608.

- 610 37. World Health Organization (WHO). Global Database on Body Mass Index. 2006  
611 Available from:[https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-  
612 details/GHO/body-mass-index](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-<br/>612 details/GHO/body-mass-index). Cited 2024 Sep 15.
- 613 38. Sangkhae V, Fisher AL, Ganz T, Nemeth E. Iron Homeostasis During Pregnancy:  
614 Maternal, Placental, and Fetal Regulatory Mechanisms. *Annu Rev Nutr.* 2023;43:279–  
615 300.
- 616 39. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, et al.  
617 International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The  
618 Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet.*  
619 2014;384(9946):869–79.
- 620 40. Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma  
621 ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1356–9.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# RESUMEN DE RESULTADOS

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## RESUMEN DE RESULTADOS

El **primer artículo** se centra en la adherencia a la dieta mediterránea (DietMed) durante el embarazo y su impacto en el riesgo de tener un lactante PEG. Los resultados indican que las mujeres embarazadas con una alta adherencia a la DietMed tienen un riesgo significativamente menor de tener un hijo PEG (percentil 10 <) en términos de peso y perímetro cefálico, y una disminución no significativa en el riesgo de PEG en términos de longitud. Estos efectos protectores se observan en gestantes con peso normal y sobrepeso, así como en diferentes niveles socioeconómicos, educativos, grupos de edad, hábito tabáquico y con diferente tipo de planificación del embarazo.

El **segundo artículo**, ensayo clínico que examina el efecto de varias dosis de suplementación prenatal con hierro adaptadas a los niveles iniciales de Hb en mujeres sin anemia sobre los parámetros de crecimiento fetal, durante todo el embarazo hasta el parto. Los resultados indican que en gestantes con niveles de hemoglobina inicial normal (110-130 mg/L), una dosis prenatal diaria de 80 mg de hierro, en comparación con 40 mg, aumenta el riesgo de tener un hijo tanto pequeño (percentil <10) como grande (percentil >percentil 90) para la edad gestacional ya en el tercer trimestre, confirmándose tal efecto al nacer. Además, la suplementación con 80 mg diarios de hierro se asocia con un mayor riesgo de que el feto presente una longitud del fémur menor al rango normal en el tercer trimestre. En gestantes con niveles de hemoglobina inicial normal-alto ( $\geq 130$  mg/L), una dosis prenatal diaria de 40 mg de hierro, en comparación con 20 mg, aumenta el riesgo de tener un hijo con un perímetro cefálico por encima del rango normal en el tercer trimestre.

En el **tercer artículo**, que analiza la relación entre los niveles de FS materna en los trimestres 1 y 3 del embarazo y sus trayectorias con el crecimiento fetal, encontramos que los niveles elevados de FS materna tanto en el primer como en el tercer trimestre de gestación se asocian con una reducción de las biometrías fetales, como el peso fetal estimado, la longitud del fémur y el perímetro cefálico en el tercer

trimestre, además de aumentar el riesgo de BPN. En contraste, los niveles bajos de FS materna sin anemia en el tercer trimestre se relacionan con un mayor peso fetal estimado y un menor riesgo de perímetro cefálico reducido. Una trayectoria alta de FS materna durante el embarazo, en comparación con la trayectoria media, incrementa el riesgo de menor longitud del fémur en el tercer trimestre, y niveles altos de FS en el tercer trimestre también se asocian con menor peso y perímetro cefálico al nacer.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# DISCUSIÓN GENERAL

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## DISCUSIÓN GENERAL

La presente tesis examina la influencia de la dieta materna, la suplementación con hierro personalizada durante el embarazo y el estado materno de hierro, sobre el crecimiento fetal. Cada uno de estos elementos aporta una perspectiva única, pero en conjunto proporcionan una visión comprensiva de cómo la nutrición materna afecta al crecimiento fetal, y subraya la importancia de una nutrición materna adecuada y de la suplementación con hierro personalizada durante el embarazo para prevenir deficiencias nutricionales y optimizar el crecimiento fetal. A continuación, se presenta una discusión ampliada que integra y detalla los hallazgos clave de esta investigación.

Nuestro estudio añade información sobre cómo la dieta materna influye en el crecimiento fetal, y subraya la importancia de promover una alimentación saludable desde el inicio del embarazo, como una estrategia efectiva para prevenir nacimientos PEG. Los resultados que obtuvimos sobre el peso PEG (percentil 10 <), un indicador común de RCIU, coinciden con investigaciones previas en la región mediterránea, que han explorado la relación entre la dieta mediterránea y el crecimiento fetal (Martínez-Galiano *et al.*, 2018; Parlapani *et al.*, 2017), así como en regiones no mediterráneas (Emond *et al.*, 2018; Thompson *et al.*, 2010; Timmermans *et al.*, 2012; Yisahak *et al.*, 2021). Estos hallazgos, junto con nuestro análisis, sugieren que los patrones dietéticos saludables durante el embarazo, especialmente la dieta mediterránea, pueden ser efectivos para prevenir bebés PEG al nacer.

Este estudio identifica asociaciones negativas con PEG en mujeres embarazadas con peso normal y con sobrepeso, que mostraron una mayor adherencia a la DietMed durante el embarazo, lo que sugiere que una alta adherencia a este patrón podría mitigar el impacto negativo del IMC materno en el crecimiento fetal. Es importante señalar que el tamaño del bebé al nacer resulta de diversos patrones de crecimiento influenciados por múltiples factores ambientales maternos, independientemente de la genética, lo cual aumenta la posibilidad de confusión residual. A diferencia de estudios previos, realizamos análisis estratificados para

evaluar cómo la edad materna, el IMC previo al embarazo, la ganancia de peso gestacional, el nivel educativo, la clase social, el tabaquismo durante el embarazo y el embarazo planificado influyen en el efecto de la DietMed. Encontramos que todos los subgrupos mostraron tendencias similares en cuanto a la relación entre una mayor adherencia a la DietMed y una disminución del riesgo de PEG. Además, se consideraron otros factores ambientales importantes para el riesgo de PEG, como la ganancia de peso gestacional y, en particular, la insuficiente ganancia de peso materna. Las mujeres con una ganancia de peso insuficiente tenían un riesgo más de 2,5 veces mayor de PEG para el peso en comparación con aquellas con una ganancia de peso adecuado según las directrices del IOM, lo cual es consistente con numerosos estudios previos (Goldstein *et al.*, 2017). El ajuste de nuestros análisis para detectar posibles factores de confusión relacionados con PEG no modificó las asociaciones obtenidas, confirmando así la robustez de nuestros resultados bajo diferentes enfoques de modelización.

Los principales mecanismos que sustentan nuestros hallazgos incluyen que una alta adherencia a un patrón dietético favorece el consumo de frutas, frutos secos, verduras, legumbres, cereales, pescados y mariscos frescos, y limita la ingesta de carne, carne procesada y productos lácteos. Este patrón resulta en un perfil nutricional más favorable, con mayores niveles de ácidos grasos poliinsaturados, fibra, hierro, vitaminas antioxidantes (A y E), betacaroteno, vitamina D, B6 y ácido fólico, esenciales para el crecimiento fetal adecuado (Grieger & Clifton, 2014).

Los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo en el embarazo temprano pueden afectar la placentación y el desarrollo fetal (Ferguson *et al.*, 2018). Una dieta rica en verduras y frutas, que aportan vitaminas A, E y betacaroteno, protege contra el daño oxidativo e inflamación (Kim *et al.*, 2011), reduciendo el riesgo de PEG. Además, los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) mejoran el peso al nacer y reducen la incidencia de PEG (Mani *et al.*, 2016) al influir en el flujo sanguíneo placentario (Szostak-Wegierek, 2014).

La deficiencia en micronutrientes como folato, hierro y vitamina D incrementa el riesgo de parto por PEG (Grieger & Clifton, 2014), mientras que un consumo elevado de carne roja y procesada, productos lácteos, cereales refinados y bebidas azucaradas aumenta el riesgo de PEG (Chia *et al.*, 2019; Gete *et al.*, 2020).

Por otro lado cabe destacar que, hasta donde sabemos, nuestro estudio es pionero en evaluar el efecto de diferentes dosis de suplementación prenatal con hierro, ajustadas a los niveles iniciales de Hb en embarazadas sin anemia, sobre los parámetros de crecimiento fetal medidos durante el embarazo y al nacimiento. Hemos observado que, ajustar la suplementación de hierro al estado de hierro de la embarazada mejora el crecimiento fetal. Sin embargo, dosis elevadas de hierro prenatal en cada grupo aumentan el riesgo de un crecimiento fetal subóptimo. En el grupo 1, una dosis prenatal diaria de 80 mg de hierro aumentó el riesgo de tener un bebé PEG (<percentil 10) y GEG (>percentil 90) en términos de peso, no solo al final de la gestación sino también al nacer. Con respecto al grupo 2, 40 mg por día de hierro tomados prenatalmente aumentaron el riesgo de que los bebés tuvieran un PC por encima del percentil 90 en el tercer trimestre.

Hasta la fecha, no se han publicado ensayos clínicos recientes sobre suplementos prenatales de hierro y su efecto en las biometrías fetales, lo que dificulta las comparaciones directas con nuestros resultados. Solo un estudio observacional prospectivo de cohorte ha investigado la asociación entre la ingesta total de hierro de la dieta y los suplementos y la biometría fetal. En este estudio, realizado en Corea del Sur con datos del estudio MOCEH, Hwang *et al.* informaron que el 65 % de las usuarias de suplementos tenían una ingesta diaria de hierro por encima del nivel superior (45 mg). El DBP, el PA y la LF de los bebés de madres en el tercer tercil de ingesta total de hierro (>17.04 mg), fueron significativamente más bajas que las de los bebés de madres con menor ingesta de hierro (Hwang *et al.*, 2013).

Para respaldar nuestros resultados, investigaciones de ECA y estudios observacionales han demostrado que la suplementación con altas dosis de hierro en mujeres sin anemia puede afectar negativamente el crecimiento fetal, según las mediciones antropométricas al nacer (Shastri *et al.*, 2015; Ziaei *et al.*, 2007). De manera similar, un estudio de cohorte en China realizado por Xiao-Guo Hua *et al.* informó que la suplementación prenatal con hierro y ácido fólico, independientemente de los niveles iniciales de hierro, se asocian con un mayor riesgo de GEG o macrosomía (Hua *et al.*, 2020). Esto plantea preocupaciones sobre las dosis prescritas de suplementos de hierro prenatal para mujeres con reservas adecuadas de hierro, ya que el exceso de hierro podría aumentar los riesgos de alteraciones en el crecimiento fetal. Del mismo modo, en un ensayo en EE.UU., la suplementación con bajo contenido de hierro (30 mg/día) frente a un placebo en mujeres embarazadas sin

anemia al inicio del embarazo condujo a un aumento en el peso medio al nacer y redujo significativamente el riesgo de BPN (Cogswell *et al.*, 2003). Estos resultados y nuestros datos sugieren que una administración prenatal de hierro de 30-40 mg/día puede beneficiar más el crecimiento fetal que una dosis alta de hierro.

Considerando las influencias negativas tanto de la deficiencia como del exceso de hierro durante el embarazo, es crucial mantener una homeostasis adecuada del hierro para lograr mejores resultados maternos y garantizar un crecimiento y desarrollo fetal óptimos. Un análisis anterior en la cohorte del estudio ECLIPSES encontró que ajustar la suplementación prenatal con hierro en mujeres sin anemia según su estado inicial de hierro fue efectivo para prevenir tanto la deficiencia de hierro como el exceso de hierro en participantes en riesgo (Vázquez *et al.*, 2019). Milman sugirió que es preferible utilizar la profilaxis individual con hierro basada en los niveles de FS, indicativos del riesgo de deficiencia de hierro, en lugar de la profilaxis general (Milman *et al.*, 2016). Nuestro estudio actual respalda estas recomendaciones, subrayando la necesidad de personalizar la suplementación de hierro basándose en los niveles iniciales de hemoglobina (Hb) para prevenir tanto la sobrecarga de hierro como la deficiencia.

En el mismo sentido, nuestros hallazgos sugieren que los altos niveles de FS materna al inicio y al final de la gestación aumentan el riesgo de crecimiento fetal reducido y de BPN, en gestantes sin anemia. Al centrarnos en embarazadas sin anemia, podemos valorar el efecto de diferentes niveles de FS independientemente de los valores de hemoglobina bajos, los cuales ya han sido muy estudiados por la literatura previa (Rodríguez-Bernal *et al.*, 2012). Además, la valoración del estado de hierro materno durante diferentes momentos del embarazo contribuye a ampliar los conocimientos limitados del efecto de los niveles altos de hierro materno sobre el crecimiento fetal.

En lo que respecta a la valoración del crecimiento fetal durante el embarazo mediante ecografía, hasta donde sabemos, el único estudio anterior al nuestro que lo ha realizado es el de Chen *et al.*, que incluyó a 914 parejas madre-hijo chinas (Chen *et al.*, 2024). No obstante, ellos únicamente estimaron la LF y observaron que niveles elevados de hierro sérico ( $\geq 3,43$  mg/L) en la semana 10 de gestación se asociaron con una disminución de la LF en la semana 38. Por nuestra parte, identificamos que altos niveles de FS, tanto al inicio como al final del embarazo,

influyen negativamente en varias biometrías fetales en T3 (PEF, LF y PC). Esta relación fue confirmada mediante el análisis de niveles continuos de FS, terciles y trayectorias, lo que resalta la importancia de monitorear la FS materna desde el comienzo del embarazo.

Al igual que nosotros, un estudio prospectivo observacional en un grupo de 488 mujeres chinas sin anemia (Lao *et al.*, 2000) mostró una disminución progresiva significativa en el tamaño del recién nacido, indicado por un menor peso al nacer, longitud corona-talón y peso placentario, desde el cuartil más bajo ( $FS \leq 18 \mu\text{g/L}$ ) hasta el cuartil más alto ( $FS \geq 44 \mu\text{g/L}$ ) de FS a las 28-30 semanas de gestación. Estos datos sugieren que, si los niveles de SF reflejan el estado de hierro materno y la FS elevada se asocia con un crecimiento fetal desfavorable, la justificación para la suplementación rutinaria de hierro en mujeres sin anemia debería reconsiderarse.

En cuanto a la información sobre el efecto de los niveles de hierro en los distintos trimestres de la gestación, una reciente revisión (Dewey & Oaks, 2017), ha descrito que el efecto perjudicial de los niveles de hierro materno en los resultados en el crecimiento de la descendencia tiene forma de U y encontró que el efecto fue más fuerte en el embarazo temprano para los niveles de hierro bajos y consistente en todos los trimestres para los niveles de hierro altos, lo que apoya nuestros datos.

Un aspecto novedoso de nuestro estudio es el análisis de las trayectorias de FS a lo largo del embarazo. Descubrimos que mantener niveles elevados de FS durante el embarazo aumenta el riesgo de anomalías en el crecimiento fetal. Curiosamente, estar en el tercil más alto de FS en T3 aumenta el riesgo de una longitud menor del fémur en 2.81 veces, mientras que un estado de hierro persistentemente alto duplica el riesgo, alcanzando 4.45 veces. De manera similar, en los recién nacidos, los niveles más altos de FS en T3 se asociaron con un aumento de 4.87 veces en las probabilidades de tener bajo peso al nacer (BPN  $< 2,500 \text{ g}$ ), y este riesgo se triplicó notablemente, alcanzando 13.96 veces, para una trayectoria alta de FS durante el embarazo.

En cuanto al estado de hierro materno, en conjunto, estos hallazgos indican que un estado de FS bajo-moderado puede ser suficiente para prevenir un crecimiento fetal reducido en una población bien nutrida de mujeres embarazadas sin anemia en un país desarrollado. Esto resalta el hecho de que la suplementación universal con hierro durante el embarazo sigue siendo un tema de debate.

Nuestros resultados también destacan la importancia del cribado temprano y universal del estado de hierro materno y la monitorización de los parámetros de hierro durante el embarazo. Esto es crucial para evitar la sobrecarga de hierro, especialmente en mujeres embarazadas con reservas altas de hierro, lo que podría mejorar el crecimiento fetal. Estos hallazgos son relevantes para la práctica clínica, dado que las guías globales actuales recomiendan la suplementación prenatal profiláctica con hierro sin considerar el estado de hierro de la mujer (Peña-Rosas *et al.*, 2012, 2015), y los proveedores de atención médica suelen enfocarse más en la anemia.

Los mecanismos que explican nuestros hallazgos son numerosos. Por un lado, un exceso de hierro plasmático puede producir hierro no unido a transferrina, lo que facilita la creación de especies reactivas de oxígeno (ROS), potencialmente tóxicas (Kell, 2009). Además, el exceso de hierro circulante puede inducir un estado inflamatorio, afectando negativamente el crecimiento fetal al alterar las funciones placentarias y causar daño tisular afectando negativamente el desarrollo fetal (Menon, 2014). También se ha planteado que la acumulación de hierro puede aumentar la viscosidad de la sangre, comprometiendo el flujo uteroplacentario y, por ende, el crecimiento fetal (Ziaei *et al.*, 2007).

Por otro lado, la suplementación prenatal con hierro en mujeres sin anemia y con reservas adecuadas puede tener efectos adversos en el crecimiento fetal hacia el final del embarazo. A medida que avanza la gestación, el cuerpo materno mejora su capacidad de absorción de hierro, especialmente en el tercer trimestre, para satisfacer las demandas fetales críticas. Sin embargo, este aumento en la absorción puede llevar a una sobrecarga de hierro plasmático, generando más ROS. El estrés oxidativo resultante puede causar problemas como RCIU, BPN y parto prematuro (Sultana *et al.*, 2023). La suplementación con 60 mg/día en mujeres sin anemia aumentó significativamente el estrés oxidativo y los niveles de proteína C reactiva, lo cual puede causar peroxidación lipídica y daño al ADN de las células fetales, afectando el crecimiento fetal. La sobrecarga de hierro durante el embarazo está relacionada con un mayor riesgo de complicaciones como trastornos hipertensivos (Shaji Geetha *et al.*, 2022) y diabetes (Petry, 2022), que pueden afectar el crecimiento intrauterino y los resultados del parto. Además, el exceso de hierro puede interferir en la absorción de otros micronutrientes esenciales como zinc y cobre, afectando negativamente el crecimiento fetal (King, 2011). Sin embargo, la

deficiencia de hierro durante el embarazo también puede afectar el crecimiento fetal debido a la disminución del transporte de oxígeno (Hentze *et al.*, 2010) y también puede debilitar la función inmunitaria, aumentando la susceptibilidad a infecciones y afectando el crecimiento fetal (Drakesmith & Prentice, 2012).

Estos diferentes hallazgos de los tres estudios ofrecen una visión coherente sobre la influencia de la nutrición materna en el crecimiento fetal. La adherencia a una dieta saludable como la DietMed y la personalización de la suplementación con hierro basada en los niveles iniciales de la madre, son estrategias clave para mejorar los resultados del embarazo y la salud fetan y neonatal. Es crucial ajustar las dosis de hierro basadas en los niveles iniciales de Hb y FS materna y realizar monitoreos regulares para evitar tanto la deficiencia como el exceso.

Esta tesis presenta varias fortalezas significativas. Una fortaleza principal es el hecho de que es un ensayo clínico aleatorizado y triple ciego, logrando una aleatorización que equilibra exitosamente los grupos de tratamiento e incrementan la fiabilidad de los resultados. Además, hasta donde sabemos, es el primero en investigar el efecto de dosis de suplementación con hierro ajustadas a los niveles iniciales de Hb de la embarazada sobre el crecimiento fetal, evaluando el crecimiento fetal mediante biometrías obtenida con ecografía en cada trimestre de embarazo y con las medidas antropométricas del RN. La exclusión de mujeres con anemia es crucial para centrarse en la prevención primaria de la anemia, no en su tratamiento. Además, el diseño longitudinal permite evaluar la progresión del estado del hierro y el crecimiento fetal a través del monitoreo de parámetros sanguíneos y ecográficos durante los tres trimestres del embarazo, permitiendo una evaluación más precisa de la evolución de los niveles de FS durante el embarazo y su impacto en el crecimiento fetal. La inclusión de múltiples mediciones de FS durante el embarazo proporciona una base sólida para establecer relaciones temporales y causales entre los niveles de hierro y los resultados del embarazo. Además, el tamaño de la muestra, aumenta el poder estadístico y mejora la generalización de los hallazgos a la población general. Por otro lado, se realizaron análisis de subgrupos y se empleó una puntuación rDietMed ampliamente utilizada, lo que refuerza la credibilidad de las observaciones. La disponibilidad de múltiples factores maternos como variables de confusión fortalece la validez de las asociaciones reportadas.

Sin embargo, el estudio se centra en mujeres embarazadas sanas de la región mediterránea, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Otra limitación es la posibilidad de error de medición en las estimaciones de dieta a partir del cuestionario de frecuencia alimentaria autoadministrado, una cuestión común en estudios epidemiológicos.

En resumen, los hallazgos de esta tesis tienen importantes implicaciones para la práctica clínica y las políticas de salud pública. Fomentar una alimentación saludable y personalizada, junto con una suplementación de hierro ajustada a las necesidades individuales, puede mejorar significativamente los resultados del embarazo. Estos enfoques deberían incorporarse en los programas de educación maternal y en las guías clínicas para el seguimiento del embarazo, destacando la importancia de una supervisión continua por parte de las matronas. De este modo, las recomendaciones dietéticas y de suplementación podrán adaptarse a las condiciones específicas de cada embarazada.

Las guías clínicas deben incorporar la evidencia emergente sobre nutrición materna y suplementación con hierro, recomendando el cribado de FS y la personalización de la suplementación para evitar complicaciones por exceso o deficiencia de hierro. A nivel de salud pública, es esencial desarrollar políticas que promuevan una nutrición adecuada y suplementación personalizada durante el embarazo, incluyendo programas de cribado y suplementos ajustados a las necesidades individuales, junto con campañas educativas para concienciar a las embarazadas sobre su importancia.

La integración de estos hallazgos en la práctica clínica y las políticas de salud pública puede transformar la atención prenatal, reduciendo la incidencia de complicaciones relacionadas con el embarazo y mejorando los resultados de salud a largo plazo tanto para la madre como para el niño. La implementación efectiva de estos programas y políticas requiere la colaboración de diversos actores, incluyendo profesionales de salud, organizaciones comunitarias y autoridades de salud pública. Es fundamental garantizar que estos programas sean accesibles y asequibles para todas las embarazadas, independientemente de su situación socioeconómica. Materiales educativos culturalmente relevantes y comprensibles deben ser desarrollados para asegurar una comprensión adecuada.

Se recomienda continuar investigando los efectos de la suplementación con hierro en otros aspectos del desarrollo fetal, como el desarrollo cerebral, y en diferentes contextos geográficos y poblacionales. Estudios longitudinales a largo plazo son necesarios para evaluar los efectos de la nutrición materna en el desarrollo infantil y juvenil. Además, es fundamental explorar la influencia de otros nutrientes esenciales durante el embarazo, como el zinc, el magnesio y las vitaminas del complejo B, que también pueden impactar el desarrollo fetal y los resultados del embarazo.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# CONCLUSIONES

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## CONCLUSIONES

En una población mediterránea de mujeres embarazadas sanas, la valoración de su dieta y de la suplementación con hierro durante la gestación, nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones sobre el crecimiento de su descendencia:

### **Respecto a la adherencia a la dieta mediterránea:**

1. Las embarazadas con una mayor adherencia a la dieta mediterránea tienen hijos con un menor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional al nacer, en términos de peso y perímetro cefálico, así como una tendencia en términos de longitud.
2. El efecto protector de la adherencia a la dieta mediterránea materna sobre el crecimiento fetal, valorado en el recién nacido, se observa tanto en gestantes con peso normal como en aquellas con sobrepeso, independientemente del nivel socioeconómico y educativo, de la edad materna, del hábito tabáquico y de la planificación del embarazo.

### **Respecto a la suplementación con hierro materna, realizada para cubrir las demandas de hierro de una gestación y evitar la frecuente deficiencia de hierro materna:**

3. La suplementación prenatal preventiva con hierro en gestantes sin anemia, dentro de los rangos internacionales, influye sobre el crecimiento fetal, pudiéndose observar en nuestro estudio ya antes del nacimiento.
4. En gestantes con niveles de hemoglobina inicial normal (110-130 g/L), una dosis prenatal diaria de 80 mg vs. 40 mg de hierro aumenta el riesgo de tener un hijo tanto pequeño como grande para la edad gestacional, ya en el tercer trimestre de gestación y confirmándose tal efecto al nacer. Y esta dosis alta también se asocia con una longitud fetal del fémur menor al rango normal, en el tercer trimestre.

5. En gestantes con niveles de hemoglobina inicial normal-alto (>130 g/L), una dosis prenatal diaria de 40 mg vs. 20 mg de hierro se observa una tendencia de tener un hijo con un perímetro cefálico por encima y por debajo del rango normal en el tercer trimestre.
6. En general, se observa que las dosis prenatales de hierro materno más altas en cada grupo incrementan el riesgo de crecimiento fetal alterado. Siendo más beneficiosas las dosis de 40 mg de hierro/día para las gestantes que inician la gestación con hemoglobina normal, y la dosis de 20 mg de hierro/día para las gestantes que inician la gestación con hemoglobina normal-alta.
7. En teoría, la suplementación de hierro superior a las necesidades maternas produce un exceso de hierro en el organismo, perjudicial al generar especies reactivas de oxígeno e inducir a la inflamación y al estrés oxidativo, además de incrementar la viscosidad sanguínea, reduciendo el flujo sanguíneo de la madre al feto. Estos procesos serían los responsables de la restricción del crecimiento intrauterino y del bajo peso al nacer.

### **Respecto al estado de hierro materno, estimado mediante la ferritina sérica en gestantes sin anemia:**

8. Los niveles altos de ferritina sérica materna, tanto en el primer como en el tercer trimestre de gestación, se asocian con una reducción de las biometrías fetales medidas en el tercer trimestre (peso, longitud del fémur y perímetro cefálico). En cambio, los niveles bajos de ferritina sérica materna, sin anemia, en el tercer trimestre, se asocian con mayor peso fetal estimado y disminuyen el riesgo de tener un perímetro cefálico reducido.
9. La trayectoria de ferritina sérica materna alta durante el embarazo, en comparación con la trayectoria media, aumenta el riesgo de tener menor longitud del fémur en el tercer trimestre.
10. Los niveles altos de ferritina sérica materna, tanto en el primer como en el tercer trimestre de gestación, se asocian con un mayor riesgo de bajo peso al nacer, también observado en la trayectoria de ferritina sérica materna alta. Además, los niveles altos de ferritina sérica materna en el

tercer trimestre se asocian con un menor perímetro cefálico al nacer y con menor peso al nacer.

Esta tesis subraya la importancia de mantener un estado nutricional adecuado en la embarazada para promover un óptimo crecimiento fetal. No obstante, son necesarios más estudios que confirmen las necesidades nutricionales maternas más adecuadas para las madres y su descendencia

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# BIBLIOGRAFÍA

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

## BIBLIOGRAFÍA

- Aarnoudse-Moens, C. S. H., Weisglas-Kuperus, N., Van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, *124*(2), 717–728. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-2816>
- Abraham, M., Alramadhan, S., Iniguez, C., Duijts, L., Jaddoe, V. W. V., Dekker, H. T. D., Crozier, S., Godfrey, K. M., Hindmarsh, P., Vik, T., Jacobsen, G. W., Hanke, W., Sobala, W., Devereux, G., & Turner, S. (2017). A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS One*, *12*(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0170946>
- Abu-Saad, K., & Fraser, D. (2010). Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiologic Reviews*, *32*(1), 5–25. <https://doi.org/10.1093/EPIREV/MXQ001>
- Agte V, Jahagirdar M, Chiplonkar S. Apparent absorption of eight micronutrients and phytic acid from vegetarian meals in ileostomized human volunteers. *Nutrition* 2005; 21: 678-685.
- Agte V, Jahagirdar M, Chiplonkar S. Apparent absorption of eight micronutrients and phytic acid from vegetarian meals in ileostomized human volunteers. *Nutrition* 2005; 21: 678-685.
- Aigner, E., Feldman, A., & Datz, C. (2014). Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency. *Nutrients* 2014, Vol. 6, Pages 3587-3600, 6(9), 3587–3600. <https://doi.org/10.3390/NU6093587>
- Akbari, Z., Mansourian, M., & Kelishadi, R. (2015). Relationship of the intake of different food groups by pregnant mothers with the birth weight and gestational age: Need for public and individual educational programs. *Journal of Education and Health Promotion*, *4*(1), 23. <https://doi.org/10.4103/2277-9531.154109>

- Akkurt, M. O., Akkurt, I., Altay, M., Coskun, B., Erkaya, S., & Sezik, M. (2017). Maternal serum ferritin as a clinical tool at 34-36 weeks' gestation for distinguishing subgroups of fetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30(4), 452–456. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1174997>
- Albertsen, K., Andersen, A. M. N., Olsen, J., & Grønþæk, M. (2004). Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *American Journal of Epidemiology*, 159(2), 155–161. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWH034>
- Ali, S. A., Razzaq, S., Aziz, S., Allana, A., Ali, A. A., Naeem, S., Khowaja, N., & Ur Rehman, F. (2023). Role of iron in the reduction of anemia among women of reproductive age in low-middle income countries: insights from systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, 23(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/S12905-023-02291-6/TABLES/6>
- Al-Naseem, A., Sallam, A., Choudhury, S., & Thachil, J. (2021). Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clinical Medicine*, 21(2), 107–113. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0582>
- Altman, D. G., & Chitty, L. S. (1997). New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 10(3), 174–191. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.1997.10030174.X>
- Alwan, N. A., Greenwood, D. C., Simpson, N. A. B., McArdle, H. J., Godfrey, K. M., & Cade, J. E. (2011). Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 26(4), 911–919. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DER005>
- Aranda, N., Ribot, B., Garcia, E., Viteri, F. E., & Arija, V. (2011). Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Human Development*, 87(12), 791–797. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2011.06.003>

- Arija, V., Fargas, F., March, G., Abajo, S., Basora, J., Canals, J., Ribot, B., Aparicio, E., Serrat, N., Hernández-Martínez, C., & Aranda, N. (2014). Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: Protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-33>
- Arija, V., Ribot, B., & Aranda, N. (2013). Prevalence of iron deficiency states and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation. *Public Health Nutrition*, *16*(8), 1371–1378. <https://doi.org/10.1017/S1368980013000608>
- Armah CN, Sharp P, Mellon FA, Pariagh S, Lund EK, Dainty JR, Teucher B, Fairweather-Tait SJ. L-alpha-glycerophosphocholine contributes to meat's enhancement of nonheme iron absorption. *J Nutr* 2008; *138*: 873-877.
- Arroyo, E., & Vaquero Rodrigo, M. P. (2008). Detección de mutaciones y su implicación en estados patológicos del metabolismo del hierro. *Genética, Nutrición y Enfermedad*, 2008, ISBN 978-84-00-08662-6, Págs. 187-198, 187–198. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3029087>
- Ausbeck, E. B., Allman, P. H., Szychowski, J. M., Subramaniam, A., & Katheria, A. (2021). Neonatal Outcomes at Extreme Prematurity by Gestational Age Versus Birth Weight in a Contemporary Cohort. *American Journal of Perinatology*, *38*(9), 880–888. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1722606>
- Avnon, T., Yogev, Y., & Hiersch, L. (2024). *Pregnancy: The Impact of Maternal Nutrition on Intrauterine Fetal Growth*. 159–169. <https://doi.org/10.1159/000534885>
- Azami, M., Badfar, G., Khalighi, Z., Qasemi, P., Shohani, M., Soleymani, A., & Abbasalizadeh, S. (2019). The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, *10*(2), 115–124. <https://doi.org/10.22088/CJIM.10.2.115>
- Balarajan, Y., Ramakrishnan, U., Özaltin, E., Shankar, A. H., & Subramanian, S. V. (2011). Anaemia in low-income and middle-income countries.

*The Lancet*, 378(9809), 2123–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62304-5)

Ballestín, S. S., Campos, M. I. G., Ballestín, J. B., & Bartolomé, M. J. L. (2021). Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. *Nutrients*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/NU13093134>

Bamberg, C., Hinkson, L., & Henrich, W. (2013). Prenatal detection and consequences of fetal macrosomia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 33(3), 143–148. <https://doi.org/10.1159/000341813>

Barker, D. J. P. (2006). Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 49(2), 270–283. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00009>

Barton, J. C., Edwards, C. Q., & Acton, R. T. (2015). HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*, 574(2), 179–192. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2015.10.009>

Battaglia, F. C., & Lubchenco, L. O. (1967). A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *The Journal of Pediatrics*, 71(2), 159–163. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(67\)80066-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(67)80066-0)

Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A *et al*. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and what cost?. *Lancet* 2013; 382:452-77

Bishehsari, F., Magno, E., Swanson, G., Desai, V., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2017). Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38(2), 163. [/pmc/articles/PMC5513683/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513683/)

Bloem MW. Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc Nutr Soc* 1995; 54: 501-508.

Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. Systematic review and meta-analysis of energy and macronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev*. 2012; Vol 70(6);322-33

- Blumfield, M. L., Hure, A. J., MacDonald-Wicks, L., Smith, R., & Collins, C. E. (2013). A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutrition Reviews*, *71*(2), 118–132.
- Bothwell, T. H. (2000). Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *72*(1 Suppl). <https://doi.org/10.1093/AJCN/72.1.257S>
- Brannon, P. M., & Taylor, C. L. (2017). Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients* *2017*, Vol. 9, Page 1327, *9*(12), 1327. <https://doi.org/10.3390/NU9121327>
- Bromley, B., Frigoletto, F. D., Harlow, B. L., Evans, J. K., & Benacerraf, B. R. (1993). Biometric measurements in fetuses of different race and gender. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *3*(6), 395–402. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.1993.03060395.X>
- Brown, H. L., Miller, J. M., Gabert, H. A., & Kissling, G. (1987). Ultrasonic recognition of the small-for-gestational-age fetus. *Obstetrics and Gynecology*, *69*(4), 631–635. <https://europepmc.org/article/MED/3547215>
- Bruin, C., Damhuis, S., Gordijn, S., & Ganzevoort, W. (2021). Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *48*(2), 371–385. <https://doi.org/10.1016/J.OGC.2021.02.007>
- Brunner Huber, L. R. (2007). Validity of self-reported height and weight in women of reproductive age. *Maternal and Child Health Journal*, *11*(2), 137–144. <https://doi.org/10.1007/S10995-006-0157-0>
- Bukowski, R., Smith, G. C. S., Malone, F. D., Ball, R. H., Nyberg, D. A., Comstock, C. H., Hankins, G. D. V., Berkowitz, R. L., Gross, S. J., Dugoff, L., Craigo, S. D., Timor-Tritsch, I. E., Carr, S. R., Wolfe, H. M., & D'Alton, M. E. (2007). Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ : British Medical Journal*, *334*(7598), 836. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39129.637917.AE>

- Burini, R. C., Anderson, E., Durstine, J. L., & Carson, J. A. (2020). Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*, 2(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.SMHS.2020.03.004>
- Cabrera, A. Z., & Clemente, M. A. O. (2002). Correspondencia: Ángel Zúñiga Cabrera. Lab. Biología Molecular. Hospital de la Ribera. *ANALES DE MEDICINA INTERNA AN. MED. INTERNA (Madrid)*, 19, 195–201.
- Camaschella, C. (2019). Iron deficiency. *Blood*, 133(1), 30–39. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2018-05-815944>
- Campbell, S., & Thoms, A. (1977). Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 84(3), 165–174. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1977.TB12550.X>
- Carberry, A. E., Gordon, A., Bond, D. M., Hyett, J., Raynes-Greenow, C. H., & Jeffery, H. E. (2011). Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(12), CD008549. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008549.pub2>
- Carlson SE. Docosahexanoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(suppl):678s-684s
- Carmichael, S. L., Shaw, G. M., Yang, W., Abrams, B., & Lammer, E. J. (2007). Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 18(3), 356–361. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000259986.85239.87>
- Carrascosa, A., Yeste, D., Copil, A., Almar, J., Salcedo, S., & Gussinyé, M. (2004). Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24–42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d’Hebron (Barcelona) (1997–2002). *Anales de Pediatría*, 60(5), 406–416. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(04\)78299-5](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(04)78299-5)

- Casanueva, E., Pfeffer, F., Drijanski, A., Fernández-Gaxiola, A. C., Gutiérrez-Valenzuela, V., & Rothenberg, S. J. (2003). Iron and folate status before pregnancy and anemia during pregnancy. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 47(2), 60–63. <https://doi.org/10.1159/000069276>
- Cavill I. Iron and erythropoiesis in normal subjects and in pregnancy. *J Perinat Med* 1995; 23: 47-50.
- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-29.
- Cepeda-Lopez, A. C., & Baye, K. (2020). Obesity, iron deficiency and anaemia: a complex relationship. *Public Health Nutrition*, 23(10), 1703–1704. <https://doi.org/10.1017/S1368980019004981>
- Cetin I, Alvino G & Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary in fetal nutrition. *J Physiol*. 2009, 587; 14:3441-3451.
- Chambers, C. D., Coles, C., Kable, J., Akshoomoff, N., Xu, R., Zellner, J. A., Honerkamp-Smith, G., Manning, M. A., Adam, M. P., & Jones, K. L. (2019). Fetal Alcohol Spectrum Disorders in a Pacific Southwest City: Maternal and Child Characteristics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 43(12), 2578–2590. <https://doi.org/10.1111/ACER.14213>
- Chard, T., Costeloe, K., & Leaf, A. (1992). Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 45(1), 59–62. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90194-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90194-4)
- Chatzi, L., Mendez, M., Garcia, R., Roumeliotaki, T., Ibarluzea, J., Tardón, A., Amiano, P., Lertxundi, A., Iñiguez, C., Vioque, J., Kogevinas, M., & Sunyer, J. (2012). Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *British Journal of Nutrition*, 107(1), 135–145. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002625>
- Chełchowska, M., Ambroszkiewicz, J., Gajewska, J., Jabłońska-Głąb, E., Maciejewski, T. M., & Ołtarzewski, M. (2016). Hcpidin and Iron Metabolism in Pregnancy: Correlation with Smoking and Birth Weight

- and Length. *Biological Trace Element Research*, 173(1), 14–20. <https://doi.org/10.1007/S12011-016-0621-7/TABLES/3>
- Chen, G. D., Li, P. S., Zhou, Z. X., Wang, H. Y., Gou, X. Y., Ye, S. X., Lin, D. X., Fan, D. Z., Wang, L. J., & Liu, Z. P. (2024). Associations of maternal serum concentration of iron-related indicators with birth outcomes in Chinese: a pilot prospective cohort study. *Italian Journal of Pediatrics*, 50(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13052-024-01621-0/FIGURES/2>
- Chen, X. K., Wen, S. W., Fleming, N., Demissie, K., Rhoads, G. G., & Walker, M. (2007). Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 36(2), 368–373. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYL284>
- Chia, A.-R., Chen, L.-W., Lai, J. S., Wong, C. H., Neelakantan, N., van Dam, R. M., & Chong, M. F.-F. (2019). Maternal Dietary Patterns and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 10(4), 685–695. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMY123>
- Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, Swyer PR & Chance GW.. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissue. *Early Hum dev.* 1981; 5, 355- 366
- Cogswell, M. E., Parvanta, I., Ickes, L., Yip, R., & Brittenham, G. M. (2003). Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(4), 773–781. <https://doi.org/10.1093/AJCN/78.4.773>
- Cogswell, M. E., & Yip, R. (1995). The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Seminars in Perinatology*, 19(3), 222–240. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(05\)80028-X](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(05)80028-X)
- Correction of Serum Ferritin for Quantifying Iron Status among School-Age and Preschool-Age Children and Reproductive-Age Women. *The Journal of Nutrition*, 152(5), 1370–1377. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac035>
- Collings, P. J., Farrar, D., Gibson, J., West, J., Barber, S. E., & Wright, J. (2020). Associations of Pregnancy Physical Activity with Maternal

- Cardiometabolic Health, Neonatal Delivery Outcomes and Body Composition in a Biethnic Cohort of 7305 Mother-Child Pairs: The Born in Bradford Study. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 50(3), 615–628. <https://doi.org/10.1007/S40279-019-01193-8>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Craig-Schmidt M. Isomeric fatty acids: Evaluating status and implications for maternal and child health. *Lipids*. 2001; 36:997-1006.
- Croteau A, Marcoux S, Brisson C. Work activity in pregnancy, preventive measures, and the risk of delivering a small for-gestational-age infant. *Am J Public Health*. 2006, 96(5):846-855
- Crouter, S. E., Dellavalle, D. M., & Haas, J. D. (2012). Relationship between physical activity, physical performance, and iron status in adult women. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 37(4), 697–705. <https://doi.org/10.1139/H2012-044/ASSET/IMAGES/H2012-044IEQ2.GIF>
- Crownover, B. K., & Covey, C. J. (2013). Hereditary hemochromatosis. *American Family Physician*, 87(3), 183–190. <https://doi.org/10.1093/med/9780199204854.003.120701>
- Daru, J., Allotey, J., Peña-Rosas, J. P., & Khan, K. S. (2017). Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfusion Medicine*, 27(3), 167–174. <https://doi.org/10.1111/TME.12408>
- De Catalunya, G. (n.d.). *Classificació catalana d'ocupacions 2011 (CCO-2011). Adaptació de la CNO-2011*. Retrieved August 25, 2024, from <http://idescat.cat/p/cco2011>
- de Mendonça, E. L. S. S., de Lima Macêna, M., Bueno, N. B., de Oliveira, A. C. M., & Mello, C. S. (2020). Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life:

- A systematic review with meta-analysis. *Early Human Development*, 149. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2020.105154>
- Dewey, K. G., & Oaks, B. M. (2017). U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl 6), 1694S. <https://doi.org/10.3945/AJCN.117.156075>
- Di, H. K., Gan, Y., Lu, K., Wang, C., Zhu, Y., Meng, X., Xia, W. Q., Xu, M. Z., Feng, J., Tian, Q. F., He, Y., Nie, Z. Q., Liu, J. A., Song, F. J., & Lu, Z. X. (2022). Maternal smoking status during pregnancy and low birth weight in offspring: systematic review and meta-analysis of 55 cohort studies published from 1986 to 2020. *World Journal of Pediatrics : WJP*, 18(3), 176–185. <https://doi.org/10.1007/S12519-021-00501-5>
- Diaz M, Rosado JL, Allen LH, Abrams S, Garcia OP. The efficacy of a local ascorbic acid-rich food in improving iron absorption from Mexican diets: a field study using stable isotopes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 436-440.
- Dickey, R. P., & Gasser, R. F. (1993). Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 8(2), 331–337. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREPA138046>
- Dietl, A., Cupisti, S., Beckmann, M. W., Schwab, M., & Zollner, U. (2015). Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 75(8), 827–832. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1546109>
- Diguisto, C., & Dochez, V. (2020). [Consequences of Active Cigarette Smoking in Pregnancy - CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines on the management of smoking during pregnancy]. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, 48(7–8), 559–566. <https://doi.org/10.1016/J.GOFS.2020.03.025>
- Dirix CH, Kester A & Hornstra G. Associations between neonatal birth dimensions and maternal essential and trans fatty acid contents during pregnancy and at delivery. *Br J Nutr*. 2009; 101:399-407.

- Dokkum, W. V. (2003). *The concept of mineral bioavailability*.
- Donald, I., Macvicar, J., & Brown, T. G. (1958). INVESTIGATION OF ABDOMINAL MASSES BY PULSED ULTRASOUND. *The Lancet*, 271(7032), 1188–1195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(58\)91905-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(58)91905-6)
- Drakesmith, H., & Prentice, A. M. (2012). Hepcidin and the iron-infection axis. *Science (New York, N.Y.)*, 338(6108), 768–772. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1224577>
- E., M., NORTON, M., LESLIE M. SCOUTT, M., A., V., & FELDSTEIN, M. (2017). *Callen*. 118–130.
- Elías SL. & Innis, SM. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acid are related to maternal plasma fatty acids , length of gestation, and Birth weight and length. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:807-814
- Elisia, I., Lam, V., Cho, B., Hay, M., Li, M. Y., Yeung, M., Bu, L., Jia, W., Norton, N., Lam, S., & Krystal, G. (2020). The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-76556-7>
- Elsayed, M. E., Sharif, M. U., & Stack, A. G. (2016). Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Advances in Clinical Chemistry*, 75, 71–97. <https://doi.org/10.1016/BS.ACC.2016.03.002>
- Emond, J. A., Karagas, M. R., Baker, E. R., & Gilbert-Diamond, D. (2018). Better Diet Quality during Pregnancy Is Associated with a Reduced Likelihood of an Infant Born Small for Gestational Age: An Analysis of the Prospective New Hampshire Birth Cohort Study. *The Journal of Nutrition*, 148(1), 22–30. <https://doi.org/10.1093/JN/NXX005>
- Favier, J.-C., Feinberg, Max., Toque, C., & Ireland, J. (1995). *Répertoire général des aliments : Table de composition*. 1–930.
- Ferguson, K. K., Kamai, E. M., Cantonwine, D. E., Mukherjee, B., Meeker, J. D., & McElrath, T. F. (2018). Associations between repeated ultrasound measures of fetal growth and biomarkers of maternal oxidative stress and

inflammation in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 80(4). <https://doi.org/10.1111/AJI.13017>

Fernández-Barrés, S., Romaguera, D., Valvi, D., Martínez, D., Vioque, J., Navarrete-Muñoz, E. M., Amiano, P., Gonzalez-Palacios, S., Guxens, M., Pereda, E., Riaño, I., Tardón, A., Iñiguez, C., Arija, V., Sunyer, J., & Vrijheid, M. (2016). Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: the INMA birth cohort study. *Pediatric Obesity*, 11(6), 491–499. <https://doi.org/10.1111/IJPO.12092>

Fisher, A. L., & Nemeth, E. (2017). Iron homeostasis during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 1567S-1574S. <https://doi.org/10.3945/AJCN.117.155812>

Forrellat M, Gautier du Défaix H, Fernández N. Metabolismo del Hierro. *Rev Cubana Hematol inmunol Hemoter* 2000; 16: 149-160.

Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, Szponar L, Tetens I, Turrini A, Fletcher R, Wildemann T. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res* 2009; 53.

Gaitán C., D., Olivares G., M., Arredondo O., M., & Pizarro A., F. (2006). BIODISPONIBILIDAD DE HIERRO EN HUMANOS. *Revista Chilena de Nutrición*, 33(2), 142–148. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182006000200003>

Galan, H., & Grobman, W. (2019). ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology*, 133(2), E297–E109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>

Garcia-Casal MN. Carotenoids increase iron absorption from cereal-based food in the human. *Nutr Res* 2006; 26: 340–344.

Gardosi J, Chang A, Kalvan B, Sahota D & Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *The Lancet*.1992, 339:283-87.

- Gardosi, J. (2004). Customized fetal growth standards: rationale and clinical application. *Seminars in Perinatology*, 28(1), 33–40. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2003.12.002>
- Gardosi, J., Mongelli, M., Wilcox, M., & Chang, A. (1995). An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(3), 168–174. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.1995.06030168.X>
- Garzon, S., Cacciato, P. M., Certelli, C., Salvaggio, C., Magliarditi, M., & Rizzo, G. (2020). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Medical Journal*, 35(5), 1–9. <https://doi.org/10.5001/OMJ.2020.108>
- Gascoigne, E. L., Webster, C. M., Honart, A. W., Wang, P., Smith-Ryan, A., & Manuck, T. A. (2023). Physical activity and pregnancy outcomes: an expert review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 5(1). <https://doi.org/10.1016/J.AJOGMF.2022.100758>
- Georgieff, M. K., Krebs, N. F., & Cusick, S. E. (2019). The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annual Review of Nutrition*, 39, 121–146. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NUTR-082018-124213>
- Gete, D. G., Waller, M., & Mishra, G. D. (2020). Effects of maternal diets on preterm birth and low birth weight: a systematic review. *The British Journal of Nutrition*, 123(4), 446–461. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002897>
- Gibbs, C. M., Wendt, A., Peters, S., & Hogue, C. J. (2012). The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26 Suppl 1(0 1), 259–284. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3016.2012.01290.X>
- Goldenberg, R. L., Tamura, T., DuBard, M., Johnston, K. E., Copper, R. L., & Neggers, Y. (1996). Plasma ferritin and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(5), 1356–1359. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70054-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70054-6)

- 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*, *317*(21), 2207–2225. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.3635>
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, *12*(1). <https://doi.org/10.3390/NU12010236>
- Gosdin, L., Sharma, A. J., Suchdev, P. S., Jefferds, M. E., Young, M. F., & Addo, O. Y. (2022). Limits of Detection in Acute-Phase Protein Biomarkers Affect Inflammation
- Grieger, J. A., & Clifton, V. L. (2014). A review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients*, *7*(1), 153–178. <https://doi.org/10.3390/NU7010153>
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Shah, Y. P., King, D. E., Park, S. K., & Sharman, R. S. (1987). Estimating fetal age using multiple parameters: a prospective evaluation in a racially mixed population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *156*(4), 955–957. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90365-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90365-6)
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L., & Park, S. K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *151*(3), 333–337. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4)
- Haider, B. A., Olofin, I., Wang, M., Spiegelman, D., Ezzati, M., & Fawzi, W. W. (2013). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *346*(7916). <https://doi.org/10.1136/BMJ.F3443>
- Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hulten L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; *53*: 112-119.

- Hallberg L, Rossander L, Skauberg AB. Phytates and the morbidity effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 988-996.
- Hanieh, S., Ha, T. T., De Livera, A. M., Simpson, J. A., Thuy, T. T., Khuong, N. C., Thoang, D. D., Tran, T. D., Tuan, T., Fisher, J., & Biggs, B. A. (2015). Antenatal and early infant predictors of postnatal growth in rural Vietnam: A prospective cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, 100(2), 165–173. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2014-306328/-/DC1>
- Hans, S. (2016). Chapter 4. Maternal Adaptations to Pregnancy. In *Self-Assessment and Review: Obstetrics* (9th ed.). JaypeeDigital.
- Hansen, R., Sejer, E. P. F., Holm, C., & Schroll, J. B. (2023). Iron supplements in pregnant women with normal iron status: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 102(9), 1147–1158. <https://doi.org/10.1111/AOGS.1460>
- Haugen, M., Meltzer, H. M., Brantsaeter, A. L., Mikkelsen, T., Østerdal, M. L., Alexander, J., Olsen, S. F., & Bakketeig, L. (2008). Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa): a prospective cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 87(3), 319–324. <https://doi.org/10.1080/00016340801899123>
- Havard, A., Chandran, J. J., & Oei, J. L. (2022). Tobacco use during pregnancy. *Addiction (Abingdon, England)*, 117(6), 1801–1810. <https://doi.org/10.1111/ADD.15792>
- HEATHERTON, T. F., KOZLOWSKI, L. T., FRECKER, R. C., & FAGERSTROM, K. -O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86(9), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Henriksen, T. B., Hjollund, N. H., Jensen, T. K., Bonde, J. P., Andersson, A. M., Kolstad, H., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebak, N. E., & Olsen, J. (2004). Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology*, 160(7), 661–667. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWH259>

- Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*, *142*(1), 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
- Heppe, D. H. M., Van Dam, R. M., Willemsen, S. P., Den Breeijen, H., Raat, H., Hofman, A., Steegers, E. A. P., & Jaddoe, V. W. V. (2011). Maternal milk consumption, fetal growth, and the risks of neonatal complications: the Generation R Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(2), 501–509. <https://doi.org/10.3945/AJCN.111.013854>
- Hollerer, I., Bachmann, A., & Muckenthaler, M. U. (2017). Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica*, *102*(5), 809–817. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2016.160432>
- Hou, J., Cliver, S. P., Tamura, T., Johnston, K. E., & Goldenberg, R. (2000). Maternal serum ferritin and fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*, *95*(3), 447–452. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00562-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00562-1)
- Hua, X. G., Jiang, W., Hu, R., Hu, C. Y., Huang, K., Li, F. L., & Zhang, X. J. (2020). Large for gestational age and macrosomia in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *33*(21), 3549–3558. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1578746>
- Huang, L., Sauve, R., Birkett, N., Fergusson, D., & Van Walraven, C. (2008). Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, *178*(2), 165–172. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.070150>
- Huh, E. C., Hotchkiss, A., Brouillette, J., & Glahn, R. P. (2004). Carbohydrate fractions from cooked fish promote iron uptake by Caco-2 cells. *The Journal of Nutrition*, *134*(7), 1681–1689. <https://doi.org/10.1093/JN/134.7.1681>
- Hultcrantz, M., Modlitba, A., Vasani, S. K., Sjölander, A., Rostgaard, K., Landgren, O., Hjalgrim, H., Ullum, H., Erikstrup, C., Kristinsson,

- S. Y., & Edgren, G. (2020). Hemoglobin concentration and risk of arterial and venous thrombosis in 1.5 million Swedish and Danish blood donors. *Thrombosis Research*, 186, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.011>
- Hurrell, R. F., Reddy, M. B., Juillerat, M., & Cook, J. D. (2006). Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *The Journal of Nutrition*, 136(11), 2808–2812. <https://doi.org/10.1093/JN/136.11.2808>
- Hwang, J. Y., Lee, J. Y., Kim, K. N., Kim, H., Ha, E. H., Park, H., Ha, M., Kim, Y., Hong, Y. C., & Chang, N. (2013). Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: Results from Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Nutrition Journal*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-38>
- Imai, K. (2020). Parity-based assessment of anemia and iron deficiency in pregnant women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 59(6), 838–841. <https://doi.org/10.1016/J.TJOG.2020.09.010>
- Institute of Medicine. DRI Dietary References Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC. National Academy Press. 2005.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. En: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington: National Academy Press, 2001.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulphate. Washington: National Academy Press, 2005
- Ioannou, C., Sarris, I., Hoch, L., Salomon, L. J., & Papageorghiou, A. T. (2013). Standardisation of crown-rump length measurement. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120 Suppl 2(SUPPL. 2), 38–41. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12056>
- Ioannou, G. N., Dominitz, J. A., Weiss, N. S., Heagerty, P. J., & Kowdley, K. V. (2004). The Effect of Alcohol Consumption on the Prevalence of Iron

Overload, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*, 126(5), 1293–1301. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.020>

Jensen, E. A., Foglia, E. E., Dysart, K. C., Simmons, R. A., Aghai, Z. H., Cook, A., Greenspan, J. S., & Demauero, S. B. (2019). Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 104(2), F192–F198. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2017-314171>

Job JC. Retraso de crecimiento intrauterino e hipocrecimientos de comienzo prenatal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia A, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología de la infancia y la adolescencia. Barcelona: Doyma. 2000, p. 155- 75

Johar R, Rayburn W, Weir D, Weir D, Eggert L. Birth weights in term infants. A 50 year perspective. *J Reprod Med*. 1988, 33:813-816

Johnsen, S. L., Rasmussen, S., Sollien, R., & Kiserud, T. (2005). Fetal age assessment based on femur length at 10-25 weeks of gestation, and reference ranges for femur length to head circumference ratios. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 84(8), 725–733. <https://doi.org/10.1111/J.0001-6349.2005.00691.X>

Johnsen, S. L., Rasmussen, S., Sollien, R., & Kiserud, T. (2006). Accuracy of second trimester fetal head circumference and biparietal diameter for predicting the time of spontaneous birth. *Journal of Perinatal Medicine*, 34(5), 367–370. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.074>

Kaiser L, Allen LH; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108(3):553-561

Källén, K. (2004). Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 24(1), 30–34. <https://doi.org/10.1002/UOG.1082>

Kanungo, J., James, A., McMillan, D., Lodha, A., Faucher, D., Lee, S. K., & Shah, P. S. (2011). Advanced maternal age and the outcomes of preterm

- neonates: a social paradox? *Obstetrics and Gynecology*, 118(4), 872–877.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E31822ADD60>
- Kayem G, Grange G, Breart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009, 34:566-571
- Kell, D. B. (2009). Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Medical Genomics*, 2. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-2>
- Kenny, L. C., Lavender, T., McNamee, R., O'Neill, S. M., Mills, T., & Khashan, A. S. (2013). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PloS One*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0056583>
- Kesmodel, U., Wisborg, K., Olsen, S. F., Henriksen, T. B., & Secher, N. J. (2002). Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology*, 155(4), 305–312. <https://doi.org/10.1093/AJE/155.4.305>
- Khalil, A., Syngelaki, A., Maiz, N., Zinevich, Y., & Nicolaides, K. H. (2013). Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(6), 634–643. <https://doi.org/10.1002/UOG.12494>
- Kildahl-Andersen O, Dahl IM, Thorstensen K, Sagen E. Iron deficiency anemia in a patient with excessive urinary iron loss. *Eur J Haematol* 2000; 64: 204-205.
- Kim, H., Hwang, J. Y., Ha, E. H., Park, H., Ha, M., Lee, S. H., Hong, Y. C., & Chang, N. (2011). Fruit and vegetable intake influences the association between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and a marker of oxidative stress in pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(10), 1118–1125. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2011.77>

- King, J. C. (2011). Zinc: an essential but elusive nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(2). <https://doi.org/10.3945/AJCN.110.005744>
- Kiserud, T., & Johnsen, S. L. (2009). Biometric assessment. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *23*(6), 819–831. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2009.06.007>
- Kiserud, T., Piaggio, G., Carroli, G., Widmer, M., Carvalho, J., Neerup Jensen, L., Giordano, D., Cecatti, J. G., Abdel Aleem, H., Talegawkar, S. A., Benachi, A., Diemert, A., Tshetu Kitoto, A., Thinkhamrop, J., Lumbiganon, P., Tabor, A., Kriplani, A., Gonzalez Perez, R., Hecher, K., ... Platt, L. D. (2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Medicine*, *14*(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002220>
- Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, L., Day, J., Cadwell, B., & Nemeth, E. (2014). Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients* *2014*, Vol. 6, Pages 3062-3083, *6*(8), 3062–3083. <https://doi.org/10.3390/NU6083062>
- Kominiarek, M. A., & Peaceman, A. M. (2017). Gestational Weight Gain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *217*(6), 642. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2017.05.040>
- Lampl, M., Kusanovic, J. P., Erez, O., Gotsch, F., Espinoza, J., Goncalves, L., Lee, W., Gomez, R., Nien, J. K., Frongillo, E. A., & Romero, R. (2009). Growth perturbations in a phenotype with rapid fetal growth preceding preterm labor and term birth. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council*, *21*(6), 782–792. <https://doi.org/10.1002/AJHB.20880>
- Lange, S., Probst, C., Rehm, J., & Popova, S. (2018). National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global Health*, *6*(7), e769–e776. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30223-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30223-7)
- Lao, T. T., Tam, K. F., & Chan, L. Y. (2000). Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably

- affected by maternal iron excess. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 15(8), 1843–1848. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/15.8.1843>
- Laopaiboon, M., Lumbiganon, P., Intarut, N., Mori, R., Ganchimeg, T., Vogel, J. P., Souza, J. P., Gülmezoglu, A. M., & WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. (2014). Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121 Suppl 1, 49–56. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12659>
- Layrisse, M., & Martinez-Torres, C. (1971). Food iron absorption: iron supplementation of food. *Progress in Hematology*, 7, 137–160. <https://europepmc.org/article/MED/4950581>
- Lee, A. C. C., Kozuki, N., Cousens, S., Stevens, G. A., Blencowe, H., Silveira, M. F., Sania, A., Rosen, H. E., Schmiegelow, C., Adair, L. S., Baqui, A. H., Barros, F. C., Bhutta, Z. A., Caulfield, L. E., Christian, P., Clarke, S. E., Fawzi, W., Gonzalez, R., Humphrey, J., ... Katz, J. (2017). Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 358. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J3677>
- Lee, W., Balasubramaniam, M., Deter, R. L., Hassan, S. S., Gotsch, F., Kusanovic, J. P., Gonçalves, L. F., & Romero, R. (2009). Fetal growth parameters and birth weight: their relationship to neonatal body composition. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(4), 441–446. <https://doi.org/10.1002/UOG.6317>
- Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, Chiarpotto E, Camandola S, Vogel S, dargel R, Poli G. The lipid peroxidation end product 4-hydroxyl-2, 3-nonenal up regulates transforming growth factor betal expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997; 11: 851-857.
- Liu, D., Li, S., Zhang, B., Kang, Y., Cheng, Y., Zeng, L., Chen, F., Mi, B., Qu, P., Zhao, D., Zhu, Z., Yan, H., Wang, D., & Dang, S. (2022).

- Maternal Hemoglobin Concentrations and Birth Weight, Low Birth Weight (LBW), and Small for Gestational Age (SGA): Findings from a Prospective Study in Northwest China. *Nutrients*, 14(4), 858. <https://doi.org/10.3390/NU14040858>
- Liu, J., Wang, X. F., Wang, Y., Wang, H. W., & Liu, Y. (2014). The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine*, 93(27). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000210>
- Loughna, P., Chitty, L., Evans, T., & Chudleigh, T. (2009). Fetal size and dating: Charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound*, 17(3), 160–166. [https://doi.org/10.1179/174313409X448543/ASSET/174313409X448543.FP.PNG\\_V03](https://doi.org/10.1179/174313409X448543/ASSET/174313409X448543.FP.PNG_V03)
- Loy, S. L., Lim, L. M., Chan, S. Y., Tan, P. T., Chee, Y. L., Quah, P. L., Chan, J. K. Y., Tan, K. H., Yap, F., Godfrey, K. M., Shek, L. P. C., Chong, M. F. F., Kramer, M. S., Chong, Y. S., & Chi, C. (2019). Iron status and risk factors of iron deficiency among pregnant women in Singapore: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12889-019-6736-Y/TABLES/2>
- Mairbäurl, H. (2013). Red blood cells in sports: Effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Frontiers in Physiology*, 4 NOV, 70509. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2013.00332/BIBTEX>
- Malabarey, O. T., Balayla, J., Klam, S. L., Shrim, A., & Abenhaim, H. A. (2012). Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 25(2), 98–102. <https://doi.org/10.1016/J.JPAG.2011.09.004>
- Mani, I., Dwarkanath, P., Thomas, T., Thomas, A., & Kurpad, A. V. (2016). Maternal fat and fatty acid intake and birth outcomes in a South Indian population. *International Journal of Epidemiology*, 45(2), 523–531. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYW010>
- Manning FA. General principles and applications of ultrasonography. In: Creasy RK, Resnik R, editors *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. Philadelphia. Saunders, 2004

- Maraj, H., & Kumari, S. (2021). No clarity on the definition of parity: A survey accessing interpretation of the word parity amongst obstetricians and midwives and a literature review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 263, 15–19. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2021.05.042>
- Marchi, J., Berg, M., Dencker, A., Olander, E. K., & Begley, C. (2015). Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(8), 621–638. <https://doi.org/10.1111/OBR.12288>
- Martínez-Galiano, J. M., Olmedo-Requena, R., Barrios-Rodríguez, R., Amezcua-Prieto, C., Bueno-Cavanillas, A., Salcedo-Bellido, I., Jimenez-Moleon, J. J., & Delgado-Rodríguez, M. (2018). Effect of Adherence to a Mediterranean Diet and Olive Oil Intake during Pregnancy on Risk of Small for Gestational Age Infants. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 1234, 10(9), 1234. <https://doi.org/10.3390/NU10091234>
- Martínez-Zamora, M. D., Martín-Martínez, C., Martínez-de-Quel, Ó., & Valenzuela, P. L. (2024). Influence of Preterm Birth and Low Birthweight on Physical Fitness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Sports Medicine (Auckland, N.z.)*, 54(7), 1907. <https://doi.org/10.1007/S40279-024-02026>
- Mataix-Verdú, J., García-Diz, L., Mañas-Almendros, M., Martínez de Victoria, E., Llopis-González, J. *Tablas de Composición de Alimentos*. (Spanish Food Composition Tables), 5th edn. (Universidad de Granada, Granada, 2009)
- Mayasari, N. R., Hu, T.-Y., Chao, J. C. J., Bai, C. H., Chen, Y. C., Huang, Y. L., Chang, C.-C., Wang, F.-F., Hadi, H., Nurwanti, E., & Chang, J.-S. (2021). Associations of the pre-pregnancy weight status with anaemia and the erythropoiesis-related micronutrient status. *Public Health Nutrition*, 24(18), 6247–6257. <https://doi.org/10.1017/S1368980021002627>
- Mayer, C., & Joseph, K. S. (2013). Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 136–145. <https://doi.org/10.1002/UOG.11204>

- McCarthy, E. A., & Walker, S. P. (2014). International fetal growth standards: one size fits all. *Lancet (London, England)*, *384*(9946), 835–836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61416-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61416-1)
- McCowan, L. M., Figueras, F., & Anderson, N. H. (2018). Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *218*(2S), S855–S868. <https://doi.org/10.1016/j.AJOG.2017.12.004>
- McMurrugh, K., Vieira, M. C., & Sankaran, S. (2024). Fetal macrosomia and large for gestational age. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, *34*(3), 66–72. <https://doi.org/10.1016/J.OGRM.2023.12.003>
- Means, R. T. (2020). Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*, *12*(2). <https://doi.org/10.3390/NU12020447>
- Mehta, K., Farnaud, S., & Patel, V. B. (2016). Molecular Effects of Alcohol on Iron Metabolism. *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition: A Volume in the Molecular Nutrition Series*, 355–368. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800773-0.00028-8>
- Menon, R. (2014). Oxidative Stress Damage as a Detrimental Factor in Preterm Birth Pathology. *Frontiers in Immunology*, *5*(NOV). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2014.00567>
- Mikkelsen, T. B., Østerdal, M. L., Knudsen, V. K., Haugen, M., Meltzer, H. M., Bakketeig, L., & Olsen, S. F. (2008). Association between a Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among Danish women: a prospective cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *87*(3), 325–330. <https://doi.org/10.1080/00016340801899347>
- Milani, S., Bossi, A., Bertino, E., Di Battista, E., Coscia, A., Aicardi, G., Fabris, C., & Benso, L. (2005). Differences in Size at Birth Are Determined by Differences in Growth Velocity during Early Prenatal Life. *Pediatric Research* 2005 *57*:2, *57*(2), 205–210. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000148452.98518.d5>

- Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 87:949-959.
- Milman, N., Bergholt, T., Eriksen, L., Byg, K. E., Graudal, N., Pedersen, P., & Hertz, J. (2005). Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 84(3), 238–247. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x>
- Milman, N., Paszkowski, T., Cetin, I., & Castelo-Branco, C. (2016). Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecological Endocrinology*, 32(7), 509–516. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1149161>
- Milman, N. T., & Milman, N. T. (2021). Managing Genetic Hemochromatosis: An Overview of Dietary Measures, Which May Reduce Intestinal Iron Absorption in Persons With Iron Overload. *Gastroenterology Research*, 14(2), 66–80. <https://doi.org/10.14740/gr.v14i2.1366>
- Milman, N., Taylor, C. L., Merkel, J., & Brannon, P. M. (2017). Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl 6), 1655S-1662S. <https://doi.org/10.3945/AJCN.117.156000>
- Mongelli, M., & Gardosi, J. (1995). Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low-risk population. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 6(5), 340–344. <https://doi.org/10.1046/J.1469-0705.1995.06050340.X>
- Mota, P., & Bo, K. (2021). ACOG Committee Opinion No. 804: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetrics and Gynecology*, 137(2), 376. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004267>
- Mozaffarian, D., & Rimm, E. B. (2006). Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*, 296(15), 1885–1899. <https://doi.org/10.1001/JAMA.296.15.1885>

- Nam, H. K., & Lee, K. H. (2018). Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 23(1), 9–13. <https://doi.org/10.6065/APEM.2018.23.1.9>
- Ni, S., Yuan, Y., Kuang, Y., & Li, X. (2022). Iron Metabolism and Immune Regulation. *Frontiers in Immunology*, 13, 816282. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.816282/BIBTEX>
- Olivares M, Arredondo M, Pizarro F. Hierro. En: Gil A. Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. 2nd ed. Madrid: Ed Médica Panamericana, 2010; pp. 670-686.
- Olivares, M., & Walter, T. (2004). Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro. *Revista de Nutrição*, 17(1), 05–14. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100001>
- Oliver-Williams, C., Vladutiu, C. J., Loehr, L. R., Rosamond, W. D., & Stuebe, A. M. (2019). The Association Between Parity and Subsequent Cardiovascular Disease in Women: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Women's Health (2002)*, 28(5), 721–727. <https://doi.org/10.1089/JWH.2018.7161>
- Olsen, S. F., Halldorsson, T. I., Willett, W. C., Knudsen, V. K., Gillman, M. W., Mikkelsen, T. B., Olsen, J., Remacle, C., Bréant, B., Hales, C. N., Ozanne, S., Rees, W. D., & Reusens, B. (2007). Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(4), 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/AJCN/86.4.1104>
- Ortega RM. Food, pregnancy and lactation. Dietary guidelines for pregnant women. *Public Health Nutr*, 2001; 4:1343-1346.
- Pang, M. W., Leung, T. N., Sahota, D. S., Lau, T. K., & Chang, A. M. Z. (2003). Customizing fetal biometric charts. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 22(3), 271–276. <https://doi.org/10.1002/UOG.196>

- Papageorghiou, A. T., Ohuma, E. O., Altman, D. G., Todros, T., Ismail, L. C., Lambert, A., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Purwar, M., Noble, J. A., Pang, R., Victora, C. G., Barros, F. C., Carvalho, M., Salomon, L. J., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., & Villar, J. (2014a). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, *384*(9946), 869–879. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61490-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61490-2)
- Papageorghiou, A. T., Ohuma, E. O., Altman, D. G., Todros, T., Ismail, L. C., Lambert, A., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Purwar, M., Noble, J. A., Pang, R., Victora, C. G., Barros, F. C., Carvalho, M., Salomon, L. J., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., & Villar, J. (2014b). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet (London, England)*, *384*(9946), 869–879. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61490-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61490-2)
- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36: 77-82.
- Parisi, F., Berti, C., Mandò, C., Martinelli, A., Mazzali, C., & Cetin, I. (2017). Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *30*(15), 1787–1792. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1224841>
- Parisi, F., di Bartolo, I., Savasi, V. M., & Cetin, I. (2019). Micronutrient supplementation in pregnancy: Who, what and how much? *Obstetric Medicine*, *12*(1), 5–13. <https://doi.org/10.1177/1753495X18769213>

- Parlapani, E., Agakidis, C., Karagiozoglou-Lampoudi, T., Sarafidis, K., Agakidou, E., Athanasiadis, A., & Diamanti, E. (2017). The Mediterranean diet adherence by pregnant women delivering prematurely: association with size at birth and complications of prematurity. *https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1399120*, 32(7), 1084–1091. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1399120>
- Patra, J., Bakker, R., Irving, H., Jaddoe, V. W. V., Malini, S., & Rehm, J. (2011). Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 118(12), 1411–1421. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2011.03050.X>
- Paul, B. T., Manz, D. H., Torti, F. M., & Torti, S. V. (2017). Mitochondria and Iron: current questions. *Expert Review of Hematology*, 10(1), 65–79. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1268047>
- Pedersen, P., & Milman, N. (2009). Genetic screening for HFE hemochromatosis in 6,020 Danish men: Penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants. *Annals of Hematology*, 88(8), 775–784. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0679-1>
- Pedersen, N. G., Wøjdemann, K. R., Scheike, T., & Tabor, A. (2008). Fetal growth between the first and second trimesters and the risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32(2), 147–154. <https://doi.org/10.1002/UOG.6109>
- Peña Salas, M. S., Escribano Cobalea, M., & López González, E. (2021). Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*, 48(3). <https://doi.org/10.1016/J.GINE.2020.09.003>
- Peña-Rosas, J. P., De-Regil, L. M., Dowswell, T., & Viteri, F. E. (2012). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736>. PUB4

- Peña-Rosas, J. P., De-Regil, L. M., Garcia-Casal, M. N., & Dowswell, T. (2015). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7), 1–527. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.PUB5>
- Peña-Rosas, J. P., & Viteri, F. E. (2009). Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.PUB3>
- Peng, X., Guohong, J., Wenlong, Z., Lili, F., Changkun, L., & Dezheng, W. (2021). [Study of influence of birth weight on risk of chronic diseases and blood uric acid in adulthood]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 42(7), 1213–1217. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.CN112338-20200831-01112>
- Pereira, M. A., Jacobs, D. R., Van Horn, L., Slattery, M. L., Kartashov, A. I., & Ludwig, D. S. (2002). Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*, 287(16), 2081–2089. <https://doi.org/10.1001/JAMA.287.16.2081>
- Petersen, K. M., Parkinson, A. J., Nobmann, E. D., Bulkow, L., Yip, R., & Mokdad, A. (1996). Iron Deficiency Anemia among Alaska Natives May Be Due to Fecal Loss Rather than Inadequate Intake. *The Journal of Nutrition*, 126(11), 2774–2783. <https://doi.org/10.1093/JN/126.11.2774>
- Petry, C. J. (2022). Iron Supplementation in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(22). <https://doi.org/10.3390/NU14224791>
- Petry, C. J., Ong, K. K., Hughes, I. A., & Dunger, D. B. (2021). Associations between maternal iron supplementation in pregnancy and changes in offspring size at birth reflect those of multiple micronutrient supplementation. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/NU13072480/S1>
- Pettker, C. M., Goldberg, J. D., El-Sayed, Y. Y., & Copel, J. A. (2017). Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstetrics and Gynecology*, 129(5), E150–E154. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002046>

- Pfeiffer, C. M., & Looker, A. C. (2017). Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl 6), 1606S-1614S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155887>
- Pineles, B. L., Hsu, S., Park, E., & Samet, J. M. (2016). Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 184(2), 87–97. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWV301>
- Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M., & Capanoglu, E. (2022). Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*, 7(24), 20441–20456. [https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C01833/ASSET/IMAGES/LARGE/AO2C01833\\_0002.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C01833/ASSET/IMAGES/LARGE/AO2C01833_0002.JPEG)
- Poojari, V. G., Jose, A., & Pai, M. V. (2022). Sonographic Estimation of the Fetal Head Circumference: Accuracy and Factors Affecting the Error. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 72(Suppl 1), 134–138. <https://doi.org/10.1007/S13224-021-01574-Y>
- Popova, S., Lange, S., Probst, C., Gmel, G., & Rehm, J. (2017). Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global Health*, 5(3), e290–e299. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9)
- Potdar, R. D., Sahariah, S. A., Gandhi, M., Kehoe, S. H., Brown, N., Sane, H., Dayama, M., Jha, S., Lawande, A., Coakley, P. J., Marley-Zagar, E., Chopra, H., Shivshankaran, D., Chheda-Gala, P., Muley-Lotankar, P., Subbulakshmi, G., Wills, A. K., Cox, V. A., Taskar, V., ... Fall, C. H. D. (2014). Improving women's diet quality preconceptionally and during gestation: effects on birth weight and prevalence of low birth weight--a randomized controlled efficacy trial in India (Mumbai Maternal Nutrition Project). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(5), 1257–1268. <https://doi.org/10.3945/AJCN.114.084921>
- Preziosi, P., Prual, A., Galan, P., Daouda, H., Boureima, H., & Hercberg, S. (1997). Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant

- women: consequences for newborns. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(5), 1178–1182. <https://doi.org/10.1093/AJCN/66.5.1178>
- Puig, S., Ramos-Alonso, L., Romero, A. M., & Martínez-Pastor, M. T. (2017). The elemental role of iron in DNA synthesis and repair. *Metallomics*, 9(11), 1483–1500. <https://doi.org/10.1039/C7MT00116A>
- Quezada-pinedo, H. G., Cassel, F., Duijts, L., Muckenthaler, M. U., Gassmann, M., Jaddoe, V. W. V., Reiss, I. K. M., & Vermeulen, M. J. (2021). Maternal Iron Status in Pregnancy and Child Health Outcomes after Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/NU13072221>
- Rahman, S. M., Siraj, M. S., Islam, M. R., Rahman, A., & Ekström, E. C. (2021). Association between maternal plasma ferritin level and infants' size at birth: a prospective cohort study in rural Bangladesh. *Global Health Action*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/16549716.2020.1870421>
- Rao, S., Yajnik, C. S., Kanade, A., Fall, C. H. D., Margetts, B. M., Jackson, A. A., Shier, R., Joshi, S., Rege, S., Lubree, H., & Desai, B. (2001). Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *The Journal of Nutrition*, 131(4), 1217–1224. <https://doi.org/10.1093/JN/131.4.1217>
- Reddy, U. M., Abuhamad, A. Z., Levine, D., & Saade, G. R. (2014). Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstetrics and Gynecology*, 123(5), 1070–1082. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000245>
- Roberfroid, D., Huybregts, L., Lanou, H., Habicht, J. P., Henry, M. C., Meda, N., & Kolsteren, P. (2012). Prenatal micronutrient supplements cumulatively increase fetal growth. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 548–554. <https://doi.org/10.3945/JN.111.148015>

- Rodríguez IT, Ballart JF, Pastor GC, Jordà EB, Val VA. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez [Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: reproducibility and validity]. *Nutr Hosp.* 2008 May-Jun;23(3):242-52. Spanish. PMID: 18560701.
- Rodríguez, G., Collado, M. P., Samper, M. P., Biosca, M., Bueno, O., Valle, S., Ventura, P., & Garagorri, J. M. (2011). Subcutaneous fat distribution in small for gestational age newborns. *Journal of Perinatal Medicine*, 39(3), 355–357. <https://doi.org/10.1515/JPM.2011.023>
- Rodriguez-Bernal, C., Rebagliato, & Ballester. (2012a). Maternal nutrition and fetal growth: the role of iron status and intake during pregnancy. *Nutrition and Dietary Supplements*, 25. <https://doi.org/10.2147/nds.s13093>
- Rodriguez-Bernal, C., Rebagliato, & Ballester. (2012b). Maternal nutrition and fetal growth: the role of iron status and intake during pregnancy. *Nutrition and Dietary Supplements*, 25. <https://doi.org/10.2147/nds.s13093>
- Rush, D. (2000). Nutrition and maternal mortality in the developing world. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1 Suppl). <https://doi.org/10.1093/AJCN/72.1.212S>
- Saenger, P., Czernichow, P., Hughes, I., & Reiter, E. O. (2007). Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrine Reviews*, 28(2), 219–251. <https://doi.org/10.1210/ER.2006-0039>
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C. M., Chalouhi, G. E., Da Silva Costa, F., Hernandez-Andrade, E., Malinger, G., Munoz, H., Paladini, D., Prefumo, F., Sotiriadis, A., Toi, A., & Lee, W. (2022). ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 59(6), 840–856. <https://doi.org/10.1002/UOG.24888>
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Bilardo, C. M., Chalouhi, G. E., Ghi, T., Kagan, K. O., Lau, T. K., Papageorgiou, A. T., Raine-Fenning, N. J., Stirnemann, J., Suresh, S., Tabor, A., Timor-Tritsch, I. E., Toi, A., & Yeo,

- G. (2013). ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(1), 102–113. <https://doi.org/10.1002/UOG.12342>
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Da Silva Costa, F., Deter, R. L., Figueras, F., Ghi, T., Glanc, P., Khalil, A., Lee, W., Napolitano, R., Papageorgiou, A., Sotiradis, A., Stirnemann, J., Toi, A., & Yeo, G. (2019). ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(6), 715–723. <https://doi.org/10.1002/UOG.20272>
- Salomon, L. J., Bernard, M., Amarsy, R., Bernard, J. P., & Ville, Y. (2009). The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(5), 506–511. <https://doi.org/10.1002/UOG.6371>
- Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001; 85: S181-S185.
- Sangkhae, V., Fisher, A. L., Ganz, T., & Nemeth, E. (2023). Iron Homeostasis During Pregnancy: Maternal, Placental, and Fetal Regulatory Mechanisms. *Annual Review of Nutrition*, 43, 279–300. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NUTR-061021-030404>
- Santos, S., Voerman, E., Amiano, P., Barros, H., Beilin, L. J., Bergström, A., Charles, M. A., Chatzi, L., Chevrier, C., Chrousos, G. P., Corpeleijn, E., Costa, O., Costet, N., Crozier, S., Devereux, G., Doyon, M., Eggesbø, M., Fantini, M. P., Farchi, S., ... Jaddoe, V. W. V. (2019). Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: An individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 126(8), 984. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15661>
- Saunders, L., Guldner, L., Costet, N., Kadhel, P., Rouget, F., Monfort, C., Thomé, J. P., Multigner, L., & Cordier, S. (2014). Effect of a Mediterranean

- diet during pregnancy on fetal growth and preterm delivery: results from a French Caribbean Mother-Child Cohort Study (TIMOUN). *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 28(3), 235–244. <https://doi.org/10.1111/PPE.12113>
- Scanlon, K. S., Yip, R., Schieve, L. A., & Cogswell, M. E. (2000a). *High and Low Hemoglobin Levels During Pregnancy: Differential Risks for Preterm Birth and Small for Gestational Age*.
- Scanlon, K. S., Yip, R., Schieve, L. A., & Cogswell, M. E. (2000b). High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstetrics and Gynecology*, 96(5 Pt 1), 741–748. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00982-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00982-0)
- Scholl, T. O. (1998). High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstetrics and Gynecology*, 92(2), 161–166. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00157-4)
- Scholl, T. O. (2005). Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5). <https://doi.org/10.1093/AJCN/81.5.1218>
- Scholl, T. O., & Hediger, M. L. (1994). Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59(2 Suppl). <https://doi.org/10.1093/AJCN/59.2.492S>
- Scholl, T. O., Hediger, M. L., Fischer, R. L., & Shearer, J. W. (1992). Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), 985–988. <https://doi.org/10.1093/AJCN/55.5.985>
- Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, Plasencia A. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr* 2007; 10: 1354-1367.
- Shaji Geetha, N., Bobby, Z., Dorairajan, G., & Jacob, S. E. (2022). Increased hepcidin levels in preeclampsia: a protective mechanism against iron overload mediated oxidative stress? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of*

- Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(4), 636–641. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1730322>
- Shamas, A. G. (2023). Primary Hereditary Haemochromatosis and Pregnancy. *GastroHep*, 2023(1), 2674203. <https://doi.org/10.1155/2023/2674203>
- Shan, D., Qiu, P. Y., Wu, Y. X., Chen, Q., Li, A. L., Ramadoss, S., Wang, R. R., & Hu, Y. Y. (2018). Pregnancy Outcomes in Women of Advanced Maternal Age: a Retrospective Cohort Study from China. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-018-29889-3>
- Sharp, P. A. (2010). Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 80(4–5), 231–242. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/A000029>
- Sharp, P., & Srai, S. K. (2007). Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World Journal of Gastroenterology*, 13(35), 4716–4724. <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I35.4716>
- Shastri, L., Mishra, P. E., Dwarkanath, P., Thomas, T., Duggan, C., Bosch, R., McDonald, C. M., Thomas, A., & Kurpad, A. V. (2015). Association of oral iron supplementation with birth outcomes in non-anaemic South Indian pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), 609–613. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2014.248>
- Shi, L., Macinko, J., Starfield, B., Xu, J., Regan, J., Politzer, R., & Wulu, J. (2004). Primary care, infant mortality, and low birth weight in the states of the USA. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(5), 374–380. <https://doi.org/10.1136/JECH.2003.013078>
- Siege-Riz, A. M., Hartzema, A. G., Turnbull, C., Thorp, J., McDonald, T., & Cogswell, M. E. (2006a). The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(2), 512–519. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2005.08.011>

- Siega-Riz, A. M., Hartzema, A. G., Turnbull, C., Thorp, J., McDonald, T., & Cogswell, M. E. (2006b). The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *194*(2), 512–519. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2005.08.011>
- Silva, L. M., Jansen, P. W., Steegers, E. A. P., Jaddoe, V. W. V., Arends, L. R., Tiemeier, H., Verhulst, F. C., Moll, H. A., Hofman, A., Mackenbach, J. P., & Raat, H. (2010). Mother's educational level and fetal growth: the genesis of health inequalities. *International Journal of Epidemiology*, *39*(5), 1250–1261. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYQ069>
- Singla, P. N., Tyagi, M., Kumar, A., Dash, D., & Shankar, R. (1997). Fetal growth in maternal anaemia. *Journal of Tropical Pediatrics*, *43*(2), 89–92. <https://doi.org/10.1093/TROPEJ/43.2.89>
- Sissala, N., Mustaniemi, S., Kajantie, E., Väärasmäki, M., & Koivunen, P. (2022). Higher hemoglobin levels are an independent risk factor for gestational diabetes. *Scientific Reports 2022 12:1*, *12*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05801-y>
- Sloan NL, Lederman SA, Leighton J, *et al.* The effect of prenatal dietary protein intake on birth weight. *Nutr Res.* 2001;*21*(1-2):129-139
- Smith, C., Teng, F., Branch, E., Chu, S., & Joseph, K. S. (2019). Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated with Anemia in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, *134*(6), 1234–1244. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003557>
- Smith, G. C. S. (2004). First trimester origins of fetal growth impairment. *Seminars in Perinatology*, *28*(1), 41–50. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2003.10.012>
- Smith-Bindman, R., Chu, P. W., Ecker, J. L., Feldstein, V. A., Filly, R. A., & Bacchetti, P. (2002). US evaluation of fetal growth: prediction of neonatal outcomes. *Radiology*, *223*(1), 153–161. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2231010876>
- Smuts, C. M., Huang, M., Mundy, D., Plasse, T., Major, S., & Carlson, S. E. (2003). A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation

- during the third trimester of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 101(3), 469–479. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02585-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02585-1)
- Sociedad Española De Nutrición Comunitaria*. (n.d.). Retrieved August 25, 2024, from <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guia-de-alimentacion-saludablesenc>
- Soneji, S., & Beltrán-Sánchez, H. (2019). Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Network Open*, 2(4). <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.2514>
- Soppi, E. T. (2018). Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. *Clinical Case Reports*, 6(6), 1082–1086. <https://doi.org/10.1002/CCR3.1529>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 9(APR), 342848. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00754/BIBTEX>
- Steer, P., Alam, m. A., Wadsworth, J., & Welch, A. (1995). Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 310(6978), 489. <https://doi.org/10.1136/BMJ.310.6978.489>
- Stevens, G. A., Finucane, M. M., De-Regil, L. M., Paciorek, C. J., Flaxman, S. R., Branca, F., Peña-Rosas, J. P., Bhutta, Z. A., & Ezzati, M. (2013). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet. Global Health*, 1(1). [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
- Stevens, G. A., Paciorek, C. J., Flores-Urrutia, M. C., Borghi, E., Namaste, S., Wirth, J. P., Suchdev, P. S., Ezzati, M., Rohner, F., Flaxman, S. R., & Rogers, L. M. (2022). National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000-19: a pooled analysis of population-representative data. *The Lancet. Global Health*, 10(5), e627–e639. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00084-5)

- Sultana, Z., Qiao, Y., Maiti, K., & Smith, R. (2023). Involvement of oxidative stress in placental dysfunction, the pathophysiology of fetal death and pregnancy disorders. *Reproduction*, *166*(2), R25–R38. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0278>
- Sun, M. H., Wen, Z. Y., Wang, R., Gao, C., Yin, J. L., Chang, Y. J., Wu, Q. J., & Zhao, Y. H. (2022). Parity and Metabolic Syndrome Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Observational Studies With 62,095 Women. *Frontiers in Medicine*, *9*. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.926944/PDF>
- Szajewska H, Horvath A & Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006; *83*, 1337-1344
- Szostak-Wegierek, D. (2014). Intrauterine nutrition: long-term consequences for vascular health. *International Journal of Women's Health*, *6*(1), 647–656. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S48751>
- Tabla de composición de alimentos. Quinta edición - Universidad de Granada.* (n.d.). Retrieved August 25, 2024, from [https://editorial.ugr.es/libro/tabla-de-composicion-de-alimentos\\_137135/](https://editorial.ugr.es/libro/tabla-de-composicion-de-alimentos_137135/)
- Tao, Y., Kang, J., Liu, J., Duan, J., Wang, F., Shi, Y., Li, Y., Wang, C., Xu, D., Qu, X., Guo, J., Ma, J., & Zhang, Y. (2022). Association of low birthweight and small for gestational age with maternal ferritin levels: A retrospective cohort study in China. *Frontiers in Nutrition*, *9*. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2022.1002702>
- THE GLOBAL PREVALENCE OF ANAEMIA IN 2011 THE GLOBAL PREVALENCE OF ANAEMIA IN 2011 ii WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.* (2015). [www.who.int](http://www.who.int)
- Thompson, J. M. D., Wall, C., Becroft, D. M. O., Robinson, E., Wild, C. J., & Mitchell, E. A. (2010). Maternal dietary patterns in pregnancy and the association with small-for-gestational-age infants. *The British*

- Journal of Nutrition*, 103(11), 1665–1673. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993606>
- Timmermans, S., Steegers-Theunissen, R. P., Vujkovic, M., Den Breeijen, H., Russcher, H., Lindemans, J., MacKenbach, J., Hofman, A., Lesaffre, E. E., Jaddoe, V. V., & Steegers, E. A. (2012). The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study. *The British Journal of Nutrition*, 108(8), 1399–1409. <https://doi.org/10.1017/S000711451100691X>
- Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010; 25: 350-365.
- Traylor, C. S., Johnson, J. D., Kimmel, M. C., & Manuck, T. A. (2020). Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and nonpharmacologic approaches for reduction: an expert review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(4). <https://doi.org/10.1016/J.AJOGMF.2020.100229>
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England Journal of Medicine*, 348(26), 2599–2608. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA025039>
- Trichopoulou, A., Martínez-González, M. A., Tong, T. Y. N., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., Mozaffarian, D., & de Lorgeril, M. (2014). Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-112>
- Trygg K, Lund-Larsen K, Sandstad B, Hoffman HJ, Jacobsen G, Bakketeig LS. Do pregnant smokers eat differently from pregnant non-smokers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9: 307-319.
- Tudehope, D., Vento, M., Bhutta, Z., & Pachi, P. (2013). Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *The Journal of Pediatrics*, 162(3 Suppl). <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2012.11.057>

- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 397–409. <https://doi.org/10.1038/NRN2647>
- Vaiserman, A. M. (2018). Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 173, 61–70. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2018.04.003>
- Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez.* (n.d.). Retrieved August 25, 2024, from [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112008000300011](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000300011)
- Van Dokkum. The concept of mineral bioavailability. En: Vaquero MP, GarcíaArias T, Carbajal A, Sánchez-Muniz FJ. Bioavailability of minerals and minor dietary components. Metabolic and technological aspects. Trivadrum: Research Signpost, 2003; pp. 1-18.
- Van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, Vrijkotte TG & Bonset GH. Maternal essential fatty acids status early in pregnancy and term birthweight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 71:887-895.
- Vanek, T., & Kohli, A. (2023). Biochemistry, Myoglobin. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544256/>
- Vázquez, L. I., Arija, V., Aranda, N., Aparicio, E., Serrat, N., Fargas, F., Ruiz, F., Pallejà, M., Coronel, P., Gimeno, M., & Basora, J. (2019). The effectiveness of different doses of iron supplementation and the prenatal determinants of maternal iron status in pregnant spanish women: ECLIPSES study. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102418>
- Verburg, B. O., Steegers, E. A. P., De Ridder, M., Snijders, R. J. M., Smith, E., Hofman, A., Moll, H. A., Jaddoe, V. W. V., & Witteman, J. C. M. (2008). New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(4), 388–396. <https://doi.org/10.1002/UOG.5225>

- Villar, J., Ismail, L. C., Victora, C. G., Ohuma, E. O., Bertino, E., Altman, D. G., Lambert, A., Papageorgiou, A. T., Carvalho, M., Jaffer, Y. A., Gravett, M. G., Purwar, M., Frederick, I. O., Noble, A. J., Pang, R., Barros, F. C., Chumlea, C., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., ... Enquobahrie, D. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet (London, England)*, *384*(9946), 857–868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
- Vujkovic, M., Steegers, E. A., Looman, C. W., Ocké, M. C., Van Der Spek, P. J., & Steegers-Theunissen, R. P. (2009). The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *116*(3), 408–415. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2008.01963.X>
- Wadhwa, P. D., Culhane, J. F., Rauh, V., & Barve, S. S. (2001). Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Maternal and Child Health Journal*, *5*(2), 119–125. <https://doi.org/10.1023/A:1011353216619/METRICS>
- Wall PD, Pressman EK, Woods JR Jr. Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection. *J Perinat Med*. 2002;30(6):447-57.
- Wang, M., Gao, H., Wang, J., Cao, C., Ying, X., Wei, Y., Yu, Z., Shao, J., Dong, H., & Yang, M. (2022). Global burden and inequality of iron deficiency: findings from the Global Burden of Disease datasets 1990–2017. *Nutrition Journal*, *21*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12937-022-00771-3/FIGURES/4>
- Wang, Y., Tanbo, T., Åbyholm, T., & Henriksen, T. (2011). The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *284*(1), 31–37. <https://doi.org/10.1007/S00404-010-1587-X>
- Wang, Z., Fan, H. bo, Yang, W. wei, Mao, X. dong, Xu, S. hang, Ma, X. ping, Wan, G. ping, Yao, X. ming, & Chen, K. (2018). Correlation between plasma ferritin level and gestational diabetes mellitus and its impact on

fetal macrosomia. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(6), 1354–1359.  
<https://doi.org/10.1111/JDI.12836>

World Health Organization. Diet, nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva; WHO: WHO Technical Report Series;916, 2003

WHO. (2006). *World Health Organization (WHO). Global Dabatase on Body Mass Index*

World Health Organization. (2012). Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. World Health Organization.  
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1104741>

WHO. (2020). WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. *World Health Organization*, ix–xi.

WHO Organization, W. H. (2017). Nutritional Anaemias : Tools for Effective Prevention. *World Health Organization*, 1–83.

*WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience.* (n.d.).

Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6 Suppl). <https://doi.org/10.1093/AJCN/61.6.1402S>

Wright, J. A., Richards, T., & Srai, S. K. S. (2014). The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Frontiers in Pharmacology*, 5 JUL, 88919. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2014.00156/BIBTEX>

Wrottesley, S. V., Lamper, C., & Pisa, P. T. (2016). Review of the importance of nutrition during the first 1000 days: maternal nutritional status and its associations with fetal growth and birth, neonatal and infant outcomes among African women. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 7(2), 144–162. <https://doi.org/10.1017/S2040174415001439>

- Xu, J., Wang, H., Bian, J., Xu, M., Jiang, N., Luo, W., Zu, P., Yin, W., & Zhu, P. (2024). Association between the Maternal Mediterranean Diet and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *15*(2). <https://doi.org/10.1016/J.ADVNUT.2023.100159>
- Yisahak, S. F., Mumford, S. L., Grewal, J., Li, M., Zhang, C., Grantz, K. L., & Hinkle, S. N. (2021). Maternal diet patterns during early pregnancy in relation to neonatal outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *114*(1), 358–367. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAB019>
- Zhang, S., Xin, W., Anderson, G. J., Li, R., Gao, L., Chen, S., Zhao, J., & Liu, S. (2022). Double-edge sword roles of iron in driving energy production versus instigating ferroptosis. *Cell Death & Disease* *2021 13:1*, *13*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04490-1>
- Zhang, W., Butler, J., & Cloonan, S. (2020). Smoking-induced iron dysregulation in the lung. *Free Radical Biology and Medicine*, *133*, 238–247. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.024>
- Zhou, L. M., Yang, W. W., Hua, J. Z., Deng, C. Q., Tao, X., & Stoltzfus, R. J. (1998). Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *American Journal of Epidemiology*, *148*(10), 998–1006. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A009577>
- Ziaei, S., Mehrnia, M., & Faghihzadeh, S. (2008). Iron status markers in nonanemic pregnant women with and without iron supplementation. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *100*(2), 130–132. <https://doi.org/10.1016/J.IJGO.2007.07.027>
- Ziaei, S., Norrozi, M., Faghihzadeh, S., & Jafarbegloo, E. (2007a). A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq$  13.2 g/dl. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *114*(6), 684–688. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2007.01325.X>

Ziaei, S., Norrozi, M., Faghihzadeh, S., & Jafarbegloo, E. (2007b). A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq 13.2$  g/dl. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114(6), 684–688. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2007.01325.X>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

# ANEXOS

---

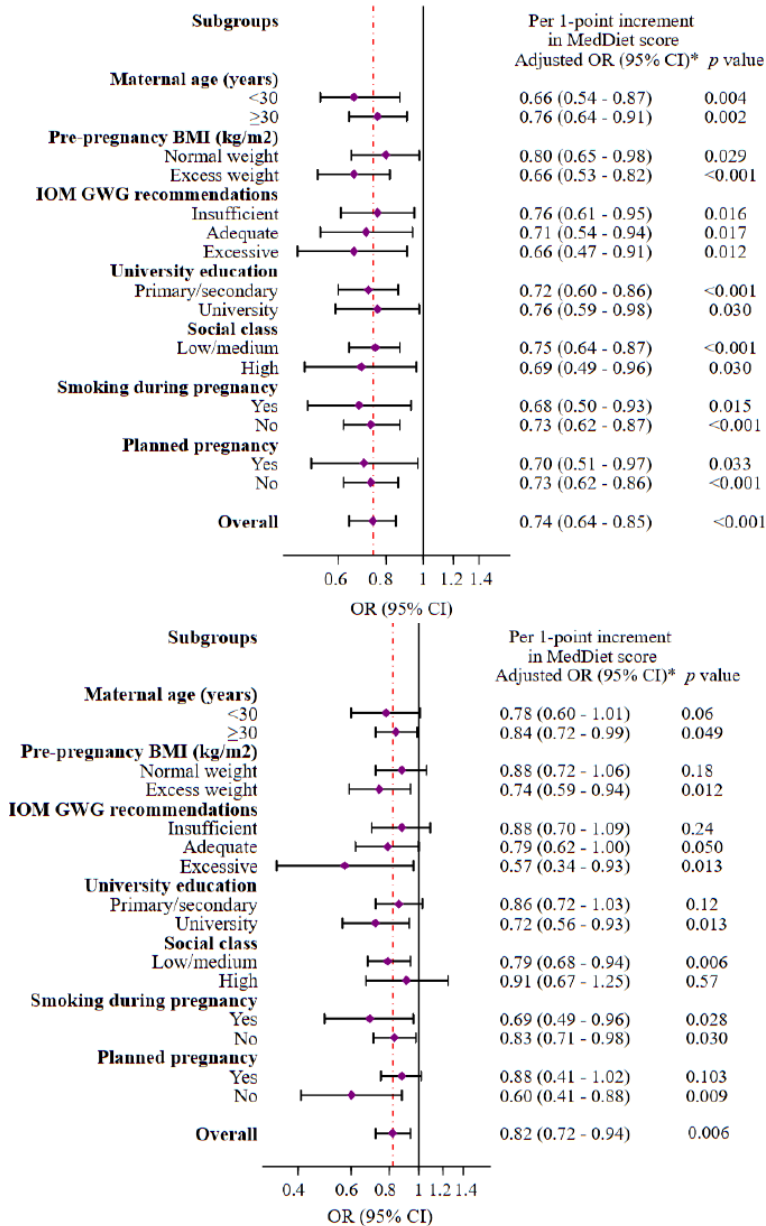
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES

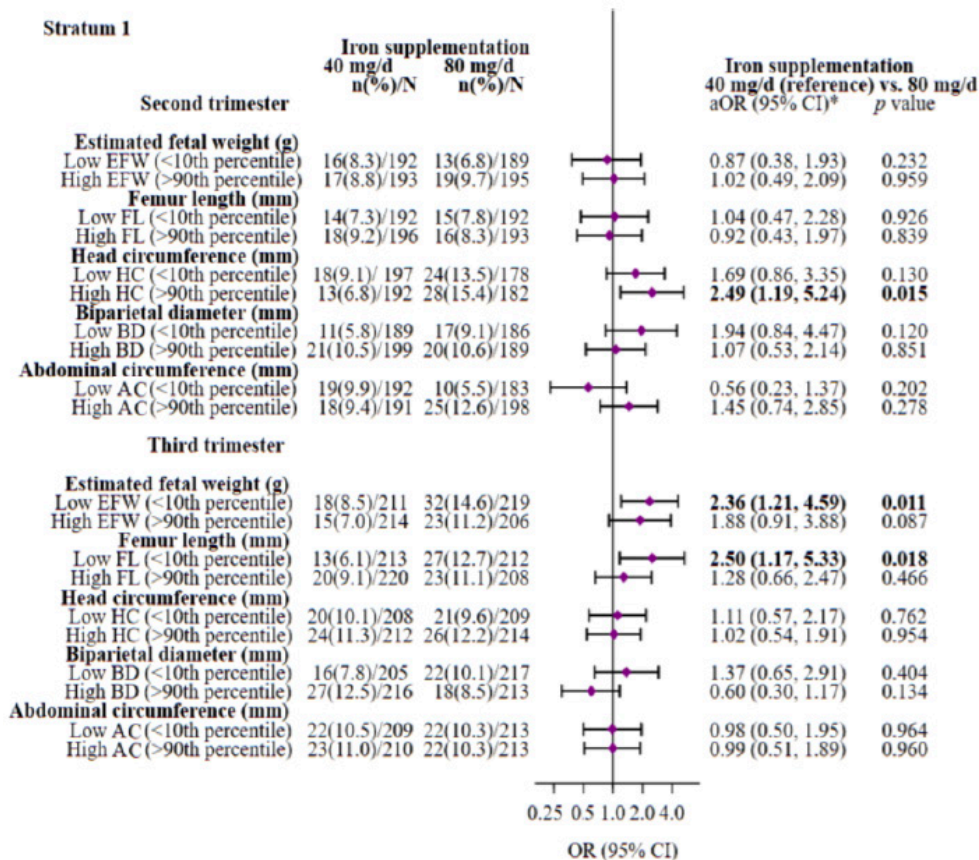
# ANEXOS

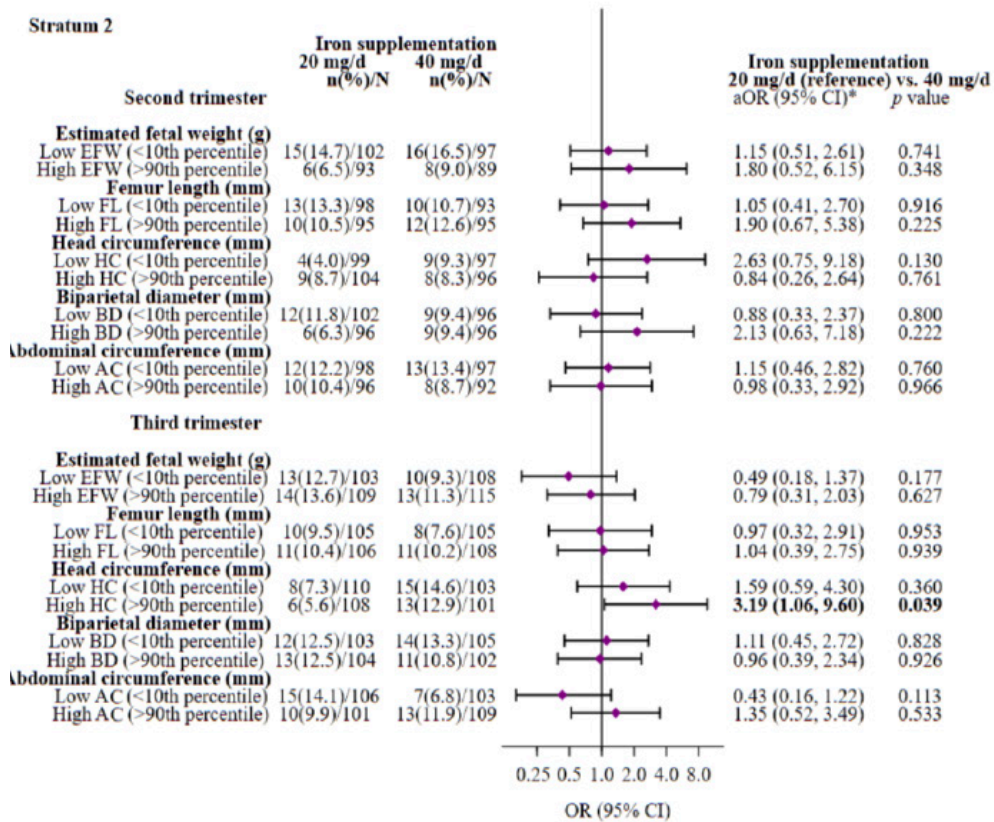
## ANEXO 1: FIGURA 1 - ARTÍCULO 1



**Figure 1.** Multivariable-adjusted ORs (95 % CIs) of SAG (<P<sub>10</sub>) infant at birth in weight (A) and head circumference (B) associated with a 1-point increase in the maternal rMedDiet score for selected subgroups. \*Models were adjusted for age (<25, 25-29, ≥30), energy intake (Kcal/d), BMI (kg/m<sup>2</sup>), IOM GWG recommendations (insufficient, adequate, excessive), educational level (primary or lower, secondary, university) smoking (yes, no), social class (low, middle, high), type of delivery (normal vaginal, caesarean) primiparous (yes, no), and planned pregnancy (yes, no), except for the variables used as subgroup variables in each case. The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95 % CIs. Abbreviations: BMI, body mass index; GWG, gestational weight gain; rMedDiet, Mediterranean diet.

ANEXO 2: FIGURA 2 - ARTÍCULO 2

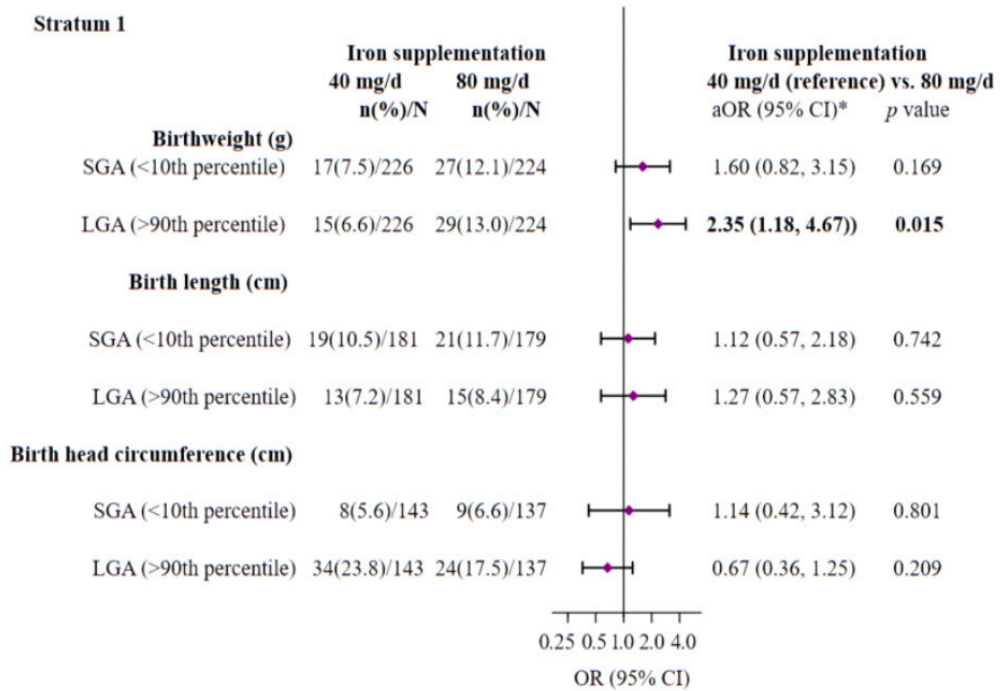


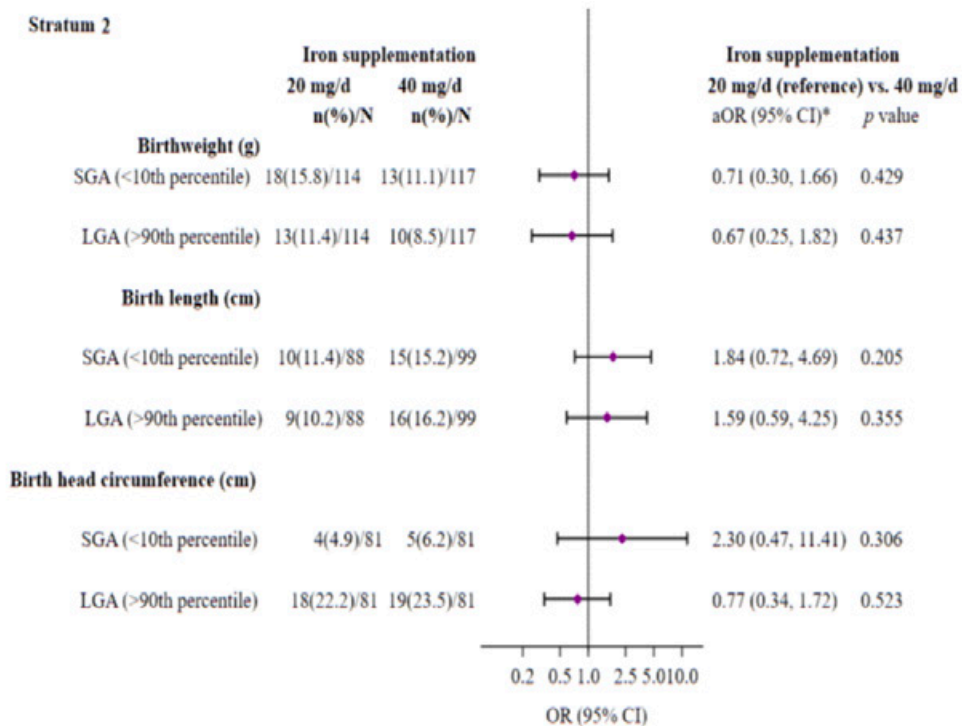


**Figure 2.** Multivariate-adjusted ORs (95 %CIs) of low birthweight, macrosomia, SGA or LGA infant for neonatal anthropometric measurements at birth associated with maternal iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (40 or 80 mg/day) and stratum 2 (40 or 20 mg/day).

Abbreviations: SGA, small-for-gestational-age; LGA, large-for-gestational-age. \*Models were adjusted for sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obesity), social class (low(ref.), medium, high), smoking during pregnancy (no (ref.), yes), fiber intake at the first trimester, log-serum ferritin (µg/L) at the first trimester, cortisol (µg/dl) at the first trimester, carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes for stratum 2), and gestational weight gain (kg). The significance of numbers in bold is p-value <0.05. Analyses SGA (<10th percentile) or LGA (>90th percentile) cases vs. newborns 10 to 90th percentile (appropriate-for-gestational-age) gestational age- and sex-specified birthweight, length or head circumference based on the INTERGROWTH-21st standards as reference (Villar *et al.*, 2014. Lancet 384 (9946), 857–868). The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95 % CIs. n, number of cases infants (%); N, number of total infants.

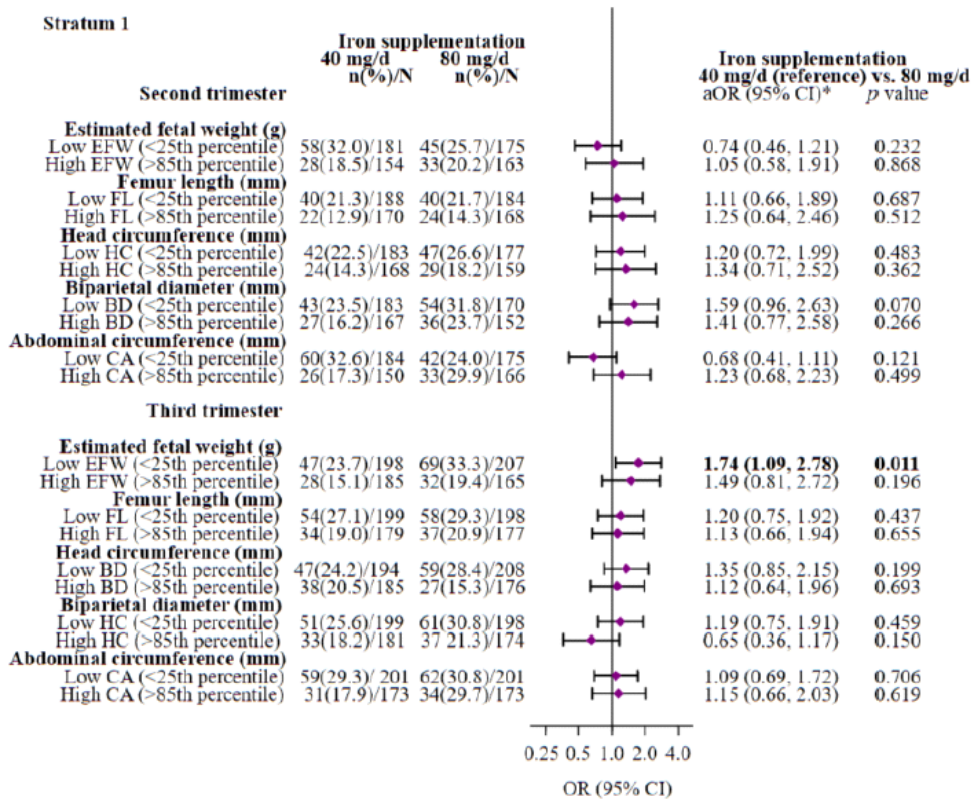
### ANEXO 3: FIGURA 3 - ARTÍCULO 2

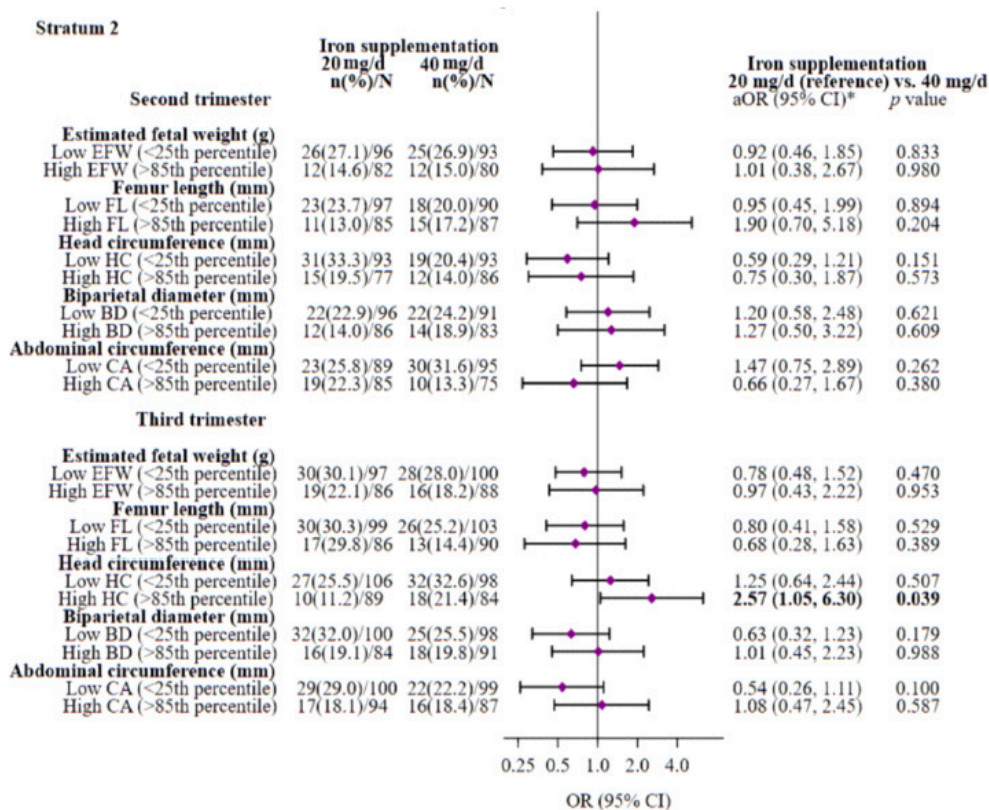




**Figure 3.** Multivariate-adjusted ORs (95% CIs) of SGA or LGA infant for neonatal anthropometric measurements at birth associated with maternal iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (40 or 80 mg/d) and stratum 2 (40 or 20 mg/d). The reference group was 40 mg/d dose group for stratum 1 and 20 mg/d dose group for stratum 2. Abbreviations: SGA—small for gestational age; LGA—large for gestational age. \* Models were adjusted for sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obese), family SES (low (ref.), medium, high), smoking during pregnancy (no (ref.), yes), fiber intake at the first trimester, log-serum ferritin (µg/L) at the first trimester, cortisol (µg/dl) at the first trimester, carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes for stratum 2), and gestational weight gain (kg). The significance of numbers in bold is p-value < 0.05. SGA (<10th percentile) or LGA (>90th percentile) versus appropriate-for-gestational-age (10 to 90th percentile) for gestational age- and sex-specified birthweight, length, or head circumference based on the INTERGROWTH-21st standards as reference. The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95% CIs. n—number of cases infants (%); N—number of total infants.

**ANEXO 4: FIGURA SUPLEMENTARIA 1 - ARTÍCULO 2**





**Supplemental Figure 1.** Multivariable-adjusted ORs (95% CIs) of low (<25th percentile) and high (>85th percentile) fetal growth in the second and third trimester pregnancy associated with maternal iron supplementation throughout pregnancy on stratum 1 (80 or 40 mg/d) and stratum 2 (40 or 20 mg/d).

The reference group was 40 mg/d dose group for stratum 1 and 20 mg/d dose group for stratum 2. Abbreviations: EFW, estimated fetal weight; FL, femur length; HC, head circumference; BD, biparietal diameter; AC, abdominal circumference. All fetal growth parameter values were corrected for gestational age (weeks) at the time of ultrasound measurement using residual method. \*Models were adjusted for sex of baby, maternal age (years), maternal early-pregnancy BMI categories (normal weight (ref.), overweight, obesity), family SES (low(ref.), medium, high), smoking during pregnancy (no (ref.), yes), fiber intake at the first trimester, log-serum ferritin (µg/L) at the first trimester, cortisol (µg/dl) at the first trimester, carrier of HFE gene mutation (no (ref.), yes for stratum 2), and gestational weight gain (kg, only for third trimester analysis). The significance of numbers in bold is p-value <0.05. Low (<25th percentile) or high (>85th percentile) fetal growth versus normal fetal growth (25th to 85th percentile) for gestational age-adjusted EFW, FL, HC, BD or AC based on distribution percentile from the study population as reference. The diamonds represent OR and the whisker plots represent 95% CIs. n, number of cases infants (%); N, number of total infants.

## ANEXO 5: TABLA SUPLEMENTARIA 1 - ARTÍCULO 2

Supplementary Table 1. Comparison of fetal growth parameters during pregnancy and birth parameters according to iron supplementation groups.

Parameters	Iron supplementation group						p value
	Stratum 1			Stratum 2			
	N	Mean $\pm$ SD	80 mg/d Mean $\pm$ SD	N	Mean $\pm$ SD	40 mg/d Mean $\pm$ SD	
<b>Fetal growth parameters</b>							
First trimester (12 weeks)							
Gestational age (weeks)	529	11.9 $\pm$ 0.6	12.0 $\pm$ 0.6	262	11.9 $\pm$ 0.5	12.0 $\pm$ 0.6	0.521
Crown-rump length (mm)	525	59.9 $\pm$ 8.4	59.7 $\pm$ 7.8	262	60.5 $\pm$ 8.0	59.8 $\pm$ 7.3	0.465
Biparietal diameter (mm)	269	20.4 $\pm$ 2.5	20.5 $\pm$ 2.3	142	20.3 $\pm$ 2.7	20.7 $\pm$ 2.8	0.415
Second trimester (20 weeks)							
Gestational age (weeks)	425	20.0 $\pm$ 0.8	20.0 $\pm$ 0.7	214	20.0 $\pm$ 0.7	20.0 $\pm$ 0.8	0.586
Estimated fetal weight (g)	425	363.5 $\pm$ 63.0	363.7 $\pm$ 55.7	214	364.7 $\pm$ 55.4	359.6 $\pm$ 58.4	0.514
Femur length (mm)	425	33.0 $\pm$ 2.8	33.0 $\pm$ 2.5	214	32.8 $\pm$ 2.7	33.3 $\pm$ 2.5	0.139
Head circumference (mm)	423	177.5 $\pm$ 10.4	178.1 $\pm$ 10.6	214	178.0 $\pm$ 9.9	178.9 $\pm$ 8.7	0.496
Biparietal diameter (mm)	423	48.3 $\pm$ 3.1	48.1 $\pm$ 3.4	214	48.0 $\pm$ 3.0	48.3 $\pm$ 2.8	0.487
Abdominal circumference (mm)	425	152.5 $\pm$ 10.8	153.9 $\pm$ 10.1	214	153.0 $\pm$ 10.1	153.0 $\pm$ 9.6	0.974
Third trimester (33 weeks)							
Gestational age (weeks)	473	33.4 $\pm$ 1.2	33.3 $\pm$ 1.2	232	33.4 $\pm$ 1.4	33.4 $\pm$ 1.6	0.964
Estimated fetal weight (g)	473	2277.8 $\pm$ 288.2	2239.6 $\pm$ 292.5	232	2275.9 $\pm$ 305.5	2271.5 $\pm$ 382.6	0.923
Femur length (mm)	473	64.8 $\pm$ 3.0	64.4 $\pm$ 3.2	232	64.4 $\pm$ 3.5	64.4 $\pm$ 3.1	0.981
Head circumference (mm)	472	304.6 $\pm$ 12.8	304.2 $\pm$ 13.4	232	304.3 $\pm$ 15.4	303.7 $\pm$ 13.4	0.740
Biparietal diameter (mm)	472	84.9 $\pm$ 3.5	84.5 $\pm$ 4.0	232	84.7 $\pm$ 4.8	84.8 $\pm$ 4.1	0.880
Abdominal circumference (mm)	472	295.5 $\pm$ 16.1	294.7 $\pm$ 17.4	232	295.1 $\pm$ 19.7	296.9 $\pm$ 15.2	0.437
<b>Birth parameters</b>							
Gestational age (weeks)	451	39.6 $\pm$ 1.6	39.6 $\pm$ 1.5	232	39.6 $\pm$ 1.8	39.5 $\pm$ 1.5	0.375
Birthweight (g)	451	3294.9 $\pm$ 458.8	3279.3 $\pm$ 448.3	232	3254.5 $\pm$ 502.2	3324.4 $\pm$ 515.2	0.297
Birthweight-for-gestational-age (z-score)*	451	0.06 $\pm$ 0.88	0.01 $\pm$ 1.00	232	-0.02 $\pm$ 1.12	0.09 $\pm$ 0.99	0.434
Length (cm)	361	49.3 $\pm$ 1.9	49.2 $\pm$ 2.3	187	49.3 $\pm$ 2.2	49.5 $\pm$ 2.3	0.588
Length-for-gestational-age (z-score)*	361	-0.04 $\pm$ 0.96	-0.06 $\pm$ 1.14	187	-0.04 $\pm$ 1.13	-0.02 $\pm$ 1.16	0.922
Head circumference (cm)	281	34.6 $\pm$ 1.4	34.4 $\pm$ 1.6	162	34.5 $\pm$ 1.4	34.8 $\pm$ 1.9	0.349
Head circumference-for-gestational-age (z-score)*	281	0.59 $\pm$ 1.07	0.41 $\pm$ 1.11	162	0.54 $\pm$ 1.10	0.63 $\pm$ 1.15	0.622
Female sex, n (%)	496	138 (56)	121 (49)	254	61 (48)	61 (48)	0.904

Values are expressed as a mean  $\pm$  SD (standard deviation). P value for the differences across supplementation dose as derived from independent samples Student's T-test. \*z-scores according to the INTERGROWTH-21st standards.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL MATERNO DE LA SUPLEMENTACIÓN PRENATAL CON HIERRO SOBRE EL  
CRECIMIENTO FETAL

SANDRA DÍAZ TORRES



UNIVERSITAT  
ROVIRA i VIRGILI