

Cancelo Hidalgo MJ

Hospital Universitario de Guadalajara - Universidad de Alcalá (España)

Vitamina D y mujer

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200005>

Correspondencia: M^a Jesús Cancelo Hidalgo - Hospital Universitario de Guadalajara - C/Donante de Sangre, s/n - 19002 Guadalajara (España)

Correo electrónico: mcanceloh@sego.es

Introducción

Cada vez es mayor el interés sobre el conocimiento de las acciones de la vitamina D, tanto aquellas que se consideran “clásicas” o bien establecidas, como son las relacionadas con el metabolismo óseo, así como aquellas “no clásicas” o emergentes, puestas de manifiesto en diferentes etapas de la vida de la mujer. En esta revisión, haremos referencia especialmente a estas últimas, reconociendo la limitación de información de calidad que todavía hay en alguna de ellas.

Infancia y adolescencia

No cabe duda de que la nutrición de niños y adolescentes es una de las grandes preocupaciones sanitarias en los países desarrollados. En relación a la vitamina D, se han comunicado altas prevalencias de deficiencia entre niños en edad escolar y adolescentes, encontrando en algunas series que el 40% de los adolescentes tienen valores por debajo de 25 ng/ml, siendo más frecuentes los valores bajos entre las chicas, resultando por tanto necesaria la adecuada nutrición o la suplementación en caso de deficiencia o de insuficiencia¹.

Niños y adolescentes requieren adecuados niveles de vitamina D para realizar una correcta mineralización y crecimiento óseo. Cuando los niveles de vitamina D son bajos, hay una reducción en la absorción intestinal de calcio y fosfato y se incrementa la resorción ósea, pudiendo llegar a producirse alteraciones de la integridad y fortaleza del hueso como ocurre en el raquitismo, problema que está aumentando su prevalencia en países como Reino Unido².

Pero también en zonas soleadas se ha puesto de manifiesto esta necesidad y especialmente entre las adolescentes de piel oscura y obesas. Por el contrario, las adolescentes con niveles séricos de vitamina D más altos, tienen más actividad física, mejor salud cardiovascular y algo de gran importancia en esta época, menos ánimo depresivo³.

Los niveles séricos de 25-OH-D se relacionan directamente con la densidad mineral ósea, siendo la mayor ganancia ósea cuando estos se sitúan en 40 ng/ml o más⁴.

En niños, la dosis diaria recomendada se estima en 600 UI.

Un metaanálisis de 6 ensayos clínicos sugiere que no hay información suficiente que avale la recomendación de realizar una suplementación en niños y adolescentes con niveles séricos de vitamina D normales, ya que no se ha documentado beneficios específicos. Sin embargo, la suplementación en niños y adolescentes con niveles séricos deficientes produce significativos incrementos en el nivel de 25-OH-D y ello tendría implicaciones clínicas como es la mejora en el contenido mineral óseo, especialmente en columna lumbar⁵.

No está recomendado realizar un cribado universal en la población infantil y adolescente, pero si lo estaría en grupos de alto riesgo de deficiencia como casos de malabsorción, *bypass* gástrico, enfermedad hepática, síndrome nefrótico o tratamientos con fármacos que afecten el metabolismo de la vitamina D.

Época fértil

Durante la época fértil de la mujer, diversas situaciones de alta prevalencia en el ámbito de la ginecología, guardan algún tipo de relación con los niveles séricos de vitamina D.

Anticonceptivos hormonales

Se ha comunicado una diferente respuesta frente a la suplementación de vitamina D entre las usuarias de anticoncepción hormonal, en comparación con las no usuarias, teniendo las primeras unos niveles basales superiores y alcanzando una mejor respuesta al final del mismo, en comparación con las no usuarias⁶.

Estudios previos han señalado que, en condiciones basales, los niveles de 25-OH-D son un 20% superiores en usuarias de anticoncepción hormonal combinada en comparación con no usuarias de este método. Se ha sugerido que este efecto se debe al incremento de síntesis de la proteína transportadora de la vitamina D (*vitamin D binding protein*, DBP), y la modificación en el metabolismo hepático de la vitamina D. Todo ello tiene una implicación clínica y es que cuando se determinen los niveles séricos de 25-OH-D, debe tenerse en cuenta, si la mujer está tomando o ha tomado recientemente anticonceptivos hormonales combinados ya que, en este caso, pueden encontrarse más elevados.

Reproducción

Se ha estudiado la relación de la vitamina D con la capacidad reproductiva y con el éxito de las técnicas de reproducción asistida y en concreto con la fecundación *in vitro* (FIV).

Se ha comprobado como las mujeres con embarazos normales tienen niveles séricos de vitamina D más altos que aquellas que finalizan en aborto espontáneo temprano⁷. La investigación de las correlaciones entre niveles séricos y niveles en líquido folicular, o si la vitamina D influiría en el ovulo o en el embrión, han llegado a la conclusión de que el efecto beneficioso descrito, se establece a través de la acción en el tejido endometrial⁸.

Las mujeres que tienen niveles séricos elevados de 25-OH-D, tienen cuatro veces mayor probabilidad de tener éxito en la técnica de FIV en comparación con las que tienen niveles bajos⁹.

Es por ello que en los estudios de reproducción y especialmente cuando se aplican técnicas de reproducción asistida, se considera adecuado evaluar los niveles séricos de vitamina D y teniendo en cuenta la alta seguridad de la medida, suplementar o tratar la deficiencia en caso necesario.

Síndrome de ovarios poliquísticos

Afecta entre el 5-10% de las mujeres en edad reproductiva. Se ha documentado una significativa asociación entre este síndrome y deficiencia de vitamina D indicándose en algunas series que entre mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), el 73% se encuentran con niveles <30 ng/ml¹⁰.

En un metaanálisis de 30 EC, se analiza la relación de los niveles séricos de vitamina D con las alteraciones metabólicas y endocrinas de la mujer con SOP, determinando los efectos de la suplementación con vitamina D. Los resultados señalan que la deficiencia de vitamina D es común entre las mujeres con SOP y puede estar asociada con trastornos endocrinos y metabólicos propios del SOP. Las mujeres con niveles más bajos de vitamina D tenían con mayor frecuencia alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, aumento de la glucosa en ayunas y mayor resistencia a la insulina que las mujeres con valores normales. Sin embargo, no se encontró que la suplementación con vitamina D corrigiera estas alteraciones¹¹.

Embarazo

Existe en la actualidad un notable interés por el conocimiento del efecto de la vitamina D en diversos aspectos relacionados con el desarrollo fetal y el resultado final de la gestación.

Durante el embarazo, el intestino materno aumenta la capacidad de absorción de calcio, lo que permite que incluso, en situaciones de deficiencia de aporte de calcio o de vitamina D, los niveles fetales sean adecuados para permitir el desarrollo esquelético fetal. Sin embargo, cuando el aporte materno se interrumpe tras el parto, el recién nacido puede desarrollar hipocalcemia.

Se considera que la deficiencia de vitamina D es tres veces más frecuente en invierno y primavera que en verano y otoño y esto guarda relación por la época en la que ocurre el embarazo. Un estudio realizado en Alemania en mujeres embarazadas indica que los niveles de 25-OH-D en invierno, se encuentran por

debajo de 50 ng/ml en el 98% de las madres y en el 94% de los análisis en sangre de cordón, lo que indica la necesidad de mejorar los niveles séricos en esta población, especialmente en invierno. Es por ello que los autores sugieren que como muchas embarazadas planean el embarazo y toman suplementos de micronutrientes prenatales, estos deberían aportar 800 UI/día de vitamina D, especialmente en invierno¹².

También se han identificado diferencias raciales en cuanto a los niveles séricos de vitamina D en la gestación y así en un estudio de población de mujeres reclutadas a las 27 semanas de embarazo y habitantes en Londres, se encontró niveles <25 ng/ml entre las asiáticas de un 47%, 64% en las de países del Este, 58% en las de raza negra y 13% en las caucásicas¹³.

Otro factor relevante a considerar en la gestante, es la obesidad habiendo descrito que en aquellas mujeres con IMC ≥ 30 , el 61% tenían deficiencia de vitamina D, en comparación con aquellas con IMC de 25 o menos, donde la deficiencia apareció en el 36%¹⁴. Una cuestión relevante es la implicación clínica que para la salud de la madre o el feto tendría la deficiencia de vitamina D. Se han postulado diversas acciones:

- Preeclampsia

El análisis de los estudios realizados con este objetivo señala resultados contradictorios ya algunos encuentran una relación directa entre los niveles de vitamina D séricos y la presencia de hipertensión arterial o preeclampsia, mientras que otros no.

Se ha señalado que las madres con niveles séricos inferiores a 50 ng/ml tienen cinco veces más riesgo de preeclampsia severa¹⁵. En un estudio, las mujeres que desarrollaron preeclampsia severa antes de la 34 semanas tenían niveles séricos de vitamina D inferiores al grupo control. Bajos niveles en la primera mitad de la gestación se relacionaron con aumento de riesgo de preeclampsia y doble de riesgo en los neonatos de tener deficiencia <37,5 ng/ml¹⁶. También se ha señalado que en casos de inicio precoz de la preeclampsia severa e hijos pequeños para la edad gestacional (PEG) tenían niveles de vitamina D significativamente más bajos que aquellas con preeclampsia severa de inicio precoz, pero sin PEG¹⁷.

Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar estas asociaciones, aunque finalmente, dos metaanálisis han concluido que la insuficiencia de vitamina D se asocia con preeclampsia y neonatos con bajo peso para la edad gestacional^{18,19}.

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con bajo peso al nacimiento²⁰. Un estudio australiano, señala que los hijos nacidos de madres con deficiencia de vitamina D tenían un peso medio inferior en 200 gr respecto a los hijos de madres con niveles séricos normales²¹.

El análisis de la asociación con el riesgo de desarrollar diabetes durante la gestación, muestra resultados controvertidos ya que se ha mostrado una asociación positiva en varios estudios de cohortes^{22,23}, y en otros no se ha demostrado, aunque se señalan factores de confusión relevantes como el peso antes de la gestación o la etnia²⁴.

Un metaanálisis de 31 EC ha demostrado que la insuficiencia de vitamina D se asocia con más alto riesgo de desarrollar diabetes gestacional²⁵.

Tabla 1. Recomendaciones de suplementación de vitamina D en el embarazo

Población general	400 UI/día de colecalciferol
Población de alto riesgo	800 - 1000 UI/día de colecalciferol
Tratamiento	20.000 UI semanales de colecalciferol durante 4-6 semanas. Luego suplementación estándar

Respecto a los resultados perinatales, se ha comunicado que la deficiencia de vitamina D se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de que el parto finalice en cesárea respecto a los controles²⁶ y a mayor presencia de vaginosis bacteriana en las gestantes²⁷.

Por todo ello, un debate en desarrollo en estos momentos es la conveniencia o no de realizar un cribado y/o suplementar de manera universal a todas las gestantes con el fin de mejorar los resultados maternos e infantiles.

Si hay mayor acuerdo en la identificación de las gestantes de mayor riesgo (obesas, de piel oscura, vestimenta total, movilidad limitada) y plantear estrategias de suplementación, al menos en ellas.

Por otra parte, la suplementación ha demostrado ser segura en el embarazo.

Algunos organismos recomiendan la información a la gestante y la suplementación a embarazadas y lactantes con 400 UI/día, especialmente en las mujeres de mayor riesgo, estableciéndose tres niveles de recomendación aunque no está totalmente establecida la dosis óptima de vitamina D en el embarazo²⁸ (Tabla 1).

El tratamiento de las mujeres con deficiencia de vitamina D y la suplementación con vitamina D es seguro durante la gestación y puede representar beneficios a corto y largo plazo.

Una cuestión que se ha planteado respecto a la suplementación o tratamiento es si la dosis administrada, se sumaría a la ingerida por la dieta y esto pudiera llevar a sobrepasar los límites seguros. En este sentido, el análisis de la media de ingesta con la dieta de una gestante, se estima en unos 1,8 µg (72 IU) de vitamina D por día, lo que queda lejos de una posible toxicidad.

Una revisión de la Cochrane del año 2016 concluye que las embarazadas que reciben suplementos de vitamina D a una dosis única o continua tienen un aumento en la 25-OH-D sérica al término y una posible reducción del riesgo de preeclampsia, bajo peso al nacer y parto prematuro. Sin embargo, cuando se combinan la vitamina D y el calcio aumenta el riesgo de parto prematuro. La importancia clínica del aumento de las concentraciones de 25-OH-D sérica todavía no está clara. Debido a lo anterior, estos resultados se deben interpretar con cautela. Un dato relevante es que ningún estudio de los analizados comunicó efectos adversos²⁹.

En estos momentos se está trabajando en la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para establecer unas recomendaciones adecuadas a las características de las gestantes de nuestro medio.

Postmenopausia

En la postmenopausia, el déficit de la producción de estrógenos es el principal factor fisiopatológico de la osteoporosis donde la vitamina D tiene un relevante papel. La disminución de la ingesta, absorción y síntesis de vitamina D que ocurre con el envejecimiento se asocian con

reducción de los niveles plasmáticos de calcio y un consiguiente hiperparatiroidismo secundario que junto con la disminución de estrógenos, conducen a un aumento de resorción y disminución de masa ósea, factores determinantes de aumento de riesgo de fracturas.

Este apartado se desarrolla con detalle en otro capítulo de esta misma revisión.

Otras consideraciones

Presión arterial

Se ha identificado valores menores de presión arterial en las mujeres con suplementos de vitamina D. La exposición solar es la mayor fuente de formación de vitamina D y se ha relacionado menores cifras de TA con la exposición solar³⁰.

En un estudio de intervención en 148 mujeres mayores con deficiencia de vitamina D, la suplementación con 800 UI de vitamina D y 1200 mg de calcio mostro una reducción del 9% en la TA sistólica en comparación con las suplementadas solo con calcio³¹.

Procesos oncológicos

En base a estudios epidemiológicos que han comunicado una diferente prevalencia de cáncer entre países con diferentes latitudes y por tanto exposición a radiaciones ultravioletas, se ha planteado la hipótesis del papel preventivo que podría tener la vitamina D al menos en algunos tipos de cáncer de alta prevalencia en la mujer como colon y mama. Se ha comunicado una reducción del riesgo de padecer un cáncer del 50% cuando la concentración sérica de vitamina D es superior a 32 ng/ml³². En concreto se ha publicado esta asociación beneficiosa en relación con el cáncer de mama³³. Estudios *in vitro* en líneas celulares de cáncer de mama han puesto de manifiesto mecanismos de acción de la vitamina D por los cuales se modifica el crecimiento celular de las líneas tumorales, aumentando la apoptosis celular y disminuyendo la angiogénesis.

En mujeres con cáncer de mama, recientemente se ha publicado la relación de los niveles séricos de vitamina D con el pronóstico del tumor, encontrando los más bajos niveles de vitamina D en mujeres con tumores avanzados, y en premenopáusicas con tumores triple negativo. Los niveles de vitamina D guardan relación además con la progresión del tumor, recidivas y muerte por esta causa³⁴.

Aunque no existen recomendaciones concretas sobre estos aspectos, y ante la seguridad de la suplementación en caso necesario, sí resulta razonable el planteamiento de la necesidad de alcanzar las dosis diarias recomendadas para alcanzar unos adecuados niveles séricos de vitamina D.

En general, se recomiendan dosis diarias de 600-800 UI/día para conseguir unos niveles séricos de 25-OH-D >30ng/ml. Podrá administrarse en pautas diarias, semanales, mensuales o anuales.

Resumen

La evidencia aporta informaciones del papel relevante que tiene la vitamina D en diversas áreas de la salud de la mujer. Sabiendo que la prevalencia de niveles insuficientes o claramente deficientes es alta en cualquiera de las etapas de la vida, incluido el embarazo, parece razonable estar atentos a la identificación de aquellas mujeres que pueden beneficiarse de una suplementación o tratamiento para alcanzar unos adecuados niveles.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):25-9. doi: 10.4274/jcrpe.574.
- Ahmed SF, Franey C, McDewitt H, et al. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow. *Arch Dis Child.* 2011;96:694-6. doi: 10.1137/journal.pone.0162582.
- Zhu H, Bhagatwala J, Huang Y, Pollock NK, Parikh S, Raed A, et al. Race/Ethnicity-Specific Association of Vitamin D and Global DNA Methylation: Cross-Sectional and Interventional Findings. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162582. doi: 10.1371/journal.pone.0162582.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-72.
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2011;342:c7254.
- Pilz S, Hahn A, Schön C, Wilhelm M, Obeid R. Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2017;9(1). pii: E30. doi: 10.3390/nu9010030.
- Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2012;27(11): 3321-7. doi: 10.1093/humrep/des280.
- Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(2):447-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008.
- Mousa A, Abell S, Scragg R, de Courten B. Vitamin D in Reproductive Health and Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2016;34(2):e1-13. doi: 10.1055/s-0036-1583529.
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):741-9. doi: 10.1530/EJE-11-0134.
- He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555-77. doi: 10.3390/nu7064555.
- Pilz S, Hahn A, Schön C, Wilhelm M, Obeid R. Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2017;9(1). pii: E30. doi: 10.3390/nu9010030.
- Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:685-90.
- Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr.* 2007;137:2437-42.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5105-9.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3517-22.
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:366.e1-6.
- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169.
- Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:889-99.
- Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:556.e1-4.
- Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2009;70:372-7.
- Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:678-84.
- Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3:e3753.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813-8.
- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169.
- Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117:1593-8.
- Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:41.e1-9.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Vitamin D in pregnancy. *Scientific Impact Paper No. 43*. June 2014.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Cochrane Database Syst Rev. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. 2016;(1):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709-10.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1633-7.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
- Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2425S-2433S.
- Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TD, Hong CC, McCann SE, Tang L, Davis W, Liu S, Quesenberry CP Jr, Lee MM, Ambrosone CB, Kushi LH. Association of Serum Level of Vitamin D at Diagnosis With Breast Cancer Survival: A Case-Cohort Analysis in the Pathways Study. *JAMA Oncol.* 2017 ;3(3):351-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4188.