



## ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

# RELACIÓN ENTRE NIVELES DE VITAMINA D Y PERFIL LIPÍDICO EN EMBARAZADAS DE ALTO RIESGO

Evangelina Giacoia,<sup>1</sup> María Verónica Ledesma,<sup>1\*</sup> Silvia Cabrera,<sup>2</sup> Katherine Grisales Rave,<sup>1</sup> Patricia Rodríguez,<sup>3</sup> Viviana Bacchini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. <sup>2</sup> Especialista en Estadística para Ciencias de la Salud, H.I.G.A. Prof. Dr. Ramón Carrillo. <sup>3</sup> Servicio de Bioquímica, Sección Endocrinología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

En la Argentina, las embarazadas presentan alta prevalencia (80%) de hipovitaminosis D y de sobrepeso u obesidad (27,4%). Ambas condiciones pueden aumentar la morbimortalidad materno-fetal. Bajos niveles de vitamina D se han relacionado con aumento del colesterol total, LDL, triglicéridos (Tg) y descenso de HDL. Objetivo: evaluar los niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y su relación con el perfil lipídico en pacientes embarazadas de alto riesgo. Materiales y métodos: estudio de corte transversal entre septiembre de 2016 y abril de 2017. Se excluyeron pacientes que recibieron suplementos de vitamina D, con disfunción tiroidea no compensada, malabsorción, insuficiencia cardíaca, renal o hepática y dislipidemia familiar. Niveles circulantes de 25OHD < 30 ng/ml se consideraron hipovita-

minosis. Resultados: se evaluaron 86 embarazadas de  $29,3 \pm 7,1$  años durante la semana  $28 \pm 6,5$ . El IMC pregestacional fue  $28,3 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup> y la ganancia de peso  $7 \pm 4,3$  kg. Perfil lipídico: colesterol total  $240 \pm 54$  mg/dl; LDL  $156 \pm 54$  mg/dl; HDL  $66 \pm 15$  mg/dl; Tg  $204 \pm 80$  mg/dl. La media de 25OHD fue de  $23,8 \pm 9$  ng/ml, con una prevalencia de hipovitaminosis D de 77,9 %. Las pacientes con hipovitaminosis D presentaron mayores valores de colesterol total y LDL ( $p < 0,05$ ), con tendencia no significativa a presentar mayores valores de Tg. Conclusión: en embarazadas de alto riesgo se observó una alta prevalencia de hipovitaminosis D, asociada con mayores concentraciones de colesterol total y LDL.

**Palabras clave:** embarazo de alto riesgo, vitamina D, colesterol, hipercolesterolemia, triglicéridos.

\*E-mail: [veroledesma86@hotmail.com](mailto:veroledesma86@hotmail.com)

## **Abstract**

### **RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND LIPID PROFILE IN HIGH RISK PREGNANT WOMEN**

*In Argentina, pregnant women have a high prevalence (80 %) of hypovitaminosis D and overweight/obesity (27.4%), conditions that can increase maternal-fetal morbidity and mortality. Low levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) have been linked to an increase in total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides (TG) and a decrease in HDL cholesterol. Objective: to evaluate the levels of vitamin D and its relationship with the lipid profile in high risk pregnant patients. Materials and methods: cross-sectional study between September 2016 and April 2017. Patients who received vitamin D supplements or had non-compensated thyroid dysfunction, malabsorption, heart failure, renal or hepatic failure, or familial dyslipidemia were excluded.*

*Hypovitaminosis D was defined as a circulating level of 25OHD < 30 ng/ml.*

*Results: We assessed 86 women of 29.3 ± 7.1 years during pregnancy week 28 ± 6.5. Pre-gestational BMI was 28.3 ± 6.5 kg/m<sup>2</sup>. Their weight gain was 7 ± 4.3 kg. Lipid profile: total cholesterol 240 ± 54 mg/dl; LDL cholesterol 156 ± 54 mg/dl; HDL cholesterol 66 ± 15 mg/dl; TG 204 ± 80 mg/dl. The mean 25OHD level was 23.8 ± 9 ng/ml, with a 77.9 % prevalence of hypovitaminosis D. Patients with hypovitaminosis D had higher values of total cholesterol and LDL cholesterol ( $p < 0.05$ ), and a non-significant trend toward higher triglyceridemia. Conclusion: A high prevalence of hypovitaminosis D, associated with high total and LDL cholesterol was found in high risk pregnant women.*

**Key words:** *high risk pregnant women, vitamin D, cholesterol, hypercholesterolemia, triglycerides.*

## **Introducción**

Actualmente se conocen efectos beneficiosos de la vitamina D más allá de los relacionados con el metabolismo fosfocálcico, conocidos como acciones no clásicas, dentro de las cuales se encuentran las relacionadas con los sistemas inmunitario y cardiovascular, y el metabolismo lipídico.<sup>1,2</sup>

La hipovitaminosis D representa a nivel mundial un problema de salud pública, especialmente en mujeres embarazadas. Según Holick y col., la mayoría de las embarazadas tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D.<sup>1,3-6</sup> Se estima que un 40 a 98% de las mujeres embarazadas en todo el mundo tienen concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25OHD) menores de 20 ng/ml y un 15 a 84%, concentraciones menores de 10 ng/ml.<sup>7</sup>

Según la Guía Argentina de Vitamina D, en un estudio realizado en embarazadas de hospitales de la ciudad de Buenos Aires en

primavera y verano, el 88% presentaban niveles de 25OHD  $\leq$  30 ng/ml (hipovitaminosis D).<sup>8</sup> Otro estudio informó que el 27,4% de las mujeres argentinas embarazadas en Buenos Aires tenían sobrepeso u obesidad gestacional.<sup>9</sup> La hipovitaminosis D y el exceso de peso pueden aumentar la morbimortalidad materno-fetal mediante: diabetes gestacional, hipertensión arterial, preeclampsia, parto prematuro y mayor indicación de cesárea. El riesgo de hipertensión en el embarazo, macrosomía y cesárea tienen relación directa con el índice de masa corporal (IMC) elevado.<sup>10</sup>

Durante el embarazo normal se produce un aumento fisiológico en los niveles de lípidos, triglicéridos (Tg) y colesterol total, a medida que avanza la edad gestacional. Sin embargo, los altos niveles de colesterol o Tg maternos se asocian con parto prematuro, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y ma-



rosomía.<sup>11</sup> La obesidad es un factor de riesgo relacionado con la deficiencia de vitamina D, posiblemente asociado a su acumulación en el tejido adiposo.<sup>12</sup>

Los niveles más bajos de 25OHD en mujeres embarazadas con sobrepeso u obesidad con alto riesgo de diabetes gestacional se asocian con dislipidemia (elevación de Tg y colesterol total),<sup>13</sup> perfiles inflamatorios y adipocinas subóptimos, y alteración en el metabolismo de la glucosa. Estas asociaciones podrían explicarse por la adiponectina de alto peso molecular, la cual disminuye en estados de hipovitaminosis D, generando mayor estado inflamatorio con tendencia a disglucemia, insulinoresistencia y dislipidemia, con resultados adversos como diabetes gestacional y parto pretérmino.<sup>7</sup>

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado también con factores de riesgo cardiometabólicos que incluyen obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, así como diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Con respecto a la dislipidemia, la vitamina D parece actuar sobre el receptor de vitamina D para prevenir la formación de células espumosas; reducir la absorción de colesterol LDL acetilado; promover la formación de partículas de HDL y regular los niveles de apolipoproteína A-1 en suero, todo lo cual mejora el transporte de colesterol y los lípidos en general.<sup>14</sup>

Nuestro objetivo fue evaluar niveles de 25OHD y su relación con el perfil lipídico en pacientes embarazadas de alto riesgo, considerando como hipótesis que la insuficiencia de 25OHD se asocia con menores concentraciones de HDL y mayores niveles de LDL y Tg.

### Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal de embarazadas de alto riesgo, definido por la presencia de diabetes gestacional, hipertensión inducida por embarazo o disfunción tiroidea o diabetes pregestacional que asistieron al Servicio de Endocrinología durante

el período septiembre de 2016-abril de 2017. Criterios de inclusión: pacientes mayores de edad que acudieron al Consultorio de Alto Riesgo de Endocrinología, con historias clínicas completas.

Se excluyeron las pacientes que recibieron suplementos de vitamina D, que tenían disfunción tiroidea no compensada (hipotiroidismo con TSH mayor de 10  $\mu$ UI/ml y hormonas tiroideas bajas o hipertiroidismo con TSH inhibida con hormonas tiroideas elevadas, con tratamiento específico o sin él), malabsorción, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, dislipidemia familiar y cualquier etiología que generara déficit de vitamina D.

Las variables estudiadas fueron: edad (años), semana de embarazo, estación del año, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, calculado dividiendo los kilogramos de masa por el cuadrado de la estatura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), y ganancia de peso en kg. Se obtuvieron muestras de sangre entre las 8 y las 9 horas, con 12 horas de ayuno previo. Se midió colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y Tg en mg/dl por colorimetría Cobas Roche®. La 25OHD (ng/mL) fue medida por quimioluminiscencia (LIAISON®) de DiaSorin con coeficiente de variación intraensayo menor de 8% e interensayo de 13,2%.

Las voluntarias que participaron de este estudio firmaron consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética hospitalario.

De las 90 pacientes embarazadas evaluadas, se incluyeron 86. Cuatro pacientes fueron excluidas del estudio, una por falta de datos en la historia clínica y tres por patología tiroidea no compensada (TSH mayor de 10  $\mu$ UI/ml). Tuviron una edad de  $29,3 \pm 7,1$  años y se encontraban en la semana gestacional  $28 \pm 6,5$ .

De las pacientes incluidas con alto riesgo, 37 tenían diabetes gestacional, 7 hipertensión inducida por embarazo, 32 disfunción tiroidea (25 hipotiroidismo, 7 hipertiroidismo), 7 diabetes gestacional más hipotiroidismo y 3 diabetes gestacional más hipertensión.

Los niveles plasmáticos de 25OHD se clasificaron en 3 categorías teniendo en cuenta las directrices de la Endocrine Society 2011:<sup>1</sup>

1. Suficiente  $\geq 30$  ng/ml
2. Insuficiente 21 a 29 ng/ml
3. Deficiente  $<20$  ng/ml.

Se consideró con hipovitaminosis D a aquellas pacientes con insuficiencia o deficiencia de vitamina D (valores de 25OHD menores de 30 ng/ml).<sup>15</sup>

Los valores de referencia del perfil lipídico fueron determinados según criterios de percentiles cuando hubo elevación de las concentraciones de colesterol total, LDL y Tg por encima del percentil 95 y niveles de HDL por debajo del percentil 5 para la edad gestacional.<sup>16</sup> A fin de determinar dichos percentiles se utilizó como modelo el trabajo de Ywas-kewycz Benítez y col.:<sup>17</sup> percentil 95 de colesterol según el trimestre (primero, segundo y tercero), total, 230, 290 y 231 mg/dl; LDL 134, 191 y 230 mg/dl y Tg de 158, 257 y 371 mg/dl, respectivamente. El percentil 5 para HDL se consideró 38,2, 42,7 y 40,1 mg/dl según el trimestre.<sup>17</sup>

Se evaluó IMC pregestacional para establecer el estado nutricional previo a la gestación. El peso pregestacional se adquirió de datos de historia clínica obstétrica.

En la República Argentina, de acuerdo con las Recomendaciones en Nutrición para los equipos de salud 2012, se clasificó el IMC por edad gestacional utilizando la Gráfica de IMC versus edad gestacional, tomando el IMC al momento de la consulta. Se clasificó como *Adecuada*: el área delimitada por las curvas -1 y +1 SD; *Baja* por debajo de -1 SD; *Elevada* mayor de 1 SD.<sup>18</sup>

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 23.0®. Se calcularon media y mediana. Como medida de dispersión se utilizó el desvío estándar (SD) para la media y el rango para la mediana. Se evaluó la normalidad de las variables a través de las pruebas de Kolmogorov y Shapiro. Las variables categó-

ricas fueron informadas en porcentajes. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test de Fisher y para las variables continuas *t* de Student, ANOVA o Kruskal-Wallis según tipo y números de grupos para comparar. Antes de la realización del ANOVA se evaluó la homocedasticidad de los grupos y la distribución. Cuando el test de ANOVA fue significativo, se realizó análisis *post-hoc* con la prueba de Scheffé. Para la correlación de las variables se utilizó el coeficiente de Pearson. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

### Resultados

En el análisis de las 86 embarazadas de alto riesgo (diabetes gestacional, enfermedades tiroideas e hipertensión arterial) incluidas no se discriminó por subgrupos de causa de riesgo.

La media del IMC pregestacional fue  $28,3 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>. Presentaron bajo peso (IMC  $<18,5$  kg/m<sup>2</sup>) el 2% (n = 2), peso normal (IMC 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>) el 35% (n = 30), sobrepeso (IMC 25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) el 30% (n = 26) y obesidad (IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) el 33% (n = 28). De nuestras pacientes, 63% (n = 54) tuvieron sobrepeso u obesidad. La media de 25OHD fue de  $23,8 \pm 9$  ng/ml. La prevalencia de hipovitaminosis D (deficiencia + insuficiencia) fue del 77,9%.

Los valores medios del perfil lipídico fueron colesterol total  $240 \pm 54$  mg/dl, LDL  $156 \pm 54$  mg/dl, HDL  $66 \pm 15$  mg/dl y Tg  $204 \pm 80$  mg/dl.

Según los valores de LDL se evaluaron los niveles de vitamina D y se obtuvo que dentro de la categoría de deficiencia de 25OHD presentaron LDL con una media de  $177 \pm 54$  mg/dl, insuficiencia de 25 OHD con valores de LDL con una media de  $142 \pm 45$  mg/dl y suficiencia de 25OHD con LDL con una media de  $154 \pm 60$  mg/dl ( $p = 0,028$ ). En el análisis *post-hoc* del colesterol LDL se encontraron diferencias entre el grupo de déficit con el de insuficiencia ( $p = 0,01$ ) y en menor medida con el de suficiencia ( $p = 0,07$ ).

Según los valores de colesterol total, se evaluaron niveles de vitamina D y se obtuvo que



**Tabla 1.** Características de la población de mujeres embarazadas de alto riesgo según los niveles de 25OHD.

		NIVELES DE 25OHD (ng/ml)							P valor #
		Total	≤ 20		21-29		≥ 30		
		n	n	%	n	%	n	%	
<b>Edad materna (años)</b>	< 25	27	7	25,9	11	40,7	9	33,3	ns
	25-29	11	4	36,4	6	54,5	1	9,1	
	30-34	23	7	30,4	12	52,2	4	17,4	
	> 35	25	12	48,0	8	32,0	5	20,0	
<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	< 18,5	2	1	50,0	-	-	1	50,0	ns
	18,5 a 25	30	12	40,0	10	33,3	8	26,7	
	25 a 30	26	9	34,6	10	38,5	7	26,9	
	> 30	28	8	28,6	17	60,7	3	10,7	
<b>IMC para edad gestacional</b>	Baja	5	3	60,0	1	20,0	1	20,0	ns
	Adecuada	45	17	37,8	14	31,1	14	31,1	
	Elevada	36	10	27,8	22	43,0	4	22,1	

#Se utilizó prueba de Fisher. Al no haber diferencia entre los grupos no se realizó prueba post-hoc.

**Tabla 2.** Niveles de 25OHD según características de la muestra y perfil lipídico.

	NIVELES DE 25OHD (ng/ml)								
	Total (n=86)		≤ 20 (n=30) Grupo 1		21-29 (n=37) Grupo 2		≥ 30 (n=19) Grupo 3		P
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
<b>Edad materna (años)</b>	29,3	7,1	30,4	6,8	29,4	6,9	27,6	7,9	ns <sup>1</sup>
<b>Semanas de embarazo</b>	28,5	6,5	28,9	6,15	28,5	5,9	29,7	7,1	ns <sup>1</sup>
<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,3	6,5	27,1	6,6	29,5	4,8	26,8	6,5	ns <sup>2</sup>
<b>Ganancia de peso (kg)</b>	7,0	4,3	7,0	5,7	6,8	2,9	7,3	4,4	ns <sup>2</sup>
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	240	54	265	55	222	45	237	57	0,005* <sup>2</sup>
<b>LDL (mg/dl)</b>	156	54	177	54	142	45	154	60	0,028# <sup>2</sup>
<b>HDL (mg/dl)</b>	66	15	66	14	68	14	66	20	ns <sup>2</sup>
<b>Tg (mg/dl)</b>	204	80	218	87	186	72	216	84	ns <sup>2</sup>

\* Diferencias entre grupos 1-2 y 1-3 (Análisis post-hoc: Prueba de Scheffé).

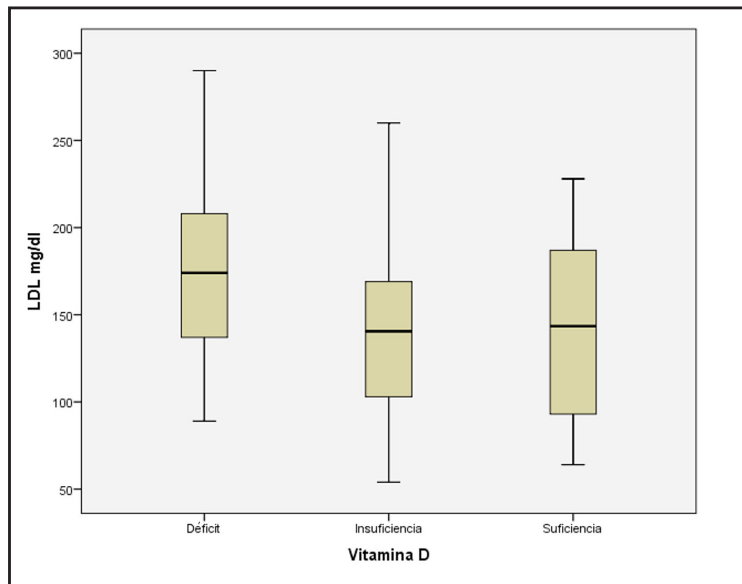
# Diferencias entre grupos 1-2 (Análisis post-hoc: Prueba de Scheffé).

<sup>1</sup>Se utilizó prueba de Kruskal-Wallis. <sup>2</sup>Se utilizó test de ANOVA.

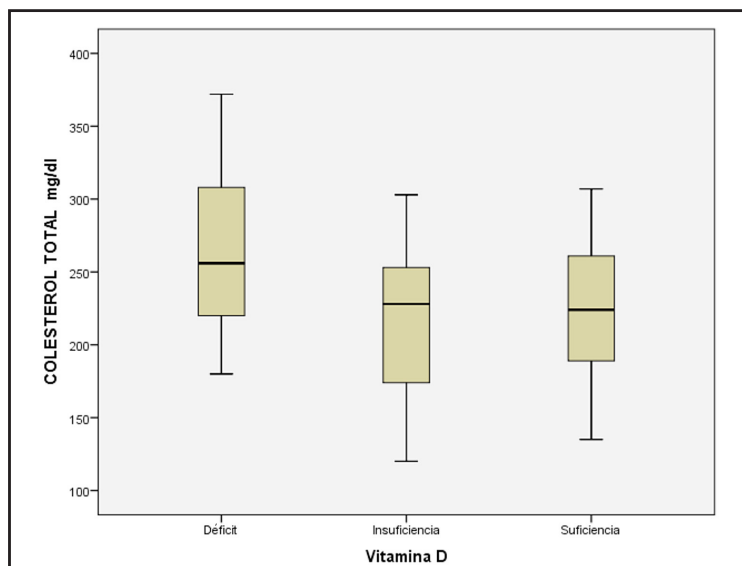
dentro de la categoría de deficiencia de 25OHD presentaron colesterol total con una media de  $265 \pm 55$  mg/dl, insuficiencia de 25OHD con una media de  $222 \pm 45$  mg/dl y suficiencia de 25OHD con una media de  $237 \pm 57$  mg/dl ( $p = 0,005$ ). En el análisis de comparaciones múltiples hubo diferencias significativas entre la media de colesterol total entre los grupos déficit comparados con el de insuficiencia

( $p = 0,002$ ) y suficiencia ( $p = 0,03$ ). También hubo una tendencia hacia mayores valores de Tg en la hipovitaminosis D, pero sin alcanzar significación estadística.

En cuanto al análisis de la relación entre niveles de 25OHD y el perfil lipídico se halló que las pacientes con deficiencia e insuficiencia presentaron mayores valores de colesterol total (Figura 1) y LDL (Figura 2).



**Figura 1.** Colesterol LDL según niveles de vitamina D ( $p = 0,028$  según ANOVA).



**Figura 2.** Colesterol total según niveles de vitamina D ( $p = 0,005$  según ANOVA).



Al relacionar IMC pregestacional con niveles de 25OHD se encontró que, dentro de la categoría de deficiencia de 25OHD, presentaron IMC de  $27,1 \pm 6,6$  kg/m<sup>2</sup>. En insuficiencia de 25OHD, el IMC fue de  $29,5 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> y en suficiencia de 25OHD fue de  $26,8 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>, sin diferencia estadísticamente significativa (véase Tabla 2).

Según IMC versus edad gestacional al momento de la consulta, se evaluaron los niveles de vitamina D y se obtuvo que, dentro de la categoría ganancia baja (n = 5), presentó hipovitaminosis D el 80%, con 25OHD de  $23,4 \pm 16,6$  ng/ml; en ganancia adecuada (n = 45) presentó hipovitaminosis D el 69 %, con 25OHD de  $23,5 \pm 9,0$  ng/ml. En ganancia elevada (n = 36) presentó hipovitaminosis D el 71 %, con 25OHD de  $23,0 \pm 9,0$  ng/ml; con valor de  $p > 0,05$  en la comparación de los tres grupos (test de Kruskal- Wallis) y de ganancia adecuada versus alta (test *t* de Student).

La hipovitaminosis D fue más prevalente en mujeres con sobrepeso u obesidad (46,4 %) en comparación con las mujeres con peso normal y bajo (27,5 %).

Al comparar la época del año cuando se realizó la determinación de 25OHD, se obtuvo que la 25OHD en primavera fue de  $20,6 \pm 8,4$  ng/dl, en verano de  $24,0 \pm 8,5$  ng/dl y en otoño de  $25,1 \pm 10,9$  ng/dl, con  $p > 0,05$  en la comparación de los niveles de vitamina D con relación a los meses del año. Cabe notar que no se realizaron determinaciones durante el invierno.

## Discusión

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos en el metabolismo de hidratos de carbono, así como también en el asociado a los lípidos (colesterol, HDL, LDL, Tg) que equilibran las demandas de energía del feto y preparan a la madre para el parto y la lactancia. La tendencia al incremento en las concentraciones lipídicas en la mujer embarazada, resultan entonces adaptaciones normales para el desarrollo fetal. Pero existen múltiples factores que pueden relacionarse con un incre-

mento mayor (patológico), el cual se asocia a mayor riesgo cardiovascular, como por ejemplo tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso y bajos niveles de vitamina D.<sup>5,14,19-21</sup>

El sobrepeso y la obesidad se asocian a niveles bajos de 25OHD tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas. La exposición intrauterina a bajos niveles de 25OHD puede traer consecuencias en la descendencia, como aumento de la resistencia a la insulina y mayor porcentaje de grasa corporal, lo cual durante la gestación se relaciona con anomalías cardiometabólicas en la descendencia.<sup>19,21</sup>

En individuos con obesidad, la ingesta dietaria y la exposición al sol pueden influir parcialmente en los niveles de 25OHD, pero el secuestro en el tejido adiposo parece ser el mecanismo principal.<sup>5,12,19</sup> En estados de hipovitaminosis D disminuye la adiponectina de alto peso molecular, generando un mayor estado inflamatorio con tendencia a disglucemia, insulinoresistencia y dislipidemia, con resultados adversos como la diabetes gestacional y el parto pretérmino. Se cree que el mecanismo por el cual la vitamina D puede aumentar la adiponectina es a través de la supresión del gen TNF- $\alpha$  y el sistema renina-angiotensina del tejido adiposo. La vitamina D puede reducir el riesgo de diabetes gestacional al elevar el calcio intracelular, que es vital para la glucólisis de las células  $\beta$  y la señalización de glucosa, o al actuar en el receptor de vitamina D para regular el receptor de insulina y facilitar la oxidación y el transporte de glucosa basales y mediados por insulina.<sup>7</sup>

La deficiencia materna de 25OHD es un problema importante de salud pública. Su prevalencia en mujeres embarazadas varía entre 18 y 84%.<sup>22,23</sup> En un estudio realizado en Buenos Aires, República Argentina, por Oliveri y col., el 88% de las embarazadas estudiadas presentaban niveles de 25OHD menores de 30 ng/ml, en primavera-verano.<sup>4</sup>

En cuanto a la relación de patologías gestacionales de riesgo con la 25OHD, está

descrito que la hormona estimulante de la tiroides y los niveles de glucosa en sangre en embarazadas se correlacionan negativamente con los niveles de 25OHD. Las embarazadas con diabetes gestacional tienen un metabolismo anormal de la insulina y mayor proporción de disfunción tiroidea asociada. Un estudio realizado en China evaluó niveles de 25OHD en embarazadas de alto riesgo con diabetes gestacional e hipotiroidismo subclínico. Comparó 100 gestantes con estas patologías con un grupo control de 100 gestantes sanas. Los niveles de 25OHD en el grupo de observación fueron más bajos que los del grupo de control ( $27,86 \pm 7,35$  ng/ml versus  $39,25 \pm 8,90$  ng/ml;  $P < 0,01$ ). El 75% de las mujeres embarazadas del grupo de riesgo tuvieron hipovitaminosis D (menor de 30 ng/ml).<sup>24</sup> En nuestro trabajo, la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas de alto riesgo (con diabetes gestacional, enfermedades tiroideas o hipertensión arterial) fue de 77,9%, similar a lo descrito en la bibliografía. No se encontraron trabajos relacionados donde se hayan estudiado las mismas características que en nuestra muestra.

El objetivo que nos planteamos al realizar nuestro estudio fue principalmente relacionar si en embarazadas de alto riesgo existe relación entre el perfil lipídico y la vitamina D; más específicamente si el colesterol LDL y el colesterol total aumentan en situaciones donde la 25OHD disminuye.

Aumentar los niveles de 25OHD plasmáticos (exposición solar, descenso de peso, lácteos fortalecidos), mejoraría la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, aumentando de esta forma la absorción intestinal de calcio y fósforo. Esto mejoraría la sensibilidad a la insulina y la relación HDL/LDL, mejorando el perfil metabólico de esta población sensible de embarazadas. Existen varios estudios que demuestran una asociación positiva de 25OHD con colesterol HDL, y negativa con LDL y Tg. Niveles suficientes de 25OHD mejorarían el perfil lipídico, al disminuir la síntesis de colesterol

por inhibición de la actividad de la  $\beta$ -hidroxib-metilglutaril-coenzima A reductasa. La absorción de calcio por la 25OHD tendría un efecto indirecto en reducir los niveles de Tg, al actuar a nivel hepático.<sup>21,23,25,26</sup>

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado por Asemi y col., evaluó el efecto de la suplementación con 25OHD en el metabolismo glucémico y lipídico en 54 embarazadas con diabetes gestacional, encontrándose una reducción estadísticamente significativa en los valores de glucemia y colesterol LDL. De dicho análisis se concluye que niveles suficientes de vitamina D mejorarían perfiles metabólicos, inflamación y biomarcadores de estrés oxidativo, por lo que estaría indicada su suplementación. El tratamiento con vitamina D en mujeres con diabetes gestacional mejoró la glucemia, el colesterol total y las concentraciones de colesterol LDL, pero no influyó en el colesterol HDL ni en los Tg.<sup>23</sup>

Los niveles circulantes de 25OHD y ácidos grasos omega-3 resultarían ser menores en mujeres con diabetes gestacional que en gestantes sanas. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 140 mujeres con diabetes gestacional, se evaluó la relación de la sustitución con vitamina D y ácidos omega-3 con el perfil lipídico y glucémico. Encontraron mejoría en el control glucémico y reducciones significativas de los triglicéridos séricos y en las concentraciones de VLDL.<sup>26</sup>

En el estudio realizado por Haidari y col. se compararon los niveles de vitamina D entre un grupo de embarazadas con diabetes gestacional y otro con normoglucemia. Los niveles séricos de 25OHD fueron significativamente más bajos en el grupo con diabetes gestacional; también hubo una correlación negativa significativa entre 25OHD y glucemia en ayunas e IMC pregestacional.<sup>27</sup>

Se realizaron estudios de niveles de 25OHD en embarazadas con hipertensión gestacional. La forma biológicamente activa de la vi-





tamina D, 1,25-dihidroxitamina D, puede suprimir la biosíntesis de renina y la proliferación de células del músculo liso vascular, modulando la producción de citocinas y regulando la transcripción de genes vinculados a la invasión placentaria. En una muestra de 117 pacientes con hipertensión gestacional encontraron que el 78,9% tenían hipovitaminosis D.<sup>28,29</sup> En otro estudio, cuyo objetivo fue determinar los efectos de la suplementación con vitamina D en el perfil lipídico y glucémico de mujeres embarazadas con hipertensión arterial o sin ella, se encontró significativa reducción en el colesterol total, LDL y Tg, junto con un incremento en niveles de HDL.<sup>30</sup>

Sobre la base de la bibliografía analizada no pudimos relacionar los indicadores de embarazo de alto riesgo con los niveles bajos de 25OHD, quizá por el escaso número de embarazadas incluidas.

*Limitaciones del estudio:* se evaluó el nivel de 25OHD solo una vez, y esto puede no reflejar el estado de vitamina D a largo plazo. Además, el número de pacientes estudiadas no basta para extrapolar estos resultados a la población.

## Conclusión

La prevalencia de hipovitaminosis D analizada en la muestra de pacientes embarazadas de alto riesgo fue del 77,9%. Las pacientes con menores niveles de 25OHD presentaron mayores niveles de colesterol total y LDL.

El conocimiento de la relación entre niveles de vitamina D y el perfil lipídico pueden ser de ayuda para intervenir a fin de prevenir morbilidades asociadas. Es de suma importancia asegurar desde inicios del embarazo, e idealmente desde la preconcepción, niveles adecuados ( $\geq 30$  ng/ml) de vitamina D, así como también un índice de masa corporal adecuado, para lograr modificaciones saludables en el perfil lipídico, además de los ya conocidos en relación con el metabolismo fosfocálcico.<sup>1,2,20</sup> Pero se necesitan más estudios para confirmar nuestros resultados.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: mayo de 2019

Aceptado: marzo de 2020

## Referencias

1. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
2. Pramyothin P, Holick M. Vitamin D supplementation. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:139-50.
3. Plantalech L. Mapa de Hipovitaminosis D en Argentina. *Actual Osteol* 2005; 1:11-5.
4. Oliveri B, Parisi M, López L, Brito G, Zeni S, Fernández C. Calcium and vitamin D nutritional status during pregnancy (Abstract). *J Bone Miner Res* 2009; 24(Suppl 1).
5. Dror D, Allen L. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev* 2010;68:465-77.
6. van Schoor N, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:671-80.
7. Mousa A, Abell S, Shorakae S, et al. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61:1700488.

8. Sánchez A, Oliveri B, Mansur J, et al. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* 2015; 11:151-71.
9. Bolzán A, Dupraz S, Piaggio L, Rolón M, Guadalupe M. Segunda encuesta antropométrica de embarazadas de la ciudad de Buenos Aires, Argentina 2010. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2011; 11:455-61.
10. Minjarez Corral M, Rincón-Gómez I, Morales-Chomina YA, Espinosa-Velasco MJ, Zárate A, Hernández-Valencia M. Ganancia de peso gestacional como factor de riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas. *Perinatol Reprod Hum* 2014; 28:159-66.
11. Vrijkotte T, Krukziener N, Hutten B, Vollebregt K, van Eijsden M, Twickler M. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: The ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3917-25.
12. Wortsman J, Matsuoka L, Chen T, Lu Z, Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-93.
13. Al-Ajlan A, Krishnaswamy S, Alokail M, et al. Vitamin D deficiency and dyslipidemia in early pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:314.
14. Mousa A, Naderpoor N, de Courten M, Scragg R, de Courten B. 25-hydroxyvitamin D is associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in a predominantly vitamin D-deficient and overweight/obese but otherwise healthy cohort. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173:258-64.
15. Hollis B. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135:317-22.
16. Feitosa A, Barreto L, Silva I, Silva F, Feitosa Filho G. Impact of the use of different diagnostic criteria in the prevalence of dyslipidemia in pregnant women. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109:30-8.
17. Ywaskewycz Benítez LR, Bonneau G, Castillo Rascón M, et al. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75:227-33.
18. Ministerio de Salud de la Nación. Nutrición y Embarazo. Recomendaciones en Nutrición para los equipos de salud – Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2012.
19. Hrudey E, Reynolds R, Oostvogels A, Brouwer I, Vrijkotte T. The association between maternal 25-hydroxyvitamin D concentration during gestation and early childhood cardio-metabolic outcomes: is there interaction with pre-pregnancy BMI. *PLoS One* 2015; 10: p.e0133313.
20. Narchi H, Kochiyil J, Zayed R, et al. Maternal vitamin D status throughout and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30:137-42.
21. Lepsch J, Eshriqui I, Farias D, et al. Association between early pregnancy vitamin D status and changes in serum lipid profiles throughout pregnancy. *Metabolism* 2017; 70:85-97.
22. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child* 2007; 92:737-40.
23. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmaillzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1425-32.
24. Zhou X, Li Z, Li B, Guo S, Yao M. Expression and clinical significance of serum 25-OH-D in pregnant women with SCH (Subclinical Hypothyroidism) and GDM (Gestational Diabetes Mellitus). *Pak J Med Sci* 2018; 34:1278-82.
25. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50:303-12.
26. Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi F, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *J Clin Lipidol* 2017; 11:459-68.



27. Haidari F, Jalali MT, Shahbazian N, Haghhighizadeh MH, Azadegan E. Comparison of serum levels of vitamin D and inflammatory markers between women with gestational diabetes mellitus and healthy pregnant control. *J Family Reprod Health* 2016; 10:1-8.
  28. Arshiya K, Meenakshi S. An evaluation of association of vitamin D insufficiency with gestational hypertension in pregnant women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018; 7:3109-12.
  29. Magnus M, Miliku K, Bauer A, et al. Vitamin D and risk of pregnancy related hypertensive disorders: mendelian randomisation study. *BMJ* 2018; 361:k2167.
  30. Sonuga A, Asaolu M, Sonuga O. Effects of vitamin D supplementation on lipid profile and plasma glucose of preeclamptic women in Ibadan, Nigeria. *Open Access Library J* 2018; 5:e4410.
-