Niveles bajos de vitamina D en la pérdida espontanea del embarazo durante el primer trimestre de gestación

Autores: W Hou, X-t Yan, C-m Bai, X-w Zhang, L-y Hui y X-w Yu

Fuente del artículo traducido:

W Hou, X.-t. Y.-m.-w.-y.-w. (2016). Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *European Journal of Clinical Nutrition*.

ABSTRACTO

Antecedentes/Objetivos:

La deficiencia de vitamina D durante el embarazo se ha relacionado con algunos resultados adversos en la gestación. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil y la pérdida del embarazo (PL por sus siglas en inglés) durante el primer trimestre.

Participantes/Métodos:

Este estudio es de tipo transversal. Se obtuvo plasma de 60 mujeres nulíparas con embarazo único entre las semanas 7 y 9 de gestación (30 con embarazo en adecuado desarrollo y 30 con pérdida del embarazo) y de 60 mujeres en edad fértil no embarazadas (30 con historial de embarazos exitosos y 30 con historial de una o más pérdidas espontáneas durante el primer trimestre). Se realizó la medición de los niveles de vitamina D en suero, específicamente de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) y de 25-hidroxivitamina D-1 alfa hidroxilasa (CYP27B1).

Resultados:

En mujeres embarazadas/no embarazadas, las mujeres embarazadas normales presentaban niveles más altos de 25(OH)D (49,32 µg/l) y CYP27B1 (82,00 pg/ml) en comparación con las mujeres que tuvieron una pérdida del embarazo (34,49 µg/l y 37,87 pg/ml, ambas P <0,01); las mujeres no embarazadas con antecedentes de embarazos exitosos también mostraban niveles más altos de 25(OH)D (39,56 µg/l) y CYP27B1 (39,04 pg/ml) que aquellas con antecedentes de pérdidas del embarazo (12,30 µg/l y 12,35 pg/ml, ambas P <0,01). El 96,7% de las mujeres no embarazadas con antecedentes de pérdidas del embarazo y el 43,3% de las mujeres con pérdida del embarazo tenían concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 30 µg/l. Se observó una fuerte asociación entre niveles bajos de vitamina D y la pérdida del embarazo (OR 1,71; intervalo de confianza del 95%: 1,2-2,4, P <0,001). Los análisis de regresión indicaron que la pérdida del embarazo estaba significativamente correlacionada de forma inversa con los niveles de 25(OH)D (P <0,01) y CYP27B1 (P <0,01).

Conclusiones:

La deficiencia de vitamina D se encuentra relacionada con la pérdida del embarazo durante el primer trimestre de gestación. Los niveles bajos de vitamina D en suero en mujeres en edad fértil con historial de embarazos clínicos no exitosos pueden aumentar el riesgo de pérdida del embarazo.

INTRODUCCIÓN

La pérdida del embarazo (PL) es un resultado adverso del embarazo en el que la concepción no culmina en el nacimiento de un bebé vivo. Entre el 10% y el 15% de las gestaciones clínicamente reconocidas terminan con una pérdida espontánea. En China, la pérdida temprana del embarazo (aborto espontáneo) se define como la interrupción espontánea del embarazo antes de las 12 semanas de gestación **[1]**. La mayoría de las pérdidas del embarazo ocurren tempranamente, antes de las 12 semanas de gestación, lo que genera una preocupación significativa por su fisiopatología. Se han descrito diversos mecanismos para la patogénesis de la pérdida del embarazo recurrente, como anomalías cromosómicas, problemas hormonales, anomalías uterinas, infecciones, trastornos autoinmunes y trombofilias. Hasta el 50% de los casos de pérdida del embarazo recurrente no tienen una causa claramente definida **[2]**.

La vitamina D_3, también conocida como 1,25 dihidroxivitamina D_3 (1,25$(OH)_2D_3$), es una hormona liposoluble con una función clásica determinada en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y la mineralización ósea **[3]**. Además, la vitamina D_3 desempeña funciones específicas en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, así como en la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas **[4,5]**. La importancia del estado de vitamina D durante el embarazo ha generado gran interés. Existe evidencia que sugiere que la vitamina D influye en los procesos reproductivos humanos. La deficiencia de vitamina D es un problema común en mujeres en edad fértil y embarazadas en China **[7,8]**. Se ha observado que un estado deficiente de vitamina D durante el embarazo se relaciona con preeclampsia **[9]**, diabetes gestacional **[10]**, vaginosis bacteriana **[11]** y un crecimiento intrauterino afectado **[12]**. Sin embargo, la relación entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el primer trimestre del embarazo y la pérdida del embarazo o en mujeres en edad fértil no embarazadas con antecedentes de pérdida espontánea del embarazo no se encuentra completamente esclarecida. Además, la vía metabólica de la vitamina D implica múltiples reacciones enzimáticas. La vitamina D se metaboliza en el hígado a la forma 25(OH)D, que se utiliza para determinar el estado de vitamina D de un paciente; la 25(OH)D se metaboliza en los riñones por la 25-hidroxivitamina D-1 alfa hidroxilasa (CYP27B1) a su forma activa, 1,25-$(OH)_2D$ **[13]**. El incremento en la síntesis de 1,25-$(OH)_2D$ está asociada con una mayor actividad de CYP27B1 en el riñón materno, los trofoblastos placentarios y la decidua **[14,15]**. Hasta el momento, existe poco conocimiento sobre los determinantes de los niveles de CYP27B1 en suero, y tampoco se han investigado posibles asociaciones entre los niveles de estas enzimas en relación con la pérdida del embarazo en el primer trimestre. Con el fin de determinar si existe una alteración en el sistema metabólico de la vitamina D en mujeres con pérdida del embarazo, se midieron los niveles de vitamina D y CYP27B1 en mujeres embarazadas con pérdida del embarazo en el primer trimestre y en mujeres no embarazadas con antecedentes de embarazo clínico fallido en el primer trimestre. El objetivo de este estudio fue esclarecer la asociación entre los niveles séricos maternos de 25(OH)D y CYP27B1 en el primer trimestre del embarazo con el riesgo de pérdida del embarazo en una población de mujeres chinas. Además, se realizaron mediciones de las concentraciones séricas de calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH) simultáneamente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Participantes en la investigación

Mujeres con embarazos de un solo feto entre la semana 7 y 9 de gestación, calculada a partir del primer día de la última menstruación, y mujeres en edad fértil no embarazadas fueron reclutadas en las clínicas ambulatorias del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Jiaotong de Xi'an y del Hospital de Salud Materno-Infantil de la Provincia de Shaanxi, China, entre mayo de 2013 y diciembre de 2014. Todas los participantes se dividieron en cuatro grupos y se definieron de la siguiente manera: (1) Grupo de PL: mujeres en las semanas de gestación de 7 a 9 que presentaban sangrado vaginal inexplicado después de ser diagnosticadas con un saco gestacional intacto sin movimiento cardíaco embrionario, seleccionadas en base a la edad gestacional similar mediante ultrasonido. (2) Grupo de embarazo normal: mujeres con embarazos viables de 7 a 9 semanas y sin antecedentes ginecológicos anormales. Se realizó un seguimiento de los controles más allá de las 12 semanas de gestación. Todas las edades gestacionales se establecieron a partir del primer día de la última menstruación y se confirmaron mediante ecografía. Los grupos (1) y (2) se incluyeron en el grupo que se encontraba en la etapa inicial del embarazo. Grupo 1 de mujeres no embarazadas: se reclutaron mujeres en edad fértil que no estaban embarazadas y que tenían antecedentes de embarazos clínicamente exitosos. Grupo 2 de mujeres no embarazadas: se inscribieron mujeres en edad fértil que no estaban embarazadas y que habían experimentado uno o más abortos espontáneos en el primer trimestre en embarazos anteriores. Los grupos (3) y (4) se incluyeron en el grupo de mujeres no embarazadas. Se excluyeron mujeres con diagnóstico de disfunción tiroidea, trastornos autoinmunes, anomalías uterinas, enfermedades graves del hígado y riñones, diabetes mellitus, infección por rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus y con virus de herpes, así como aquellas que habían recibido medicación hormonal y antiepiléptica en los últimos 3 meses. Todas las mujeres del grupo PL y las mujeres no embarazadas con antecedentes de PL no mostraron anomalías cromosómicas. Se recopilaron datos sobre la edad, el estado laboral y la duración del ciclo menstrual de todas las mujeres participantes, y se registraron su altura y peso. Todas las mujeres presentaban un buen estado de salud general y se les pidió que proporcionaran un consentimiento informado por escrito antes de participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Jiaotong de Xi'an el 2 de marzo de 2012.

Medición de los niveles en suero de 25(OH)D, CYP27B1, calcio, fósforo y hormona paratiroidea

Se tomaron muestras de sangre de mujeres en ayunas en los momentos habituales para análisis clínicos (mujeres no embarazadas) y en mujeres embarazadas de 7 a 9 semanas de gestación. Después de centrifugar durante 10 minutos a 3000 r.p.m. a temperatura ambiente, se almacenaron las muestras de suero a -80 °C. Antes del análisis, todas las muestras se descongelaron a temperatura ambiente y se analizaron el mismo día para evitar variaciones entre ensayos. Se utilizó kits comerciales de ELISA (números de catálogo CSB-E08097h, CSB-EL006406HU y CSB-E06934h, CUSABIO BIOTECH, Wuhan, China) para cuantificar los niveles de 25(OH)D, CYP27B1 y PTH en suero. La precisión intraensayo e interensayo para el ELISA fue menor al 10% y 15% para 25(OH)D, 8% y 10% para CYP27B1 y 8% y 10% para PTH, respectivamente. La densidad óptica de cada

muestra se determinó utilizando un lector de microplacas (SynergyMx, BioTek, Winooski, VT, EE. UU.) configurado a 450 nm. Los niveles de calcio en suero se analizaron en el Sistema de Química Clínica Beckman Coulter AU5800, utilizando reactivos disponibles comercialmente (Sistema de Experimentos Beckman Coulter, Suzhou, China). Los niveles de fósforo se analizaron mediante el método de espectrofotometría con un kit de reactivos comercial (UW5-1, Beijing Solarbio Science & Technology, Beijing, China). Todos los ensayos se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras biológicas fueron codificadas antes de los análisis.

Clasificación del estado de vitamina D

La definición precisa de los niveles óptimos de vitamina D en suero sigue siendo un tema de debate. Algunos expertos recomiendan concentraciones séricas de 25(OH)D >50 nmol/l (20 µg/l) para una salud ósea adecuada **[16]**. La mayoría de los expertos y las pautas clínicas de la Sociedad de Endocrinología sugieren que el nivel óptimo para promover la salud se define como 75 nmol/l (30 µg/l) o más, la insuficiencia se sitúa entre 50 y 72.5 nmol/l (20 y 29 µg/l), y la deficiencia como 50 nmol/l (20 µg/l) o menos **[3, 6, 17-19]**. Por lo tanto, en este estudio, se consideró que la vitamina D era suficiente si era ⩾30 µg/l y baja si era <30 µg/l.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software SPSS-PC+ (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Los niveles séricos se presentaron como media ± error estándar de la media y los datos categóricos como número (%). Se utilizó un ANOVA de una vía y la comparación múltiple en ANOVA para analizar los datos con distribución normal, incluyendo las comparaciones de los niveles de 25(OH)D, calcio, fósforo y PTH. Para los datos que no tenían una distribución normal, se aplicó una prueba no paramétrica. Los niveles séricos se reportaron como mediana (rango intercuartílico). La comparación de los niveles de CYP27B1 entre los cuatro grupos se realizó mediante una prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes. Se empleó un modelo de regresión logística binaria para analizar las diferencias en el grupo de etapa inicial del embarazo y los niveles de 25(OH)D, CYP27B1 y calcio, con el fin de identificar los factores predictivos independientes relacionados con la perdida temprana del embarazo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de P de dos lados ≤0.05.

RESULTADOS

Distribución de características sociodemográficas entre las mujeres participantes

Un total de 120 mujeres fueron incluidas en el estudio (con una edad promedio de 28.56 ± 3.09 años, rango de 22 a 34 años). De las 120 mujeres, 60 formaban parte del grupo que se encontraba en la etapa inicial del embarazo, de las cuales 30 estaban en el grupo de embarazo normal y 30 en el grupo de PL, mientras que las otras 60 mujeres pertenecían al grupo de no embarazadas, de las cuales 30 formaban parte del grupo 1 de mujeres no embarazadas y 30 en el grupo 2 de mujeres no embarazadas. La edad gestacional promedio en el momento del reclutamiento fue de 52.7 ± 4.3 días.

La (**Tabla 1**) indica que los cuatro grupos en esta muestra no presentaron diferencias significativas en cuanto a la distribución de características generales, como la edad, el estado laboral, la duración del ciclo menstrual, el índice de masa corporal y la estación.

No se observaron diferencias significativas en la edad gestacional entre el grupo de PL y el grupo de embarazo normal.

Tabla 1. Características generales del grupo de embarazo normal, del grupo de PL, del grupo 1 de mujeres no embarazadas y del grupo 2 de mujeres no embarazadas

Característica	*Embarazo normal*		*PL*		*No embarazadas 1*		*No embarazadas 2*	
	%	*Media*	*%*	*Media*	*%*	*Media*	*%*	*Media*
Edad, años [a]		28.33		28,53		28,90		28.47
Estado laboral [b]								
Trabajo de tiempo completo	83,33		90		86,67		83,33	
Ama de casa	16.67		10		13.33		16.67	
Ciclo menstrual [c]								
Regular	93,33		80		93,33		93,33	
Irregular	6.67		20		6.67		6.67	
Índice de masa corporal [d]		21.69		21.51		21.58		21.55
Edad gestacional, día [e]		53.1		52.3				
Estación [f]								
Invierno	26,67		26,67		13.33		13.33	
Otoño o primavera	73,33		73,33		85,67		86,67	

Abreviatura: PL, pérdida del embarazo. [a] f = 0,181, P = 0,909. [b] χ^2 =0,754, P =0,860. [c] χ^2 =4,444, P =0,217. [d] f = 0,152, P = 0,928. [e] t = 0,707, P = 0,482. [f] χ^2 =3,333, P =0,343.

Los niveles en suero de 25(OH)D, CYP27B1, calcio, fósforo y PTH en el grupo de embarazo normal, el grupo de PL, el grupo 1 de mujeres no embarazadas y el grupo 2 de mujeres no embarazadas

Los niveles de 25(OH)D y CYP27B1 fueron analizados en todas las mujeres del estudio. En el grupo de etapa inicial del embarazo, se observó un nivel más alto de 25(OH)D (41.90 ± 15.56 µg/l) en comparación con el grupo de mujeres no embarazadas (25.93 ± 16.30 µg/l) (t=5.490, P=0.000). La concentración promedio de 25(OH)D fue de 49.32 ± 11.65 µg/l (intervalo de confianza del 95%: 44.97-53.67 µg/l) para el grupo de embarazo normal, 34.49 ± 15.60 µg/l (IC del 95%: 28.66-40.31 µg/l) para el grupo de PL, 39.56 ± 8.83 µg/l (IC del 95%: 36.26-42.86 µg/l) para el grupo 1 de mujeres no embarazadas y 12.30 ± 8.84 µg/l (IC del 95%: 9.00-15.60 µg/l) para el grupo 2 de mujeres no embarazadas. El análisis de varianza (ANOVA) de 25(OH)D reveló diferencias significativas entre los cuatro grupos (F=55.040, P=0.000). En este sentido, la concentración media de 25(OH)D fue la más alta en el grupo de embarazo normal y la más baja en el grupo 2 de mujeres no embarazadas (**Figura 1**). La frecuencia de niveles bajos de vitamina D fue mayor en mujeres con pérdida temprana de embarazo y mujeres en edad fértil no embarazadas con antecedentes de PL. En el grupo de PL, se identificaron 13 mujeres (43.3%) y en el grupo 2 de mujeres no embarazadas, 29 mujeres

(96.7%) con niveles bajos de 25(OH)D en suero, mientras que solo se encontró 1 mujer (3.3%) en el grupo de embarazo normal y 1 mujer (3.3%) en el grupo 1 de mujeres no embarazadas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de PL y el grupo de embarazo normal, el grupo 2 de mujeres no embarazadas y el grupo 1 de mujeres no embarazadas en cuanto al porcentaje de niveles bajos de 25(OH)D en suero ($\chi 2$=13.416, P=0.000 y 52.267, 0.000, respectivamente). Se encontró una relación significativa entre los niveles bajos de vitamina D y la PL (razón de posibilidades (OR): 1.71; IC del 95%: 1.2-2.4, P <0.001).

Para el CYP27B1, el análisis no paramétrico mostró diferencias significativas entre los cuatro grupos (Z = 84.914, P = 0.000). Las mujeres en el grupo de embarazo normal tenían niveles más altos de CYP27B1 (82.00 ± 37.74 pg/ml) que las del grupo PL (37.87 ± 20.97 pg/ml), el grupo 1 de mujeres no embarazadas (39.04 ± 16.05 pg/ml; mediana 39.04 pg/ml, rango intercuartílico 27.77-47.10 pg/ml) y el grupo 2 de mujeres no embarazadas (12.35 ± 5.11 pg/ml). En comparación con el grupo 2 de mujeres no embarazadas, tanto el grupo PL como el grupo 1 de mujeres no embarazadas mostraron niveles más altos de CYP27B1 (**Figura 2**).

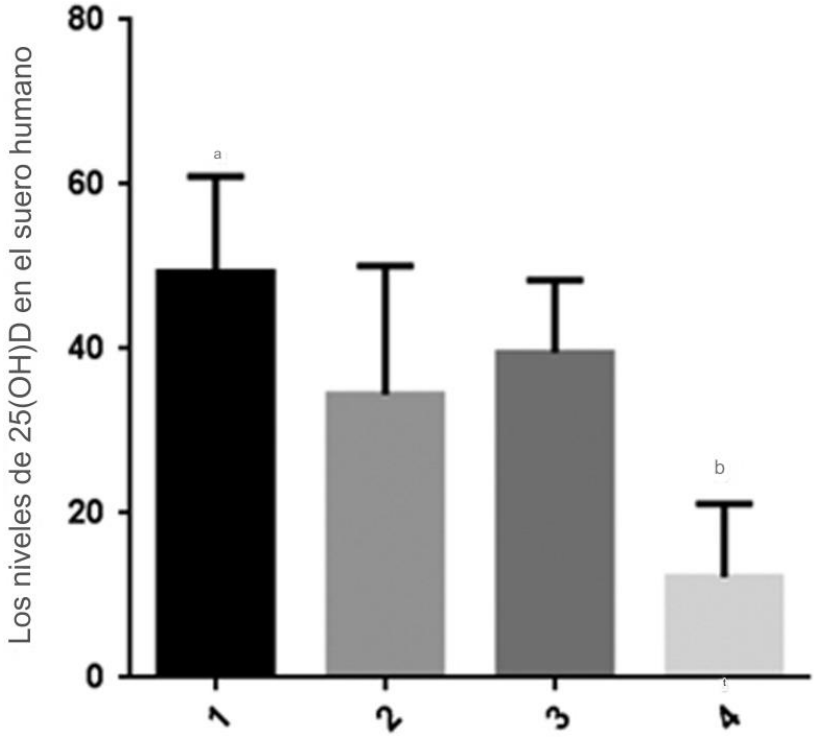

Figura 1. Comparación de los niveles de 25(OH)D en suero en el grupo de embarazo normal (**1**), el grupo PL (**2**), el grupo 1 de mujeres no embarazadas (**3**) y el grupo 2 de mujeres no embarazadas (**4**). **a**: Niveles significativamente más altos en comparación con el grupo PL, el grupo 1 de mujeres no embarazadas y el grupo 2 de mujeres no embarazadas (P = 0.001, 0.003 y 0.000, respectivamente). **b**: Niveles significativamente más bajos en comparación con el grupo PL y el grupo 1 de mujeres no embarazadas (P = 0.000 y 0.000, respectivamente).

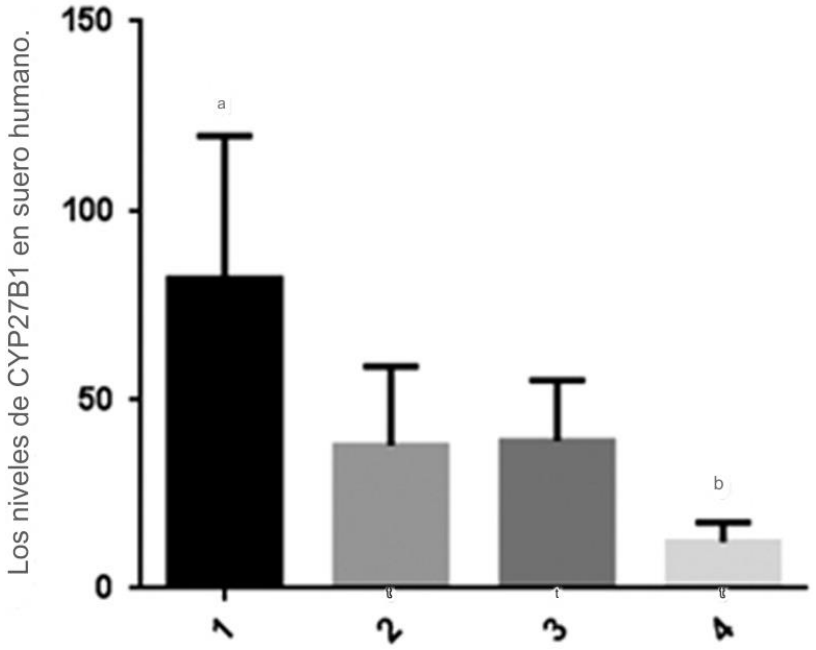

Figura 2. Comparación de los niveles de CYP27B1 en suero en el grupo de embarazo normal (**1**), el grupo PL (**2**), el grupo 1 de mujeres no embarazadas (**3**) y el grupo 2 de mujeres no embarazadas (**4**). **a**: Niveles significativamente más elevados en comparación con el grupo PL, el grupo 1 de mujeres no embarazadas y el grupo 2 de mujeres no embarazadas (P = 0.000, 0.000 y 0.000, respectivamente). **b**: Niveles significativamente más bajos en comparación con el grupo PL y el grupo 1 de mujeres no embarazadas (P = 0.000 y 0.000, respectivamente).

Los niveles de calcio en suero, fósforo y concentraciones de PTH fueron comparables en los cuatro grupos. En mujeres embarazadas, los niveles medios de calcio, fósforo y PTH fueron de 1.56 ± 0.17 mmol/l, 1.02 ± 0.15 mmol/l y 227.36 ± 86.78 pg/ml, respectivamente, en el grupo PL, mientras que en el grupo normal fueron de 1.69 ± 0.17 mmol/l, 1.04 ± 0.22 mmol/l y 290.54 ± 157.60 pg/ml, respectivamente. En mujeres no embarazadas, los niveles medios de calcio, fósforo y PTH fueron de 1.59 ± 0.20 mmol/l, 0.99 ± 0.10 mmol/l y 480.96 ± 252.88 pg/ml, respectivamente, en el grupo 2 de mujeres no embarazadas, mientras que en el grupo 1 de mujeres no embarazadas fueron de 1.65 ± 0.16 mmol/l, 1.01 ± 0.12 mmol/l y 164.69 ± 66.13 pg/ml, respectivamente. Las disparidades en los niveles de calcio y PTH en suero fueron estadísticamente significativas (F=3.323, P =0.022, y F=22.282, P =0.000, respectivamente). Las mujeres en el grupo PL tenían niveles de calcio más bajos que las mujeres en el grupo de embarazo normal y el grupo 1 de mujeres no embarazadas (P =0.005 y 0.034, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de PTH entre el grupo de embarazo normal y el grupo PL (P =0.313). Los niveles de PTH en el grupo PL eran superiores a los del grupo 1 de mujeres no embarazadas (P =0.016) e inferiores a los del grupo 2 de mujeres no embarazadas (P =0.000). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de fósforo en suero (F=0.639, P =0.591) (**Tabla 2**)

Tabla 2. Comparación de los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH en el grupo de embarazo normal, el grupo de pérdida temprana del embarazo (PL), el grupo 1 de mujeres no embarazadas y el grupo 2 de mujeres no embarazadas

Variables	*Embarazo normal*	*PL*	*No embarazadas 1*	*No embarazadas 2*
Calcio (mmol/l) (media±DE)	1,69± 0,17[a]	1,56± 0,17[b]	1,65 ± 0,16	1,59±0,20
Fósforo (mmol/l) (media ± DE)	1,04±0,22	1,02±0,15	1,01±0,12	0,99±0,10
PTH (pg/ml) (media±DE)	290,54± 157,60[c]	227,36± 86,78[c]	164,69±66,13	480,96±252,88 [d]

Abreviaturas: **PL,** pérdida del embarazo; **PTH,** hormona paratiroidea. [a] Significativamente más alto en comparación con el grupo PL y el grupo 2 de mujeres no embarazadas (P = 0.005 y 0.043, respectivamente). [b] Significativamente más bajo en comparación con el grupo 1 de mujeres no embarazadas (P = 0.034). [c] Significativamente más alto en comparación con el grupo 1 de mujeres no embarazadas (P = 0.001 y 0.016, respectivamente). [d] Significativamente más alto en comparación con el grupo de embarazo normal, el grupo PL y el grupo 1 de mujeres no embarazadas (P = 0.006, 0.000 y 0.000, respectivamente).

La asociación entre la pérdida temprana del embarazo y los niveles de 25(OH)D y CYP27B1 en suero

Se calcularon las correlaciones entre la pérdida temprana del embarazo y los niveles de 25(OH)D y CYP27B1 en suero para determinar si podían predecir el riesgo de pérdida del embarazo durante el primer trimestre. Se llevaron a cabo análisis de regresión logística en el grupo que se encontraba en la etapa inicial de embarazo en relación a los niveles de 25(OH)D, CYP27B1 y calcio. Los resultados indicaron que la pérdida temprana del embarazo estaba significativamente correlacionada de forma inversa con los niveles de 25(OH)D (Exp (B)=0.911, P =0.006) y los niveles de CYP27B1 (Exp (B)=0.944, P =0.001). A medida que los niveles de 25(OH)D y CYP27B1 disminuían, aumentaba el riesgo de pérdida temprana del embarazo.

DISCUSIÓN

En este estudio se investigó la relación entre los niveles séricos de vitamina D y CYP27B1 con la pérdida del embarazo en mujeres nulíparas con una edad gestacional promedio de 52.7 ± 4.3 días, así como en mujeres en edad fértil no embarazadas con o sin antecedentes de pérdida del embarazo. Dado que la 25(OH)D circulante es el mejor indicador del estado de vitamina D de un individuo **[20]**, se midieron los niveles séricos de 25(OH)D para evaluar dicho estado. Se observó que los niveles de 25(OH)D en mujeres en etapas tempranas del embarazo eran significativamente más altos que en mujeres no embarazadas. Este aumento en los niveles de 25(OH)D durante el primer trimestre del embarazo concuerda con un estudio previo que indicó que los niveles de $1,25(OH)_2D$ son más del doble a los de una persona adulta que no se encuentra embarazada a las 12 semanas de gestación **[21]**, aunque en este estudio no se evaluó el $1,25(OH)_2D$. Durante el embarazo, la 25(OH)D atraviesa la barrera placentaria, a diferencia del $1,25(OH)_2D$, que no atraviesa con facilidad la placenta **[22,23]**. La síntesis local de $1,25(OH)_2D$ en las células deciduas maternas depende de la disponibilidad de 25(OH)D en la circulación como sustrato para la enzima 1α-hidroxilasa **[24,25]**. Se ha comprobado que niveles adecuados de 25(OH)D son fundamentales durante el embarazo. La deficiencia de vitamina D en la madre podría transmitirse al feto de forma

vertical. De igual manera, se observó que las mujeres con pérdida temprana del embarazo presentaban niveles significativamente más bajos de 25(OH)D que las mujeres en estado normal durante la etapa inicial del embarazo, presentando una tasa baja de vitamina D del 43.3%; mientras que el 96.7% de las mujeres en estado normal durante la etapa inicial del embarazo tenían niveles suficientes de vitamina D. El riesgo (OR) de pérdida del embarazo en mujeres embarazadas con baja concentración de 25(OH)D es de 1.71 (IC del 95%: 1.2–2.4). Esto significa que la deficiencia de vitamina D se relacionó con la pérdida del embarazo en el primer trimestre. En combinación con las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias de la vitamina D **[26-29]**, la vitamina D podría desempeñar un papel potencial en la prevención de la pérdida del embarazo en el primer trimestre de gestación. Varios estudios epidemiológicos y de casos-control han investigado una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y los resultados adversos en el embarazo **[30,31]**. La evidencia sobre el papel de la vitamina D en los abortos espontáneos es limitada. Andersen et al. **[32]**, investigaron la asociación entre los niveles de 25(OH)D en suero materno y el riesgo de aborto espontáneo tardío, encontrando una relación entre la insuficiencia de vitamina D y los abortos espontáneos en el primer trimestre. Por otro lado, Ozkan et al. **[33]**, sugirieron que los niveles de 25(OH)D en el líquido folicular pueden predecir de manera independiente un embarazo clínico exitoso después de la fertilización in vitro; no obstante, los niveles de 25(OH)D en suero y en el líquido folicular están altamente relacionados. Dos estudios adicionales no han encontrado una relación entre la deficiencia de vitamina D y el resultado clínico del aborto en el primer trimestre del embarazo **[34,35]**. Esta discrepancia puede deberse a diferencias no solo en los métodos utilizados, sino también en las características de nuestra población de estudio en comparación con otros estudios publicados, como son la variación en la edad de las madres y la edad gestacional en la que se recolectaron las muestras. Se necesitan estudios de cohortes y estudios de intervención para confirmar la relación causal y para investigar los posibles beneficios terapéuticos de la suplementación con vitamina D.

Similar a la vitamina D, los niveles séricos de CYP27B1 disminuyeron significativamente en las mujeres con pérdida del embarazo en comparación con un embarazo normal en el primer trimestre. Se ha planteado que el gen CYP27B1 evolucionó para producir $1,25(OH)_2D$. Estudios in vitro han demostrado que el CYP27B1 cataliza la conversión localizada de 25(OH)D a $1,25(OH)_2D$, que es el metabolito activo biológicamente de la vitamina D **[23]**. Durante el embarazo, los niveles séricos de $1,25(OH)_2D$ aumentan significativamente desde el primer trimestre, y estos aumentos se han asociado con la expresión del CYP27B1 y su actividad en la placenta **[36]**. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos que influyen a la mejora de los niveles de CYP27B1 durante el embarazo, a pesar de que se observan niveles elevados de expresión de CYP27B1 en suero durante las etapas iniciales del embarazo, lo que indica un papel fundamental para el $1,25(OH)_2D$ durante el primer trimestre del embarazo. Es probable que CYP27B1 module la función inmune durante las primeras etapas de la gestación **[37]**. Además, CYP27B1 está relacionado con la función reproductiva femenina, ya que ratas que han sido modificadas y que carecen de CYP27B1 han mostrado infertilidad femenina con desarrollo folicular ovárico deteriorado, formación del cuerpo lúteo e hipoplasia uterina **[38]**. Por lo tanto, comprender los factores específicos que regulan CYP27B1 y que modifican los niveles de esta enzima podría tener un potencial terapéutico para el tratamiento de la pérdida del embarazo recurrente.

En las mujeres sanas en edad fértil, el nivel de vitamina D en suero es más alto que en las mujeres que sufren del síndrome de ovario poliquístico (SOP) **[39,40]**. El sesenta y ocho por ciento de las pacientes con SOP tenían deficiencia de vitamina D **[41]**. De igual manera, niveles bajos de 25(OH)D y deficiencia de vitamina D se asociaron con una mayor incidencia de miomas uterinos **[42]** y menores tasas de desarrollo folicular después de la estimulación ovárica con 50 mg de citrato de clomifeno **[43]**. Del mismo modo, entre las mujeres en edad fértil, encontramos que tener uno o más antecedentes de aborto clínico fallido en el primer trimestre estaba significativamente relacionado con la deficiencia de vitamina D. El 96,7% de las mujeres en edad fértil que no estaban embarazadas y que tenían un historial exitoso de embarazos clínicos presentaban niveles adecuados de 25(OH)D en suero; sin embargo, el 96,7% de las mujeres con uno o más antecedentes de abortos clínicos fallidos presentaban niveles de 25(OH)D en suero por debajo de 30 µg/l. Se sugiere que los niveles bajos de vitamina D en suero en mujeres con antecedentes de abortos clínicos fallidos pueden aumentar el riesgo de pérdida del embarazo. Esta información es relevante para los profesionales de atención médica de las mujeres, ya que les permite ofrecer un mejor asesoramiento sobre las posibles causas de la pérdida temprana del embarazo. Se recomienda evaluar el estado de vitamina D en mujeres en edad fértil con antecedentes de abortos clínicos fallidos durante el asesoramiento previo a la concepción.

En conclusión, nuestros hallazgos confirmaron la relación entre la pérdida del embarazo y la disminución de los niveles de vitamina D. La disminución de los niveles de vitamina D en suero en mujeres en edad fértil con antecedentes de abortos clínicos fallidos puede aumentar el riesgo de pérdida del embarazo. Por lo tanto, sugerimos que las mujeres en edad fértil con historial de abortos clínicos fallidos sean evaluadas en cuanto a sus niveles de vitamina D durante el asesoramiento previo a la concepción. Además, se deben implementar programas de intervención periconcepcional centrados en aumentar los niveles de vitamina D en estas mujeres para prevenir la pérdida del embarazo relacionada con la deficiencia de vitamina D.

Referencias

1. Yinping H Spontaneous abortion In: Yue J *Obesterics and Gynecology*. 7th edn, People's Health Publishing House: Beijing, 2008, pp 83–86.

2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1103–1111.

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281.

4. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitam Horm* 2011; 86: 1–21.

5. Lagishetty V, Liu NQ, Hewison M. Vitamin D metabolism and innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 97–105.

6. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 145–150.

7. Woo J, Lam CWK, Leung J, Lau WY, Lau E, Xu L et al. Very high rates of vitamin D insufficiency in women of child-bearing age living in Beijing and Hong Kong. *Br J Nutr* 2008; 99: 1330–1334.

8. Song SJ, Zhou L, Si SY, Jl Liu, Jl Zhou, Feng K et al. The high prevalence of vitamin D deficiency and its related maternal factors in pregnant women in Beijing. *PLoS One* 2013; 8: e85081.

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: 3517–3522.

10. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: e1–e8.

11. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009; 139: 1157–1161.

12. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin Dstatus in relation to fetal and neonatal growth: results of the multiethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010; 104: 108–117.

13. Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT et al. Vitamin D: Molecular mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116: 340–348.

14. Diaz L, Sanchez I, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Identification of a 25-hydroxyvitamin D_3 1alpha-hydroxylase gene transcription product in cultures of human syncytiotrophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2543–2549.

15. Whitsett JA, Ho M, Tsang RC, Norman EJ, Adams KG. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 by human placenta *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 484–488.

16. Vitamin D Working Group of Osteoporosis Committee of China Gerontological Society. Application guideline for vitamin D and bone health in adult Chinese (2014 Standard Edition). *Chin J Osteoporos* 2014; 20: 1011–1030.

17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.

18. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720–755

19. Bodnar LM, Simhan HN. Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65: 273–284.

20. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248–254.

21. Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, Hollis BW. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Women Health* 2012; 8: 323–340.

22. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.

23. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 95–102.

24. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas D, Sansom DM, Liu P et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D_3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316–321.

25. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D_3 and 24,25-dihydroxyvitamin D_3*in vitro* synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281: 317–319.

26. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014; 29: 208–219.

27. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J275–J281.

28. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health-A trojan horse or the golden fleece? *Nutrients* 2015; 7: 4139–4153.

29. Tavakoli M, Jeddi-Tehrani M, Salek-Moghaddam A, Rajaei S, Mohammadzadeh A, Sheikhhasani S et al. Effects of 1, 25(OH)2 vitamin D3 on cytokine production by endometrial cells of women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2011; 96: 751–757.

30. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients* 2015; 7: 443–480.

31. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 146.

32. Andersen LB, Jørgensen JS, Jensen TK, Dalgård C, Barington T, Nielsen J et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 633–638.

33. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. *Fertil Steril* 2010; 94: 1314–1319.

34. Møller UK, Streym S, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of 25OHD concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 862–868.

35. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano P, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS ONE* 2015; 10: e0123763.

36. O'Brien KO, Li S, Cao C, Kent T, Young BV, Queenan RA et al. Placental CYP27B1 and CYP24A1 expression in human placental tissue and their association with maternal and neonatal calcitropic hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1348–1356.

37. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D_3 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol* 2002; 161: 105–114.

38. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25$(OH)_2$D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E928–E935.

39. 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: 4555–4577.

40. Ghadimi R, Esmaeilzadeh S, Firoozpour M, Ahmadi A. Does vitamin D status correlate with clinical and biochemical features of polycystic ovarysyndrome in high school girls? *Caspian J Intern Med* 2014; 5: 202–208.

41. Velija-Asimi Z. Evaluation of the association of vitamin D deficiency with gonadotropins and sex hormone in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Med Glas* 2014; 11: 170–176.

42. Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1374–E1378.

43. Ott J, Wattar L, Kurz C, Seemann R, Huber JC, Mayerhofer K et al. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 897–902.