

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El papel de la vitamina D en la gestación y la preeclampsia: de la biología molecular a la clínica

Yessica Agudelo Zapata¹, Jonathan Alexander Cortés-Vásquez², Andrés Felipe Linares-Vaca², Carlos Alejandro Mancera-Rodríguez², Shahar Alexandra Perea-Ariza², Karen Yuliana Ramírez-Iriarte², Camilo Andrés Castro-Saldarriaga², Edith Ángel-Muller³, Arturo José Parada-Baños⁴, Jorge Eduardo Caminos-Pinzón⁵.

¹Residente Especialidad en Endocrinología. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

²Estudiantes de pregrado de medicina, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

³Médica especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesora Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

⁴Médico especialista en Obstetricia y Ginecología. Profesor Asociado. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

⁵PhD, Profesor Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

Correspondencia: Yessica Agudelo-Zapata.

Correo electrónico: yagudelo@unal.edu.co.

Conflicto de interés.

Ninguno de los autores declara tener conflictos de interés.

Fecha de recepción: 20/02/2016

Fecha de aceptación: 14/04/2016

Resumen

Los niveles séricos de vitamina D bajos se han asociado con un riesgo elevado de preeclampsia, una de las principales causas de mortalidad materna en Colombia y el mundo. La asociación parte del papel de la vitamina D en la inflamación y de su relación con el eje renina-angiotensina-aldosterona. El Instituto de Salud de los Estados Unidos sugiere que la vitamina D debe suplementarse de forma rutinaria durante el control prenatal; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, respaldada en medicina basada en la evidencia, sugiere la no suplementación de rutina de esta vitamina. En Colombia, no se conoce la prevalencia de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D y los puntos de corte de normalidad aún son objeto de discusión. El objetivo del presente artículo es el de presentar una revisión desde las bases de la biología molecular a la clínica, dilucidando el papel de la vitamina D en la gestación y en su relación con la preeclampsia, así como el de invitar al desarrollo de programas de investigación en temas relacionados con la vitamina D en el país.

Abstract

The low serum levels of vitamin D have been associated with the risk of preeclampsia, a leading cause of maternal mortality in Colombia. The biological plausibility of the association is the vitamin D role in inflammation and its relationship with the renin-angiotensin-aldosterone axis. The Institute of Medicine of the United States suggests that vitamin D should be supplemented routinely during antenatal care, however, the World Health Organization, supported by evidence-based medicine, suggests not supplement it. In Colombia, the prevalence of deficiency or insufficiency of vitamin D is not known and even normal breakpoints are discussed. The aim of this article is to review from the molecular biology to the clinic, elucidating the role of vitamin D during pregnancy and in the genesis of preeclampsia, and to encourage research in this field in the country.

Palabras clave: vitamina D, colecalciferol, gestación, preeclampsia, calcitriol (DeCS).

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, gestation, preeclampsia, calcitriol (MeSH).

Introducción

En Colombia, la razón de mortalidad materna media nacional preliminar a semana epidemiológica 52 de 2015, fue de 52 por cada 100.000 nacidos vivos⁽¹⁾. El 60% de las muertes maternas son causadas por trastornos hipertensivos asociados al embarazo, complicaciones hemorrágicas y sepsis⁽²⁾. La mortalidad materna hace parte de la agenda de los 17 nuevos Objetivos de Desarrollo Sostenible entre los años de 2016 y 2030, cuya meta es la de reducir la tasa mundial de mortalidad materna⁽³⁾.

En Colombia, algunas de las medidas adoptadas para disminuir la morbimortalidad materna incluyen: el control prenatal temprano y completo, estrategias de suplementación de minerales como el calcio y el hierro, vitaminas como el ácido fólico, y la remisión oportuna al nivel adecuado de atención⁽⁴⁾. En la actualidad se está investigando el uso de biomarcadores para prevenir desenlaces adversos para la madre y el feto⁽⁴⁾.

En el mundo se discute si la vitamina D es un micronutriente que se debe suplementar durante la gestación y algunos países tienen instaurada la política pública de suplementarla, siguiendo las recomendaciones del Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM)⁽⁵⁾, mientras otros países siguen la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de no suplementarla⁽⁶⁾.

Una de las razones que se aducen para sugerir la suplementación de la vitamina D es la alta prevalencia de su deficiencia⁽⁷⁻¹⁰⁾. En Colombia, a pesar de ser un país que se encuentra en zona tórrida, varios estudios han demostrado que existe la deficiencia de vitamina D^(7,8). Estudios realizados, en su mayoría con mujeres posmenopáusicas, encontraron prevalencia de niveles insuficientes en cerca del 60,36%⁽⁷⁻¹⁰⁾. Otro estudio en niños colombianos encontró que la prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D es del 64,67%, mientras que no se encontraron estudios en gestantes⁽¹¹⁾.

Tradicionalmente la deficiencia de la vitamina D se asocia a raquitismo y osteomalacia⁽¹²⁾. Sin embargo, las funciones de esta vitamina se han redescubierto gracias a los avances en estudios sobre su metabolismo y aspectos moleculares relacionados con su fisiología y patología⁽¹³⁾. De esta manera, la deficiencia de la vitamina D se asocia a una gran cantidad de enfermedades, incluso a morbilidad materno-fetal como la preeclampsia⁽¹⁴⁾.

En la actualidad, no se conocen los valores de referencia de los niveles circulantes de vitamina D, para la población general colombiana, ni valores para poblaciones de riesgo como las gestantes. La guía de suplementación de vitamina D de la OMS, publicada en el año 2012, solo recomienda la suplementación en caso de documentar la deficiencia de la vitamina. De otra parte, la OMS no recomienda la suplementación rutinaria de la vitamina D para las mujeres gestantes. Sin embargo, du-

rante la reunión del comité mundial para la prevención y consecuencias de la deficiencia de vitamina D en el embarazo, la lactancia y los niños, la mayoría de los expertos en la vitamina D respaldaron a la IOM en cuanto a la recomendación dietética de 600 UI/día para las mujeres gestantes⁽⁵⁾ y destacaron la importancia de la determinación de la vitamina D como parte de la atención prenatal^(6,15).

Por todo lo expuesto previamente sobre la vitamina D, se hace necesario realizar una revisión actualizada de la literatura de la misma, donde se tienen en cuenta aspectos moleculares y la clínica, considerando como punto de partida el papel que juega esta vitamina en el proceso de la gestación humana, con el fin de alentar investigaciones en este campo en el país.

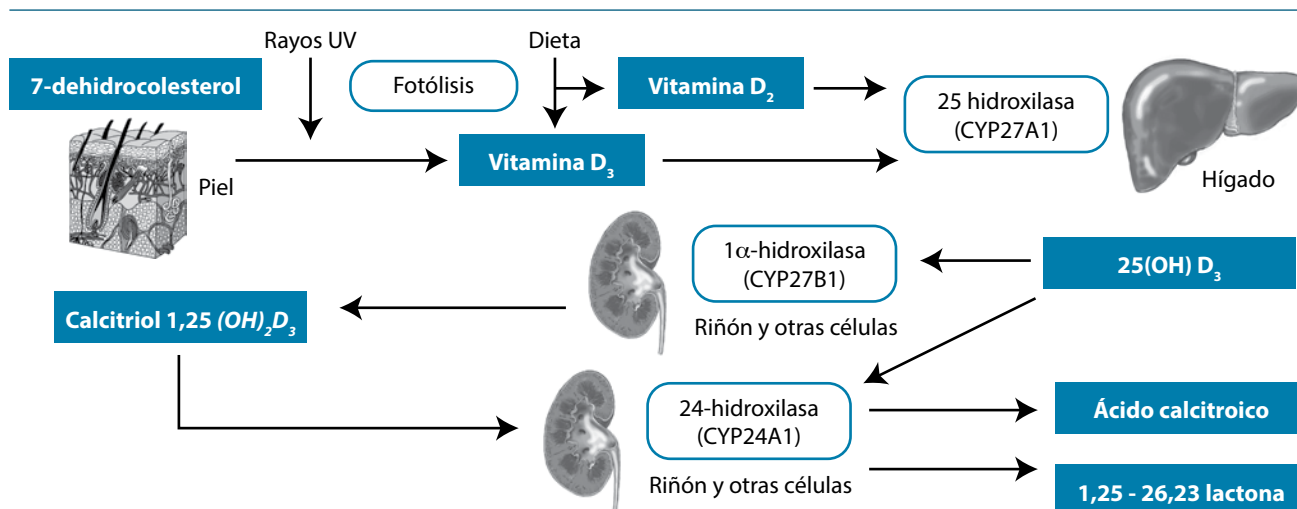
Generalidades de la vitamina D

Metabolismo y biología molecular

La vitamina D es una prohormona que se encuentra disponible como calciferol (D_3) o ergocalciferol (D_2)⁽¹⁶⁾. D_3 se encuentra en algunos alimentos de origen animal como los pescados; sin embargo, su principal fuente proviene de la síntesis a nivel subcutáneo a partir del colesterol y de la exposición solar⁽¹⁷⁾, mientras que D_2 se obtiene del ergosterol de vegetales y hongos. En general, ambos compuestos se pueden administrar en forma de suplementos^(16,18). Ambas formas, D_2 y D_3 , circulan en la sangre unidas a una globulina específica, la proteína ligadora de vitamina D, que la transporta a diferentes órganos para llevar a cabo los pasos de hidroxilación⁽¹⁷⁾.

Los tres pasos principales en el metabolismo de la vitamina D son: la 25-hidroxilación, 1 α -hidroxilación y 24-hidroxilación. Todas las reacciones son realizadas por los citocromos (CYP) que se ilustran en la **figura 1**⁽¹³⁾.

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



Representación esquemática del metabolismo de la vitamina D. Procesos mediante los cuales se obtiene la 1,25(OH)₂D₃

25-hidroxilación

El hígado es la principal fuente de la 25-hidroxivitamina D (25(OH) D₃), un metabolito útil como marcador del estado nutricional de la vitamina. Las enzimas con capacidad de 25-hidroxilasa están ubicadas principalmente en el hígado y ninguna es considerada como punto de control del metabolismo de la vitamina⁽¹⁹⁾. La principal hidroxilasa es la CYP2R1, que hidroxila tanto a D₂ como a D₃ con cinéticas comparables, se expresa principalmente en el hígado y en los testículos. Otra enzima es la CYP27A1, la cual no hidroxila D₂ pero sí D₃. En un principio, CYP27A1 fue implicada en la síntesis de ácidos biliares y hoy se sabe que esta CYP se distribuye ampliamente en el organismo⁽¹⁹⁾. También se ha descrito que CYP3A4 tiene una actividad 25-hidroxilasa y se encuentra en el hígado y el intestino⁽¹⁹⁾. Luego de ser hidroxilada en el carbono 25, la vitamina circula en el torrente sanguíneo unida a la proteína ligadora de vitamina D, que la llevará hasta el riñón donde continuará su metabolismo⁽¹⁷⁾.

1 α-hidroxilación

El riñón es la principal fuente de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25 (OH)₂ D₃), también llamada calcitriol. Sólo hay una enzima reconocida por tener actividad 1α-hidroxilasa y es la CYP27B1⁽¹⁹⁾. Además del riñón hay otros tejidos que también expresan la enzima CYP27B1, por ejemplo; las células epiteliales en la piel, pulmones, mama, intestino, próstata, glándula paratiroidea, islotes pancreáticos, tiroides, testículos, ovario y placenta; células del sistema inmune, incluyendo macrófagos, células dendríticas (DC), linfocitos T y B; osteoblastos y condrocitos⁽¹⁹⁾. En cuanto a la regulación renal de la enzima, a diferencia de las 25-hidroxilasas hepáticas, la 1α-hidroxilasa renal está estrechamente regulada por la hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), el ion calcio, el fósforo y los niveles de 1,25 (OH)₂ D₃. La PTH estimula la síntesis, mientras que FGF23 y la 1,25 (OH)₂ D₃ inhiben la enzima⁽¹³⁾. Los niveles elevados de calcio suprimen también la CYP27B1 a través de la supresión de la PTH. Además, el fósforo elevado la suprime mediante la estimulación de FGF23 en presencia del correceptor Klotho. La 1,25 (OH)₂ D₃ también inhibe directamente la expresión de CYP27B1⁽¹⁹⁾.

24-hidroxilación

CYP24A1 es la única 24-hidroxilasa involucrada en el metabolismo de la vitamina D, su función primaria es evitar la acumulación de niveles tóxicos de 1,25 (OH)₂ D₃ y 25 (OH) D₃. Esta enzima tiene la actividad de 24-hidroxilasa y de 23-hidroxilasa⁽²⁰⁾. La acción de la 24-hidroxilasa es formar ácido calcitroico que es biológicamente inactivo, mientras que su función como 23-hidroxilasa termina produciendo la 1,25-26,23-lactona que es biológicamente activa. La 1,25 (OH)₂ D₃ es el sustrato preferido en relación con 25(OH) D₃, pero ambos pueden ser sustratos⁽²⁰⁾.

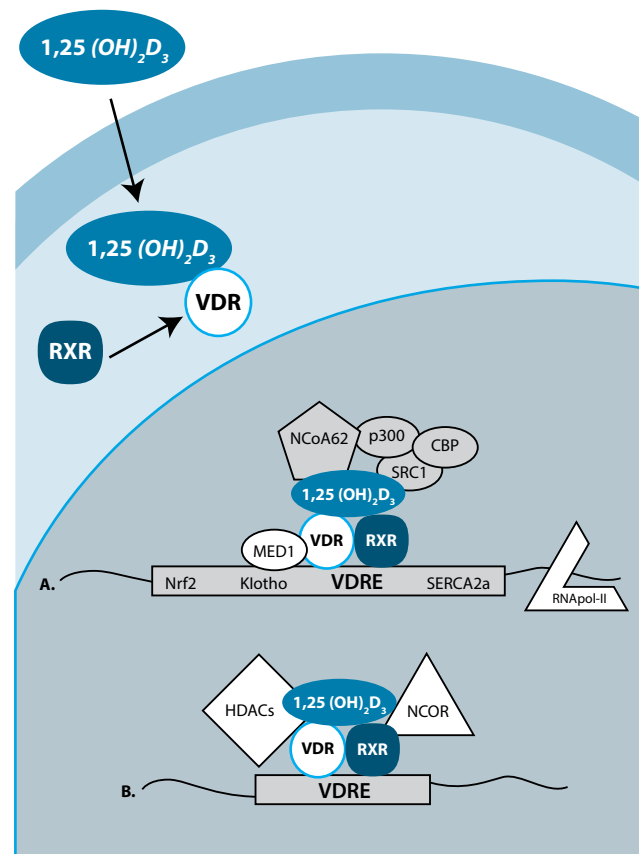
En cuanto a la regulación de la CYP24A1, ésta se encuentra fuertemente estimulada por la 1,25 (OH)₂ D₃, la PTH atenúa dicho efecto y el FGF23 aumenta su expresión en el riñón. Hay otras enzimas implicadas en el metabolismo de la vitamina D como lo son la 3-epimerasa y la CYP11A1⁽²⁰⁾.

Vías de señalización celular

La 1,25(OH)₂ D₃ actúa a través de vías de señalización genómicas y no genómicas. Las vías genómicas están asociadas al receptor de vitamina D (VDR) nuclear y las no genómicas, a través de receptores de membrana y VDR asociados a caveólas de la membrana plasmática⁽²¹⁾.

El VDR es un factor de transcripción nuclear responsable de la actividad biológica de la vitamina D. Los efectos genómicos de este receptor son: activar o reprimir la transcripción de genes⁽²¹⁾. La regulación de la transcripción requiere de varios pasos (ver figura 2). El primer paso es la unión del 1,25(OH)₂

Figura 2. Vías genómicas de la vitamina D



(A) Complejo transcripcional. (B) Represión de transcripción. 1,25(OH)₂ D₃, calcitriol; VDR, receptor de vitamina D; RXR, receptor retinoide X; VDRE, elementos de respuesta de la vitamina D; SRC1, receptor de esteroides coactivador 1; proteínas de interacción con VDR (DRIP), CBP y p300; proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 1 de la ARN polimerasa, MED1; NCoA62, coactivador del receptor nuclear 62; SERCA2a, bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico 2a; Nrf2, factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2; HDACs, deacetilasas de histonas; NCOR, correceptor nuclear del receptor.

D₃ a VDR que produce su heterodimerización con el receptor retinoide X (RXR). Luego, el complejo se une a los elementos de respuesta de la vitamina D (VDRE) que inician el reclutamiento del complejo transcripcional. Los primeros elementos trans en unirse al complejo son los coactivadores p160, una familia que incluye a los receptores de esteroides coactivadores (SRC-1, SRC-2, y SRC-3), moléculas que tienen actividad histona acetiltransferasa (HAT), resultando de esta manera en modificación de la cromatina. También se le suman las proteínas de interacción con VDR (DRIPs), una proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 1 de la ARN polimerasa (MED1) y el coactivador del receptor nuclear 62 (NCoA-62), quienes reclutan la ARN pol-II para iniciar la transcripción y a la histona acetil transferasa (HAT) p300/CBP⁽²¹⁾. La actividad VDR-1,25(OH)₂D₃ regula la transcripción a la alta de canales de calcio, osteocalcina, del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ-b (RANKL), el FGF23, la bomba calcio ATPasa del retículo endoplásmico 2A (SERCA-2A), que se encarga del ingreso de Ca²⁺ del citosol al retículo endoplasmático y de Klotho, un gen que inhibe a la 1-hidroxilasa. Otro gen que se ve regulado a la alta y que hace parte del mantenimiento de la estabilidad fenotípica celular es el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf-2) que se encarga de la síntesis de enzimas antioxidantes y detoxificantes como: superóxido dismutasa (SOD), glutatión s-transferasa (GSH), peroxirredoxinas (Prxs), tioredoxina (TRX), entre otros genes. Por otra parte, la represión de genes se lleva a cabo cuando el complejo VDR-RXR puede interactuar con correpresores como: el correpresor nuclear del receptor (NCOR) y deacetilasas de histonas (HDACs) para reprimir la transcripción de genes^(8,16). Esto lleva a regular a la baja genes que transcriben a la PTH, el colágeno tipo 1, citocinas, entre otros^(8,16).

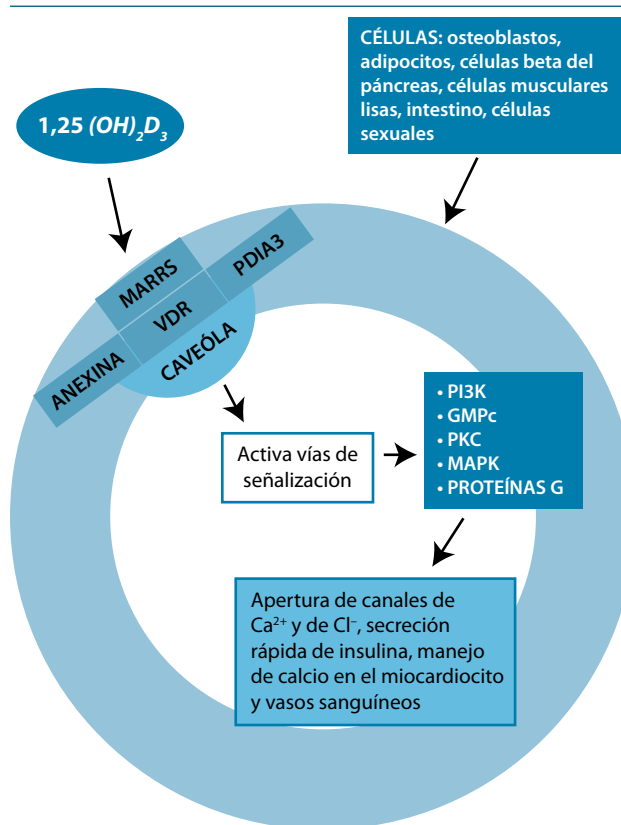
En síntesis, por medio de la coestimulación y correpresión de genes, la interacción RXR-VDR-1,25(OH)₂D₃ mantiene la estabilidad fenotípica celular y de sistemas de señalización de otras vías. Cada vez se han descubierto más correpresores y activadores que pueden variar de acuerdo con el tipo de célula⁽²³⁾. Además de la regulación genómica, epigenéticamente la interacción VDR-ligando regula la disponibilidad de genes blancos al regular las HDACs e incrementar la síntesis de demetilinas de histonas (HDMs), como la demetilasa de histona específica de lisina 1A, 2 y 3 (JMJD1A, LSD2 y JMJD3), que evita la condensación de la cromatina y el silenciamiento de genes⁽²¹⁾. Además, la vitamina D también regula el estado de metilación de promotores de islas CpG de genes blanco, como Klotho y SERCA2A⁽²¹⁾.

Por otro lado, las vías de señalización no genómicas de la 1,25(OH)₂D₃ están relacionadas con la interacción del ligando con los VDRs que se encuentran en las caveólas de la membrana plasmática para generar una respuesta no genómica o respuesta rápida, ya que el tiempo de respuesta es de 1 a 45 minutos, a diferencia de las repuestas genómicas que pueden

durar incluso días⁽²¹⁾. La 1,25(OH)₂D₃ por medio de la proteína ligadora de esteroides de respuesta rápida asociada a membrana (MARRS) puede participar en diferentes vías de señalización como la vía de inositol fosfato, calcio, guanosín monofosfato cíclico (GMPc), proteína cinasa C (PKC) y proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK)⁽¹³⁾. Los 1,25D₃-MARRS son idénticos a la proteína multifuncional disulfido isomerasa, familia A, miembro 3 (PDIA3)^(21,22). Se ha demostrado que la PDIA3 puede activar la vía PKC en condrocitos y osteoblastos de formación ósea. La PDIA3 se ha encontrado en las caveólas de la membrana plasmática e interactúa con las estructuras cercanas para desencadenar cascadas de señalización rápidas⁽²¹⁾. Otra proteína de unión a 1,25(OH)₂D₃ reconocida es la anexina II que también regula la cantidad de calcio plasmático por vitamina D (ver figura 3)⁽²²⁾.

Las respuestas a 1,25(OH)₂D₃ mediadas por VDR en el plasmalema se asocian con el proceso llamado “transcaltaquia” (estimulación rápida de absorción de calcio), que tiene diferentes acciones celulares tales como la liberación de insulina, la migración celular en el endotelio, la apertura de canales de cloro en osteoblastos, y la apertura de canales de cloro y calcio en las células de Sertoli⁽²⁴⁾.

Figura 3. Vías no genómicas



1,25(OH)₂D₃, calcitriol; MARRS, proteína ligadora de esteroides de respuesta rápida asociada a membrana; PDIA3, proteína multifuncional disulfido isomerasa, familia A, miembro 3; Anexina II; VDR, receptor de vitamina D; PI3K, fosfoinositol 3-quinasas; GMPc, guanosín monofosfato cíclico; PKC, proteína quinasa C; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno, calcio, cloro.

Vitamina D en la gestación

La placenta humana expresa todos los elementos que se requieren para la señalización de la vitamina D, incluyendo el VDR, el RXR, la 1α -hidroxilasa y la 24-hidroxilasa^(19,2). Sin embargo, aunque haya síntesis demostrada de la enzima 24-hidroxilasa en placenta, la actividad de esta enzima disminuye para aumentar los niveles de la vitamina activa ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) que se sintetiza en la decidua humana y el trofoblasto^(25,26) (ver figura 4).

Cabe destacar que la $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sintetizada por la placenta se acumula en el hueso y puede estar implicada en la osificación del esqueleto fetal⁽²⁶⁾. La producción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la placenta humana lleva al aumento de la absorción de calcio por el intestino de la madre, quizás para satisfacer las crecientes demandas de calcio del feto durante la gestación⁽²⁸⁾.

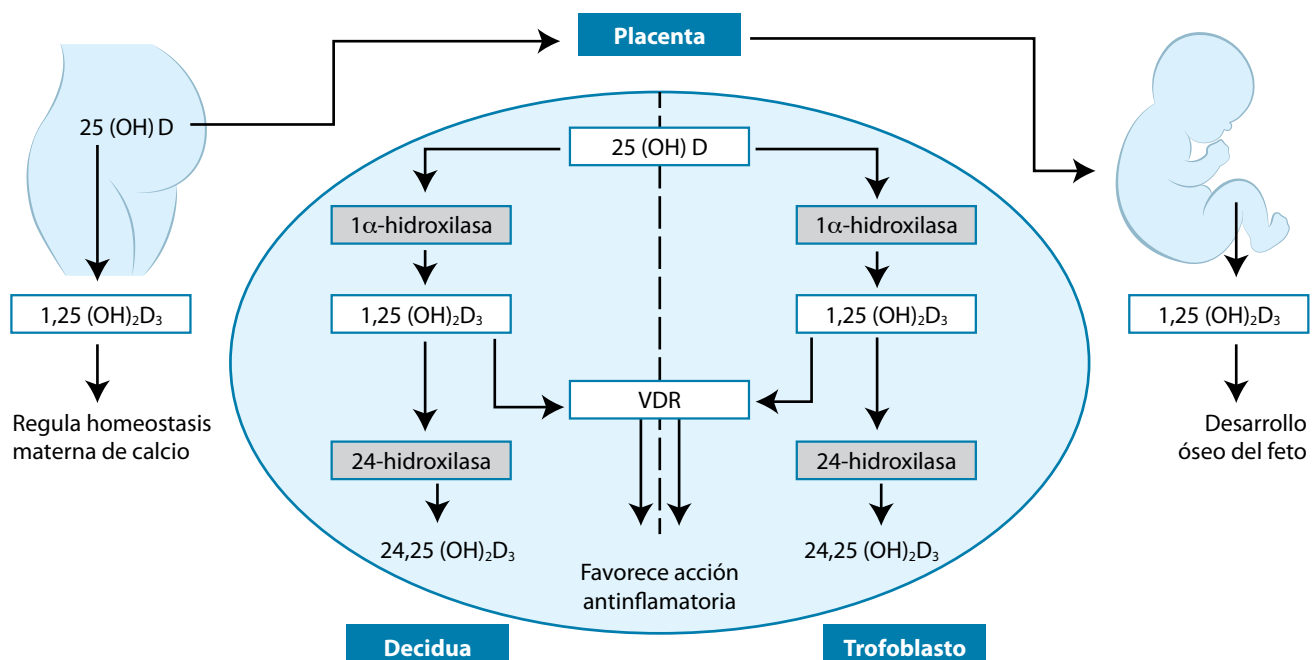
Se ha demostrado que durante el primer y segundo trimestre el feto fija la matriz de colágeno del hueso y, durante el último trimestre comienza la calcificación del esqueleto⁽²¹⁾. Esta demanda está satisfecha por una mayor producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por el riñón de la madre y la placenta, aumentando gradualmente las concentraciones circulantes maternas durante el primer y segundo trimestre, debido a un aumento en las concentraciones de la proteína ligadora de la vitamina D⁽²⁷⁾. Hacia el tercer trimestre, se ha reportado una disminución progresiva de los niveles de $25(\text{OH})\text{D}_3$ ⁽²⁷⁾. Sin embargo, otros estudios han mostrado que los niveles de la $1,25(\text{OH})_2$

D_3 libre, responsable del aumento de la absorción intestinal de calcio, sí podrían incrementar durante el tercer trimestre⁽²⁷⁾.

Deficiencia e insuficiencia de vitamina D

Los niveles de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ menores a 20 ng/ml se han asociado con un mayor riesgo de desenlaces adversos maternoperinatales⁽²⁸⁾. En este sentido, la determinación de los niveles de vitamina D es necesaria para el diagnóstico de la deficiencia⁽²⁸⁾. En la práctica clínica en Colombia la medición se realiza mediante la cuantificación en suero por quimioluminiscencia del metabolito $25(\text{OH})\text{D}_3$; sin embargo, la técnica considerada el estándar de oro es la espectrometría de masas en tándem por cromatografía líquida⁽²⁹⁾. Hay inconsistencias en las definiciones internacionales de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de la vitamina D, dado que podrían variar para cada población⁽¹⁹⁾. Sin embargo, las guías de manejo de la *Endocrine Society* para la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, recomiendan definir las categorías como: deficiencia a los valores de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/L), insuficiencia, como los valores de 21 a 29 ng/ml (52-72 nmol/L), y niveles suficientes por encima de 30 ng/ml (>72 nmol/L), dependiendo de la población⁽²⁷⁾. Para mujeres en gestación, la IOM en su guía del 2011 propone 20 ng/ml (50 nmol/L) como punto de corte⁽⁵⁾. En Colombia, no tenemos disponibles los valores de referencia para la población general, ni para las gestantes⁽¹⁷⁾.

Figura 4. Metabolismo de la vitamina D en la interfase materno placentaria



El metabolismo de la vitamina D y la función durante el embarazo. Esquema que muestra el metabolismo de la vitamina y las respuestas funcionales clave en la madre, la placenta y los sistemas fetales.

La deficiencia o insuficiencia de vitamina D es común en las mujeres en edad reproductiva y durante el embarazo⁽¹⁸⁾. Tanto la deficiencia como la insuficiencia de vitamina D pueden presentarse en Colombia a pesar de estar en la zona tórrida, debido a la coexistencia de factores de riesgo como: exposición solar inadecuada, ingesta insuficiente de vitamina D, color oscuro de la piel, poca actividad al aire libre, obesidad, uso de algunos medicamentos y lactancia materna sin suplementación⁽¹⁷⁾.

Estudios en el mundo han reportado que durante el embarazo hay alta frecuencia tanto de insuficiencia como de deficiencia de vitamina D⁽³⁰⁾. En el estudio de Bodnar y cols., realizado en el norte de Estados Unidos en mujeres embarazadas, encontraron que el 29% de mujeres afrodescendientes y el 5% de mujeres de raza caucásica tenían deficiencia de vitamina D⁽³⁰⁾. Igualmente, en este estudio encontraron niveles en rango de insuficiencia en el 54% de mujeres afrodescendientes y 47% de las mujeres de raza blanca⁽³⁰⁾. Resultados similares se han publicado en estudios realizados en otros grupos de población, como lo descrito por Davis y cols. en gestantes adolescentes afroamericanas⁽³¹⁾, en mujeres gestantes de la India descrito por Sachan, en mujeres blancas del Reino Unido descrito por Holmes y en Irlanda reportado por O'Riordan y cols.⁽³²⁻³⁴⁾.

Los niveles de vitamina D están asociados a una serie de enfermedades que afectan a la mujer; como síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, infertilidad y endometriosis o durante la gestación como la diabetes gestacional y la preeclampsia⁽³⁵⁾.

Otras asociaciones potenciales con los bajos niveles séricos de vitamina D, pero con evidencia menos clara, han sido el parto pretérmino⁽³⁶⁾ y neonatos pequeños para la edad gestacional, donde la asociación más fuerte se da durante el segundo trimestre del embarazo con disminución del crecimiento del fémur fetal *in utero* y con la presencia de asma infantil⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Como se explicó, los requerimientos de la vitamina D aumentan durante la gestación. Por lo cual, en las guías de manejo de *Endocrine Society* y la *IOM*, se ha sugerido que las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia requieren por lo menos 600 UI/día de vitamina D⁽²⁷⁾. Incluso, se sabe que para mantener un nivel en sangre por encima de 30 ng/ml se requiere al menos 1500 a 2000 UI/día⁽²⁷⁾. Por su parte, la guía de suplementación de vitamina D de la OMS no recomienda la suplementación rutinaria de la vitamina debido a la escasa evidencia en el año 2012. Esta guía se basa en un metanálisis en el que incluyen seis estudios concluyendo que los estudios fueron heterogéneos, encontrando que las mujeres que recibieron vitamina D, más los suplementos de calcio, eran tan propensas a tener preeclampsia como las mujeres que no recibieron suplementación o placebo (riesgo relativo (RR) 0,67, IC 95% 0,33 a 1,35)⁽⁶⁾. En este sentido, para el año 2016, la OMS realizará la actualización de la guía, y con este fin se publicó

la recomendación del último panel de expertos: "Reunión del comité mundial para la prevención y consecuencias de la deficiencia de vitamina D en el embarazo, la lactancia y los niños: un simposio para priorizar la vitamina D en la agenda global", donde los expertos recomiendan a la OMS seguir la recomendación de la IOM en cuanto a la suplementación dietética de 600 UI/día^(6,15).

Otras asociaciones, como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), recomiendan la suplementación de 1000 a 2000 UI/día de vitamina D para las mujeres gestantes en riesgo⁽⁴¹⁾.

Preeclampsia y deficiencia de vitamina D

La preeclampsia es el resultado de la compleja interacción entre: actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, exceso de mineralocorticoides, factores genéticos, disfunción endotelial, anomalías neurovasculares e incremento de la actividad simpática⁽⁴²⁾. Esta es una condición que amenaza el equilibrio fisiológico entre la madre y el feto y, eventualmente, podría llegar a ser la principal causa de mortalidad materna en el país⁽⁴³⁾. Clínicamente, la preeclampsia se puede definir, según el ACOG, como la presencia en el embarazo o el puerperio de presión arterial alta, es decir, $\geq 140/90$ mmHg tomada en dos ocasiones y por lo menos con cuatro horas de diferencia, después de la semana 20 de gestación, en una mujer con una presión arterial previamente normal asociada a proteinuria significativa (30 mg en muestra de orina aislada y/o 300 mg en orina recogida durante 24 horas o relación proteinuria/creatininuria $\geq 0,3$) o trombocitopenia, función renal o hepática alterada, dolor en abdomen superior, edema pulmonar o alteraciones en sistema nervioso central como convulsiones y/o alteraciones visuales⁽⁴⁴⁾. Además, se estipula la preeclampsia severa cuando la presión arterial es $\geq 160/110$ mmHg en dos ocasiones por lo menos con cuatro horas de diferencia, o con cualquiera de las siguientes características analíticas: trombocitopenia, insuficiencia renal, síntomas cerebrales o visuales, insuficiencia hepática o edema pulmonar⁽⁴⁴⁾.

Estudios recientes han postulado que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo para preeclampsia⁽⁴⁵⁾, dado el papel de la vitamina D en la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de su participación en el estado proinflamatorio y en el metabolismo del calcio⁽³²⁻³⁴⁾. La vitamina D actúa como un potente supresor del sistema renina-angiotensina-aldosterona por medio de la interacción de VDR con el ligando calcitriol que reprime la transcripción del gen que codifica para la renina en el riñón⁽⁴⁶⁾. Por lo tanto, se evita la posterior vasoconstricción, en su mayoría causada por el efecto de la aldosterona^(32, 34).

Además, la vitamina D tiene un efecto supresor en la proliferación de células de músculo liso vascular y mejora la vasodilatación dependiente de células endoteliales⁽⁴⁶⁾. Boyle y cols. demostraron que la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ promueve la expresión

vascular del factor de crecimiento endotelial (VEGF), un vasodilatador implicado en la vasculogénesis⁽⁴⁷⁾. De igual forma, el calcitriol permite la expresión de la succinato deshidrogenasa y podría revertir efectos adversos de la preeclampsia⁽⁴³⁾.

La deficiencia de la vitamina D lleva a una alteración del perfil inflamatorio (ver **figura 5**)⁽⁴³⁾. El mecanismo de comunicación inmune y nutricional entre el feto y la madre es complejo, y tiene como objetivo darle al embrión un entorno adecuado para su desarrollo, en este sentido, un elemento importante es la expresión de la enzima 1- α hidroxilasa que se da en las células trofoblásticas y en los linfocitos natural killer (NK) de la decidua⁽⁴³⁾. Este fenómeno se da principalmente durante el primer trimestre del embarazo, alcanzando incluso niveles ocho veces más altos que al final del mismo⁽²⁶⁾.

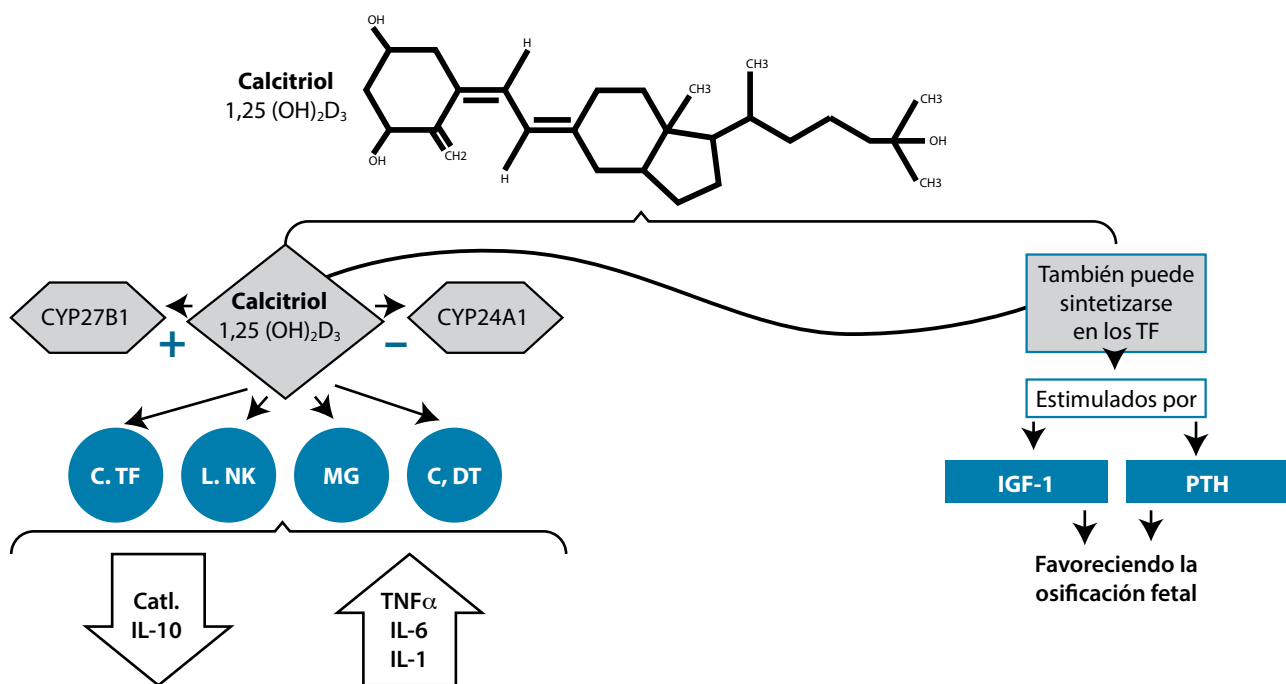
Existe una gran diferencia en cuanto a la expresión de citocinas por parte de las células inmunes de acuerdo con los niveles de vitamina D⁽³³⁾. Por ejemplo, en presencia de niveles adecuados, las células trofoblásticas, los macrófagos y los linfocitos NK reducen la expresión de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 o la interleucina 1. Por su parte, las células dendríticas, en presencia de vitamina D en concentración suficiente, aumentan la expresión de moléculas protectoras o inmunosupresoras como la catelicidina (péptido antimicrobiano) o la interleucina 10 (potente inmunosupresor)⁽⁴⁸⁾. Es posible que el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el péptido relacio-

nado con la PTH (PTHrP), sean estimuladores de la síntesis de calcitriol y podrían serlo en los trofoblastos placentarios⁽⁴³⁾.

Por todas estas razones, la preeclampsia es considerada una enfermedad multifactorial, existiendo evidencia de que el estatus sérico de calcio materno podría ser importante, y que los suplementos de calcio reducen el riesgo de preeclampsia⁽³⁴⁾. Así, el explorar el papel de hormonas calciotropas, incluyendo la vitamina D, es un enfoque razonable⁽³⁴⁾. Varios estudios de casos y controles y de cohortes prospectivas han demostrado que las mujeres que desarrollarán preeclampsia tienen niveles séricos menores de 25(OH) D₃, en comparación con los controles⁽⁴⁵⁾. Por lo que se ha sugerido que la suplementación podría prevenir esta complicación maternoperinatal⁽³⁴⁾.

Después de las recomendaciones planteadas en la guía de la OMS de 2012, la evidencia sobre la relación entre el estado de vitamina D materna y el riesgo de preeclampsia ha crecido de forma exponencial. Hypponen y cols. publicaron una revisión sistemática y metanálisis en el 2013 en el que concluyen que los bajos niveles de 25(OH) D₃, incrementan el riesgo de preeclampsia y, por el contrario, la suplementación de esta vitamina reduce este riesgo⁽⁴⁴⁾. Recientemente, Cochrane publicó una revisión sistemática de la literatura para el año 2016, que incluye 15 ensayos clínicos que evaluaron a 2.833 mujeres, en la que encontraron que las mujeres que recibieron suplementos de vitamina D pueden tener un menor riesgo de preeclampsia que aquellas mujeres que no recibieron inter-

Figura 5. Papel de la vitamina D en el embarazo, con énfasis en la función inmune y la osificación fetal



Cuando la vitamina D se encuentra en niveles adecuados, las células trofoblásticas (C.TF), los linfocitos Natural Killer (L. NK), los macrófagos (MG) y las células dendríticas (C. DT), disminuyen la expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-6 e IL-1, por otro lado, se aumenta la síntesis de IL-10 y catelicidina (Cat). Además, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la paratohormona (PTH) estimulan la síntesis de calcitriol en las células trofoblásticas de la placenta.

vención o recibieron placebo (RR) 0,52; IC del 95% 0,25-1,05, una evidencia de baja calidad⁽⁴⁸⁾. De esta manera, se concluye que la evidencia existente no respalda la suplementación de rutina de vitamina D durante el control prenatal⁽⁴⁸⁾. En la tabla 1 se muestran los estudios publicados del año 2014 a 2015 sobre suplementación de vitamina D en el embarazo.

Finalmente, es llamativo que si bien la evidencia es clara para establecer una asociación entre los niveles bajos circulantes de 25(OH)D₃, no es claro si la suplementación disminuye el riesgo. Esta situación ha sido reportada previamente en otras enfermedades que se asocian con el déficit de vitamina D, como el riesgo cardiovascular y el cáncer en las que la suplementación no demuestra disminución de los riesgos. Esto ha llevado a algunos autores a plantear la hipótesis de que los niveles de 25(OH)D₃ podrían ser un marcador de resistencia a la fatalidad de las enfermedades o condiciones potencialmente fatales como puede ocurrir en la preeclampsia, por lo cual se ha reconocido a la vitamina D como un factor de resiliencia⁽⁴⁹⁾.

Conclusión

La deficiencia de vitamina D durante el embarazo es frecuente, en Colombia no se conoce su prevalencia. A la luz de la evidencia actual, los niveles inadecuados están asociados a desenlaces maternos perinatales adversos como la preeclampsia. El conocimiento moderno sobre la biología molecular abre paso al entendimiento de estas asociaciones y a considerar nuevas perspectivas para el estudio de la fisiopatología de diferentes enfermedades que afectan al binomio maternofetal. Existe controversia acerca de los beneficios de la suplementación de la vitamina D durante el control prenatal. Por el momento, el país sigue las guías de la OMS y solo se debe tratar la deficiencia en las gestantes a las que se les identifiquen los niveles inadecuados; sin embargo, si no se identifica la deficiencia, nunca se sabrá si existe en Colombia. Por consiguiente, se hace necesario realizar estudios de investigación propios para determinar la deficiencia en el país.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia.

Tabla 1. Algunos de los estudios publicados del año 2014 al 2015 sobre suplementación de vitamina D en gestación

| Estudio | Población | Intervención | Control | Conclusión |
|---|--|---|-------------------|---|
| Samimi M. et al. (2015) ⁽⁵⁰⁾ | n= 60 (30 grupo de intervención, 30 grupo control) | Cada dos semanas (desde la semana 20 hasta la 32 de gestación) se administraron 50.000 UI de vitamina D ₃ + 1000 mg de carbonato de calcio día | Placebo | La administración de calcio y vitamina D ₃ durante 12 semanas en mujeres con riesgo de preeclampsia tiene efectos benéficos en los niveles de glucemia, colesterol HDL, glutatión y presión arterial. |
| Karamali M. et al. (2015) ⁽⁵¹⁾ | n= 60 (30 grupo de intervención, 30 grupo control) | 50.000 UI de vitamina D ₃ cada dos semanas (desde la semana 20 hasta la 32 de gestación) | Placebo | La administración de colecalciferol en mujeres embarazadas en riesgo de preeclampsia durante 12 semanas tuvo efectos favorables sobre el metabolismo de la insulina, colesterol HDL y concentraciones de capacidad antioxidante plasmática total. |
| March KM. et al. (2015) ⁽⁵²⁾ | n=226 | 10 µg/día n=76, 25 µg/día n=76 o 50 µg/día n=74 de vitamina D ₃ (desde la semana 13 hasta la 24 de gestación) | Sin grupo control | La suplementación durante la gestación con 50 µg de vitamina D ₃ /d por lo menos hasta la octava semana después del parto protege al 98% de los lactantes contra la deficiencia de 25(OH)D ₃ , mientras que con 10 o 25 µg de vitamina D ₃ /d solo protege al 57% y el 84 % de los lactantes, respectivamente. |
| Asemi Z. et al. (2014) ⁽⁵³⁾ | n=56 (28 grupo de intervención, 28 grupo control) | 1.000 mg de calcio por día durante seis semanas + 50.000 UI de vitamina D ₃ cada tres semanas (desde la semana 24 hasta la 28 de gestación) | Placebo | La administración de calcio más vitamina D en mujeres con diabetes gestacional tiene efectos beneficiosos sobre su perfil metabólico |

Continúa en la siguiente página

Viene de la página anterior

| Estudio | Población | Intervención | Control | Conclusión |
|--|------------------------------|---|-------------------|---|
| Yap C. et al. (2014) ⁽⁵⁴⁾ | n=179 | 5000 UI/día (n=89) o 400 UI/día (n=90) de vitamina D ₃ (antes de la semana 20 de gestación) | Sin grupo control | La suplementación de vitamina D que comienza a las 14 semanas de gestación no mejora los niveles de glucosa en el embarazo, pero en mujeres con niveles basales <32 ng/ml, 5.000 UI por día fue más efectiva en la prevención de la deficiencia de la vitamina D en los neonatos. |
| Yesiltepe Mutlu G. et al. (2014) ⁽⁵⁵⁾ | n=91 | 600 UI/día (n=31) 1.200 UI/día (n=31), y 2.000 UI/día (n=32) de vitamina D ₃ (Algunos desde la semana 13 de gestación) | Sin grupo control | Se necesita un suplemento de al menos 2.000 UI/día de vitamina D en mujeres gestantes para asegurar el estado adecuado de vitamina D en el embarazo y la primera infancia. |
| Hossain N. et al. (2014) ⁽⁵⁶⁾ | (grupo A n=89, grupo B n=89) | Grupo A= control 200 mg/día de sulfato ferroso + 600 mg/día de calcio Grupo B= intervención 4000 UI de vitamina D ₃ /día 200 mg/día de sulfato ferroso + 600 mg/día de calcio (A partir de la semana 20 de gestación) | Grupo A | El suplemento diario de vitamina D en mujeres gestantes mejora los niveles de vitamina D en la madre y en el neonato. |

Referencias

- Instituto nacional de salud. Boletín epidemiológico semanal. [Internet]. 2015 (citado 19 Feb 2016); p. 1-72. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiológico/2015 Boletín epidemiológico Semana 52.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2015%20Boletn%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf)
- Ortiz-Lizcano EI. Colombia y el cumplimiento del objetivo de desarrollo del milenio respecto a la salud materna. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2015;66(2): 86-89.
- Asamblea General de las Naciones Unidas. Proyecto de documento final de la cumbre de las Naciones Unidas para la aprobación de la agenda para el desarrollo después de 2015. [Internet]. 2015 (citado 19 Feb 2016);p. 1-17. Disponible en: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/69/L.85&referer=/english/&Lang=S
- Ministerio de la protección social. Guía para la detección temprana de las alteraciones del embarazo [Internet]. (citado 19 Feb 2016);p. 119-54. Disponible en: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/libros/guiamps/guias03.pdf>
- IOM T, Intakes DR. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Pediatrics [Internet]. 2012 Nov 1;130(5):e1424-e1424. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-2590>
- OMS. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. 2012;
- Molina JF, Molina J, Escobar JA, Betancur JF, Giraldo A. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. Acta Med Colomb [Internet]. 2AD;36(1):18-23. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482011000100004
- Gonzalez D, Zuñiga C, Kattah W. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. Rev Colomb Reum. 2010;17(4):212-8.
- Rosero F, Rueda V, Ospina J. Masa ósea reducida e hipovitaminosis D en mujeres posmenopáusicas: estudio exploratorio en Villavicencio, Colombia. 2012-2013. Arch Med. 2015;15(1):46-56.
- Hormaza M, Cuesta D, Martínez L, Massaro M, Campo M, Velez M, et al. Niveles séricos de 25 Hidroxivitamina D en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. Rev Colomb Obs Ginecol. 2011;62(3):231-6.
- Gilbert D, Baylin A, Mora M, Marin C, Arsenault J, Hughes M, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children : a prospective study. Am J Clin Nutr. 2010;92:1446-51.
- Carmeliet G, Dermauw V, Bouillon R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: a delicate balance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(4):621-31.
- Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;460(1):53-71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X15000297>
- Bui T, Christin-Maitre S. Vitamine D et grossesse. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Oct;72(10):S23-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.07.005>
- Schoenmakers I, Pettifor JM, Peña-Rosas J-P, Lamberg-Allardt C, Shaw N, Jones KS, et al. Prevention and consequences of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women and children: A symposium to prioritise vitamin D on the global agenda. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. Elsevier Ltd; 2015 Nov; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076015301308>
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
- Zuluaga N, Alfaro J, Blthazar V, Jiménez K, Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Med Lab. 2011;17:211-46.
- Joergensen J, Lamont R, Torloni M. Vitamin D and gestational diabetes: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014;17(4):360-7.
- Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: Metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39(2):243-53.
- Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014;21(3):319-29.

21. Ryan J, Anderson P, Morris H. Pleiotropic Activities of Vitamin D Receptors - Adequate Activation for Multiple Health Outcomes. *Clin Biochem Rev*. 2015;36(2):53-61.
22. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E, Adriana S, Am V. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2005;289:8-28.
23. Mizwicki M, Norman A. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009;2(75):re4.
24. Haussler M, Jurutka P, Mizwicki M, Norman A. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):543-59.
25. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(4):527-39.
26. Shin J, Choi M, Longtine M, Nelson D. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31(12):1027-34.
27. Holick M, Binkley N, Bischoff H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
28. Topolcan O, Fuchsova R, Svobodova S, Kucera R, Vrzalova J, Narsanska A, et al. Vitamin D and cancer. *Tumor Biol*. 2012;33:S61.
29. Black L, Anderson D, Clarke K, Ponsonby A, Lucas R. Analytical Bias in the Measurement of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Impairs Assessment of Vitamin D Status in Clinical and Research Settings. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135478.
30. Bodnar L, Simhan H, Powers R, Frank M, Cooperstein E, Roberts J. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-52.
31. Davis L, Chang S, Mancini J, Nathanson M, Witter F, O'Brien K. Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(1):45-52.
32. Holmes V, Barnes M, Alexander H, McFaul P, Wallace J. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2009;102(6):876-81.
33. O'Riordan M, Kiely M, Higgins J, Cashman K. Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy. *Ir Med J*. 2008;101(8):240,242-3.
34. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5):1060-4.
35. Colonese F, Laganà A, Colonese E, Sofo V, Salmeri F, Granese R, et al. The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-11.
36. Park S, Lee G, Moon J, Kim H. Severe vitamin D deficiency in preterm infants: maternal and neonatal clinical features. *Korean J Pediatr*. 2015;58(11):427-33.
37. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):14-9.
38. Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatr Int. Australia*; 2011; 53(2):207-10.
39. Burris H, Rifas S, Camargo C, Litonjua A, Huh S, Rich J, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol*. 2012;22(8):581-6.
40. ACOG Committee on Obstetric Practice. Vitamin D: Screening and Supplementation During Pregnancy. Committee Opin ACOG [Internet]. 2011;495(495):2. Disponible en: https://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Obstetric_Practice/Vitamin_D_-_Screening_and_Supplementation_During_Pregnancy
41. Ueki N, Takeda S, Koya D, Kanasaki K. The Relevance of the Renin-Angiotensin System in the Development of Drugs to Combat Preeclampsia. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1-12.
42. Barrera D, Díaz L, Noyola N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2015;7(8):6465-90.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122-31.
44. Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser W, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(4):331-40.
45. Colonese F, Laganà A, Colonese E, Sofo V, Salmeri F, Granese R, et al. The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-11.
46. Boyle V. Vitamin D and pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2014; 24(10):315-6.
47. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408.
48. De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;1:CD008873. Doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
49. Schottker B, Brenner H. Vitamin D as a Resilience Factor, Helpful for Survival of Potentially Fatal Conditions: A Hypothesis Emerging from Recent Findings of the ESTHER Cohort Study and the CHANCES Consortium. *Nutrients*. 2015;7(5):3264-78.
50. Samimi M, Kashi M, Foroozanfar F, Karamali M, Bahmani F, Asemi Z, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J Hum Nutr Diet*. 2015; doi: 10.1111/jhn.12339.
51. Karamali M, Beighaghi E, Mohammadi A, Asemi Z. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Metabolic Status and Pregnancy Outcomes in Pregnant Women at Risk for Pre-Eclampsia. *Horm Metab Res*. 2015;47(12):867-72.
52. March K, Chen N, Karakochuk C, Shand A, Innis S, von P, et al. Maternal vitamin D₃ supplementation at 50 μ g/d protects against low serum 25-hydroxyvitamin D in infants at 8 wk of age: a randomized controlled trial of 3 doses of vitamin D beginning in gestation and continued in lactation. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):402-10.
53. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57(9):1798-806.
54. Yap C, Cheung N, Gunton J, Athayde N, Munns C, Duke A, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1837-44.
55. Yesiltepe G, Ozsu E, Kalaca S, Yuksel A, Pehlivan Y, Cizmecioglu F, et al. Evaluation of vitamin D supplementation doses during pregnancy in a population at high risk for deficiency. *Horm Res paediatrics*. 2014;81(6):402-8.
56. Hossain N, Kanani F, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2448-55.

ARTÍCULO ORIGINAL

Depression and microvascular complications predict poor goal achievement among Colombian patients with type 2 diabetes

Catalina Sanmiguel, MD^{1,2}, Maria C. Luna^{1,2}, MD, William Kattah^{1,2}, MD, Carlos O. Mendivil, MD, PhD^{1,2}

¹ Section of Endocrinology, Fundación Santa Fe de Bogotá. Carrera 7 # 117 – 15, Bogotá, Colombia.

² School of Medicine, Universidad de los Andes. Carrera 7 # 116-05, Of. 413, Bogotá, Colombia.

Emails:

Catalina Sanmiguel: c.sanmiguel136@uniandes.edu.co

Maria C. Luna: mc.luna89@uniandes.edu.co

William Kattah: wkattah@uniandes.edu.co

Corresponding author:

Carlos O. Mendivil, MD, PhD

cmendivi@uniandes.edu.co or carloslimpo@gmail.com

Carrera 7 # 116-05, Of. 413, Edificio Centro de Prácticas, Bogotá, Colombia.

Phone: +57 334.4949, Ext 1232

Running header:

Metabolic control of diabetes in Colombia

Fecha de recepción: 19/04/2016

Fecha de aceptación: 21/04/2016

Abstract

Aims: Many patients with type 2 diabetes (DM2) in Latin American countries remain insufficiently controlled. We aimed to identify factors associated with persistent poor metabolic control in Colombian patients with DM2.

Methods: Retrospective one-year follow-up cohort study of adult patients with DM2. The primary outcome was persistent poor metabolic control (PPMC): HbA1c level >8% in all measurements during follow-up. Secondary outcomes were intermittent poor metabolic control (IPMC) and good control (GC: simultaneous achievement of HbA1c, blood pressure and LDL cholesterol goals). Multiple demographic, clinical and laboratory variables were predictors in multivariable logistical models.

Results: Of 399 patients included, 50 had the primary endpoint during follow-up. Older age was negatively associated with PPMC (OR 0.40, 95%CI 0.17-0.92 for extreme quartiles), even after multivariate adjustment. Depression and the pres-

ence of multiple microvascular complications were strongly associated with the secondary endpoint IPMC (multivariate OR respectively 4.2, 95%CI 1.08-16.4 for depression; 5.61, 95%CI 1.03-30.6 for microvascular complications). Being unemployed was associated with significantly less odds of achieving GC (multivariate OR 0.19, 95%CI 0.04-0.95).

Conclusions: Age, depression, the presence of microvascular complications and employment status were associated with the success or failure of diabetes management. These factors were better correlates of therapeutic success than the pharmacological agent employed.

Keywords: Diabetes, metabolic control, HbA1c, chronic disease, chronic complications.

Introduction

Global and local relevance of diabetes

The global epidemic of diabetes continues on the rise, reaching 382 million people with diabetes in the year 2014 according to recent figures from the International Diabetes Federation (IDF)⁽¹⁾. The worldwide prevalence of diabetes for adults between 20 and 79 years of age is estimated to be 8.3%, and an estimated 24.1% to 75.1% of patients (depending on the region analyzed) have not been diagnosed. The proportion of the world health budget spent on the management of diabetes and its complications reaches an alarming 11 %, or 548 billion dollars⁽¹⁾. In the year 2013, 5.1 million people died as a consequence of diabetes, even before taking into account the contribution of diabetes to deaths attributed to cardiovascular and cerebrovascular disease⁽²⁾. More than 80% of these deaths occurred in low and middle income countries. In Colombia, projections derived from somewhat outdated statistics⁽³⁾ lead to an estimation of 2.135.380 people with diabetes, out of whom 920.220 do not know their condition⁽¹⁾. According to official mortality statistics, diabetes is the fifth leading direct cause of death, again, not including its contribution to mortality from many other chronic diseases⁽⁴⁾.