

En esta sección se citarán trabajos de diversos temas de la especialidad publicados en revistas del exterior. La publicación se citará en forma completa con título, autores, revista en la que fue editada y fecha de edición.

Se brindará un resumen, destacando los aspectos relevantes del trabajo de investigación, y al final una opinión personal sobre el mismo.

Deberá ser escrito con cuerpo de letra 12, a doble espacio, y no deberá superar las 5 carillas de hoja tamaño A4.

En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaría de SAMeR: info@samer.org.ar

Vitamin D and fertility: A systematic review

Elisabeth Lerchbaum y Barbara Obermayer-Pietsch

European Journal of Endocrinology 2012;166:765-778.

Vitamina D y fertilidad: Una revisión sistemática

Comentado por Marisa Geller

Procrearte, red de medicina reproductiva y molecular

Reproducción 2012;27:134-137

Se le ha dado una gran importancia al rol de la vitamina D en los distintos órganos y tejidos del cuerpo. Es por eso que me pareció oportuno mostrar lo último que hay publicado sobre esta sustancia y su asociación con la fertilidad.

Elisabeth Lerchbaum y Barbara Obermayer-Pietsch realizaron una revisión sistemática sobre la vitamina D y la fertilidad basándose en los artículos publicados hasta octubre de 2011.

Hace tiempo que se conoce que la vitamina D es fundamental en el metabolismo fosfocálcico y en promover la mineralización ósea. La hipovitaminosis D se relaciona con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades autoinmunes, diabetes y enfermedad cardiovascular. La vitamina D no sólo regularía los esteroides sexuales, sino que también los procesos que median la reproducción tanto en hombres como en mujeres.

Se considera normal un valor de 25(OH) vitamina D de 30 ng/ml. Las acciones biológicas de la vitamina D están mediadas por su receptor (VDR) que se encuentra curiosamente en los ovarios, en cultivos de células de la granulosa, en la hipófisis y en el endometrio. En los hombres se detectó VDR en tejido testicular y en el núcleo de los espermatozoides.

La vitamina D estimula en los ovarios la producción tanto de progesterona como de estradiol y de estrona. Se demostró en líneas celulares de coriocarcinoma que la actividad y expresión de la aromatasas P450 está estimulada por el calcitriol. La 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)2D3] regula la expresión de la gonadotropina coriónica humana, la secreción en el sincitiotrofoblasto y aumenta la producción de esteroides sexuales placentarios. Está demostrado que el calcitriol promueve el transporte de calcio en la placenta, estimula la expresión de la lactógeno-placentaria y regula la expresión de HOXA10 en células del estroma endometrial permitiendo una buena receptividad uterina para lograr la implantación.

En cuanto a su impacto en los hombres, hay un estudio que muestra que la 1,25(OH)2D3 tiene un efecto en el flujo del colesterol y la fosforilación proteica. Por lo tanto, la vitamina D tendría un rol en la maduración extratesticular de los espermatozoides participando en la capacitación y en la mayor sobrevivencia espermática. A su vez, se observó que la 1,25(OH)2D3, a través del VDR, aumenta los niveles intracelulares de calcio, la motilidad y la actividad de la acrosina, lo cual permite asumir que podría tener un rol en la adquisición de la habilidad para fertilizar.

Estudios en animales sobre vitamina D y fertilidad

La vitamina D está involucrada en el metabolismo del calcio que es necesario para la activación y maduración ovocitaria logrando así el desarrollo folicular. A su vez, la vitamina D aumenta el tamaño uterino e induce una reacción decidual, lo que sugiere un rol en la diferenciación de las células endometriales a células deciduales, un paso

Correspondencia: Marisa Geller
E-mail: mgeller@arnet.com.ar

fundamental en el proceso de implantación del blastocisto. Se observó que el déficit de vitamina D reduce el apareamiento y la fertilidad tanto en ratas como en ratones.

El desarrollo de animales *knockout* de VDR y de 1α -hidroxilasa [enzima que convierte la 25(OH)D en su forma activa la 1,25(OH) $_2$ D $_3$] contribuyó mucho a los conocimientos actuales sobre la vitamina D y la función reproductiva.

Estudios en humanos sobre vitamina D y fertilidad

Se ha investigado la relación entre la estación del año y la luz con la reproducción. Los niveles séricos de 25(OH)D presentan una variación estacional con altos niveles en el verano y otoño, y menores niveles en invierno y primavera. En los países del hemisferio norte, donde el contraste en la cantidad de luz entre las estaciones es más notorio, la tasa de concepción está disminuida en los meses oscuros de invierno y hay un pico en el verano, lo cual lleva a una mayor tasa de nacimientos en primavera. Además, la tasa de ovulación y de receptividad endometrial está disminuida en los meses de invierno. Hay varias explicaciones posibles para estos hallazgos como una alteración del eje, los neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y los opioides endógenos, pero sobre todo por las variaciones en los niveles de vitamina D que alteran tanto el desarrollo endometrial como el ovocitario.

Mujeres

Fertilización *in vitro*

Se han publicado varios trabajos sobre la asociación entre los niveles de vitamina D y el éxito en los tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV). En un estudio sobre 84 mujeres que iban a someterse a una FIV, las mujeres con valores más altos de 25(OH)D en suero y en el líquido folicular presentaron mayores tasas de embarazo. Por el contrario, Aleyasin no encontraron una relación entre los niveles de 25(OH)D y los resultados de FIV en 82 pacientes. En el trabajo de Anifandis, las pacientes con valores de 25(OH) vitamina D >30 ng/ml en líquido folicular tenían embriones

de peor calidad con menor tasa de embarazo. Por ende, no hay suficientes datos para evaluar el efecto de la vitamina D en mujeres que van a realizar un procedimiento de fertilización asistida de alta complejidad.

Síndrome de ovario poliquístico

Se ha postulado que el déficit de vitamina D estaría involucrado en la patogenia de la insulinoresistencia y del síndrome metabólico en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). A su vez, se ha observado en varios estudios una asociación entre bajos niveles de 25(OH)D y un aumento de los andrógenos.

No queda del todo claro si el déficit de vitamina D es el resultado de la obesidad o si la obesidad es consecuencia de niveles insuficientes de vitamina D. Por un lado, la obesidad puede contribuir a bajos niveles de vitamina D circulante por depositarse en el tejido graso, y por otro lado, las pacientes obesas tienden a no salir mucho y no exponerse al sol que es necesario para la síntesis de vitamina D.

Existen varios mecanismos que explicarían la asociación entre la vitamina D y la insulinoresistencia. La vitamina D tiene un efecto beneficioso sobre la acción de la insulina al estimular la expresión de los receptores de insulina, lo cual lleva a una mejor respuesta al transporte de la glucosa. Por otro lado, la vitamina D regula el calcio intra y extracelular que es esencial para los procesos intracelulares mediados por la insulina en los tejidos insulino-sensibles como el músculo esquelético y el tejido adiposo. De hecho, las alteraciones en el flujo de calcio pueden afectar la secreción de insulina que es un proceso calcio-dependiente. Finalmente, como la vitamina D tiene un efecto modulador en el sistema inmune, la hipovitaminosis D podría inducir a una mayor respuesta inflamatoria que también se asocia a la insulinoresistencia.

Lamentablemente hay pocos datos sobre la suplementación de vitamina D en el SOP. Hay un trabajo sobre 13 mujeres premenopáusicas con anovulación crónica e hiperandrogenismo que recibieron ergocalciferol 50.000 UI cada una o dos semanas más 1.500 mg de calcio por día donde se muestra que 7 regularizaron los ciclos y 2 lograron embarazarse. A su vez, las 3 mujeres que tenían

acné mejoraron la sintomatología.

Por el contrario, en un estudio sobre 13 mujeres obesas con SOP que recibieron una dosis única de 300.000 UI de vitamina D, éstas no mostraron cambios en el BMI ni en los niveles de andrógenos, pero sí mejoraron la insulinoresistencia. Otros trabajos también muestran una mejoría en la secreción de insulina, el perfil lipídico y el metabolismo de la glucosa cuando se administró vitamina D.

Todos los estudios son no controlados, pero parecieran ser alentadores. Aún no hay trabajos controlados y randomizados que permitan evaluar el efecto del tratamiento con vitamina D en los parámetros endocrinos y metabólicos en las mujeres con SOP. Sin embargo, todo indicaría que a futuro se fuera a recomendar el dosaje de 25(OH)D para luego suplementar con vitamina D en pos de mejorar la fertilidad y las alteraciones metabólicas.

Mujeres sanas

Un estudio sobre 101 mujeres sanas mostró una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D con la progesterona y el estradiol. Dado que los niveles altos de 25(OH)D se asocian con un menor riesgo de cáncer de mama, el posible efecto de la vitamina D sobre la disminución del estradiol y la progesterona podría explicar esta asociación y amerita una mayor investigación.

Endometriosis

La patogenia de la endometriosis se relaciona con alteraciones inmunológicas y en la respuesta inflamatoria. La vitamina D está involucrada en la regulación del sistema inmune, lo cual podría influir en la supresión inmunológica a nivel local y en el desarrollo de la patología. Por otro lado, habría una asociación entre la endometriosis y el metabolismo de la vitamina D dado que se observó que la VDR y la 1α -hidroxilasa se expresan en el endometrio, sugiriendo un lugar de síntesis y de acción de la vitamina D.

Hay estudios que muestran mayores niveles de vitamina D en mujeres con endometriosis e incluso algunos muestran un gradiente biológico con mayores niveles en mujeres con estadios más avanzados de la enfermedad. Pero tam-

bién hay otros que muestran mayores niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pero sin diferencias en los valores de $25(\text{OH})\text{D}$.

Hombres

En el hombre, la vitamina D podría estar relacionada con la espermatogénesis, la calidad del semen, las testiculopatías y el hipogonadismo.

Está demostrado que el calcio es necesario para la espermatogénesis, la movilidad espermática, la hiperactivación y la reacción acrosomal. La vitamina D regula el metabolismo del calcio y podría tener un rol en estos procesos. Se realizaron trabajos que muestran una correlación positiva entre los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ y la movilidad espermática. A su vez, los hombres con déficit de vitamina D (<10 ng/ml) presentan una menor proporción de espermatozoides móviles y morfológicamente normales comparado con hombres con niveles suficientes de vitamina D (>30 ng/ml).

En cuanto a la testosterona, los bajos niveles de vitamina D y de andrógenos se asocian con una mayor mortalidad. A su vez, su metabolismo está íntimamente relacionado ya que los andrógenos aumentan la 1α -hidroxilasa. El déficit androgénico podría amplificar los efectos deletéreos del déficit de vitamina D y el tratamiento con vitamina D podría aumentar la testosterona.

Embarazo

El déficit de vitamina D en el embarazo es muy frecuente y las embarazadas tienen valores más bajos de $25(\text{OH})\text{D}$ que las no embarazadas. Esto puede contribuir a una disminución en los niveles plasmáticos de calcio. Se observó una asociación entre el déficit de vitamina D con un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional, preeclampsia y vaginosis.

Para evaluar la seguridad y efectividad de la administración de vitamina D se realizó un estudio en embarazadas a las que se les dio 400, 2.000 o 4.000 UI de vitamina D por día. El trabajo muestra una reducción del 50% en la incidencia de parto prematuro, del 25% de infecciones en la madre y del 30% en diabetes e hipertensión. No encontraron ningún efecto adverso de la medicación y concluyeron que la suplementación con 4.000 UI/día de vitamina D es seguro y efectivo para

lograr la cantidad suficiente tanto para la madre como para el neonato.

Suplementación con Vitamina D

Hasta el momento no hay guías sobre la suplementación con vitamina D en mujeres y hombres con esterilidad o hipogonadismo. Las recomendaciones de 2011 del Instituto de Medicina de Estados Unidos establecen un nivel mínimo de 25(OH)D de 50 nmol/l (20 ng/ml) que se basan en los efectos positivos en el hueso. La toma diaria debería ser de 600 UI hasta los 70 años y luego de 800 UI con un máximo de 4.000 UI/día. El *Endocrine Practice Guidelines Committee* sugiere una toma diaria de 1.500–2.000 UI de los 18 a los 70 años para lograr niveles de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml. En general, la suplementación con 1.000 UI/día de vitamina D aumenta los niveles de 25(OH)D 10 ng/ml.

Considerando los múltiples efectos adversos del déficit de vitamina D, sería importante tener en cuenta la suplementación de la misma.

Comentario

Esta revisión muestra los datos hasta la fecha sobre la vitamina D y su relación con la fertilidad y el embarazo. Lamentablemente, los datos de los que se dispone hoy en día están basados mayormente en estudios en animales. Los trabajos en humanos son en general observacionales. Sin embargo, ya hay algunas líneas de trabajo con estudios prospectivos randomizados que intentan evaluar el tratamiento con vitamina D evitando los efectos adversos del déficit de la misma.

Dada la alta prevalencia de la esterilidad y del déficit de vitamina D sumado al posible rol de la vitamina D en la reproducción humana, ya se está indicando la suplementación con vitamina D. Es un tratamiento seguro y barato que podría ayudar a mejorar algunos aspectos relacionados con la reproducción.

Se necesitan más trabajos prospectivos y randomizados que avalen el uso rutinario de vitamina D en hombres y mujeres con bajos niveles de la vitamina y problemas reproductivos.