

Vitamina D și implicațiile materno-fetale

Vitamin D and maternal-fetal implications

Dr. Nicoleta DUMITRU¹, Dr. Andra BURUIANĂ¹, Dr. Eugenia PETROVA¹, Dr. Maria OLARU¹,
Dr. Adina GHEMIGIAN^{1,2}

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Vitamina D este o vitamină liposolubilă și un prehormon steroidian, sintetizată la nivelul dermului sub acțiunea razelor ultraviolete (UVB). Din punct de vedere endocrin prezintă un rol important în homeostazia minerală. Pe lângă aceste efecte, în ultimii ani s-au descoperit o serie de acțiuni non-calciotropice ale vitaminei D: modularea autoimună, promovarea secreției și acțiunii insulinei, dezvoltarea pulmonară, afectare antiproliferativă în diferite tipuri de cancer, implicații în patologia materno-fetală. Studiile au identificat asocierea deficitului de vitamină D în sarcină cu o serie de complicații materne (preeclampsie, vaginoză bacteriană, risc de diabet zaharat gestațional (DZG), risc crescut de naștere prin cezariană) și fetale (afectarea dezvoltării scheletului și smalțului dentar, alterarea creșterii fetale). De asemenea, nou-născuții mamelor cu deficit de vitamină D prezintă un risc crescut de tetanie hipocalcemică, cu sau fără convulsii și o susceptibilitate crescută pentru afecțiuni respiratorii (astm, bronșiolită cu RSV).

Concluzii: Nu există un consens actual privind screening-ul de rutină al deficitului de vitamină D în sarcină și nici asupra dozelor necesare suplimentării cu vitamină D la gravide. Totuși, toate femeile gravide trebuie să aibă o dietă echilibrată și să primească vitamina D ca și parte a vitaminelor prenatale. Scopul fiind creșterea disponibilității de calcidiol către făt și nou-născut cu rezultate benefice asupra efectelor clasice ale vitaminei D și posibil și asupra celor non-calciotropice.

Cuvinte cheie: vitamină D, sarcină, preeclampsie

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble vitamin and a presteroid hormone synthesized in the dermis under UVB rays. In terms of its endocrine functions, it has an important role in mineral homeostasis. Besides these effects, recent studies have found a series of non-calcitropic actions of vitamin D: modulation of autoimmune processes, promoting secretion and insulin action, pulmonary development, inhibition of malignant cells proliferation in various cancers, implications in maternal-fetal pathology. Recent studies have identified the association of vitamin D deficiency in pregnancy with a series of maternal complications (preeclampsia, bacterial vaginosis, gestational diabetes, increased risk of cesarean delivery) and fetal complications (affecting skeletal development and tooth enamel, impaired fetal growth). Also, newborns from mothers with vitamin D deficiency have an increased risk of tetany, hypocalcemia, with or without seizures and an increased susceptibility to respiratory diseases (asthma, bronchiolitis RSV).

Conclusions: There is no current consensus on routine screening of vitamin D deficiency in pregnancy, nor the required dosage for vitamin D supplementation in pregnant women. All pregnant women should

Adresa de corespondență:

Dr. Andra Buruiană, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

E-mail: andra_buruiana@yahoo.com

have a balanced diet and get vitamin D as part of prenatal vitamins. Their purpose is to increase the availability of calcidiol to the fetus and newborn with a beneficial role over the classic effects of vitamin D and possibly over the non-calcitropic ones.

Keywords: vitamin D, pregnancy, preeclampsia

Vitamina D este o vitamină liposolubilă și un prehormon steroidian, sintetizată la nivelul dermului sub acțiunea razelor UVB. Ajunsă în circulație este transportată de o α globulină (VDBP) la ficat, unde este convertită la 25(OH) vitamina D. O a doua hidroxilare are loc la nivel renal cu formarea 1,25 (OH)₂ vitamina D (calcitriol), forma activă hormonal. Din punct de vedere endocrin, calcitriolul are rol în homeostazia minerală prin creșterea absorbției intestinale de calciu și fosfor, creșterea reabsorbției urinare de calciu, dar și în reglarea secreției de parathormon (PTH). Efectele se realizează prin interacțiunea cu receptorul nuclear (VDR), prezent la nivel renal, intestinal, osos.

În ultimii ani studiile au descoperit prezența VDR și la nivelul altor țesuturi: macrofage, monocite, cheratinocite, miocite, tract genital (uter, trompe, ovare), placentă, sistem cardio-vascular. De asemenea, a fost descoperită prezența sistemului enzimatic de conversie a 25(OH) vitamina D la calcitriol la nivel celular, fapt ce a dus la descoperirea unor acțiuni non-clasice ale vitaminei D: modularea autoimună, promovarea secreției și acțiunii insulinei, reglarea proliferării, diferențierii și apoptozei celulare, reglarea angiogenezei tisulare, reglarea detoxifierii tisulare (1).

În practica clinică evaluarea statusului nutrițional al vitaminei D se realizează prin dozarea serică de calcidiol (25OHD) (1,20). Un nivel optim de vitamină D se definește prin prezența unor valori ale 25OHD de 30-44 ng/ml, sub această valoare vorbim de un status insuficient al vitaminei D, iar o valoare sub 20 ng/ml indică prezența deficitului de vitamină D (Tabelul 1) (12).

Un interes deosebit se acordă în prezent hipovitaminozei D, datorită creșterii globale a prevalenței, dar mai ales datorită asocierii cu un

risc crescut de morbiditate. Există anumite categorii populaționale cu risc crescut pentru prezența deficitului de vitamină D: copiii, vârstnicii, femeile gravide. Principalii factori de risc pentru deficitul de vitamină D sunt (20):

- tenul închis (pigmentul cutanat absoarbe UVB și scade producția de coledcalciferol cu 90 %);
- expunerea limitată la soare/activitate fizică redusă;
- îmbrăcămintea limitează expunerea la soare;
- folosirea cremelor cu factor de protecție ≥ 8 ;
- locuirea la latitudine $> 40^\circ$ (atât în S, cât și în N);
- anotimpul anului;
- poluarea mediului;
- îmbătrânirea
- afectarea absorbției/metabolismului vitaminei D;
- obezitatea.

În ultimii ani, studiile au identificat asocierea deficitului de vitamină D în sarcină cu prezența unui risc crescut de complicații materne (preeclampsie, DZG, naștere prematură, naștere prin cezariană, vaginoză bacteriană, scăderea densității minerale osoase: osteomalacie/osteoporoză), fetale (afectarea dezvoltării scheletului și a smalțului dentar, alterarea creșterii fetale – SGA) și neonatale (tetanie hipocalcemică însoțită sau nu de convulsii, rahitism, o susceptibilitate crescută pentru afecțiuni respiratorii – bronșiolită cu virus respirator sincițial sau pentru dezvoltarea unor afecțiuni autoimune în copilărie, precum astm, diabet zaharat tip 1 (1,5,16,20).

Sarcina implică o serie de modificări ale proceselor fiziologice materne pentru a asigura un mediu optim creșterii și dezvoltării fătului. În

TABELUL 1. Statusul vitaminei D conform ghidului Societății de Endocrinologie

Statusul Vitaminei D	25 OH D (nmol/L)	25 OH D (ng/ml)
Deficit sever	< 25	< 10
Deficit	< 50	< 20
Insuficiență	< 75	< 30
Suficiență	75 - 110	30 - 44
Toxicitate	>250	> 100

timpul sarcinii, începând cu cea de-a 12 săptămână are loc o creștere a nivelului de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, cu dublarea concentrației către sfârșitul celui de-al treilea trimestru (1,5). Această modificare fiziologică a calcitriolului se realizează prin creșterea activității $\alpha 1$ hidroxilazei renale sub acțiunea PTHrP sintetizat la nivel placentar și a paratiroidelor fetale. În plus, există și o contribuție placentară la nivelul matern de calcitriol prin expresia la nivelul celulelor deciduale și trofoblastice a $\alpha 1$ hidroxilazei (1,16). Această creștere semnificativă a calcitriolului este considerată necesară asigurării fătului unui aport optim de calciu (5). Pentru dezvoltarea scheletului fetal, aproximativ 25-30 g de calciu este transferat transplacentar, cea mai mare parte din cantitate realizându-se în cel de-al treilea trimestru. Principalul mecanism matern de adaptare la acest necesar crescut îl reprezintă creșterea absorbției intestinale de calciu. Efect realizat sub acțiunea calcitriolului, prin creșterea expresiei intestinale a calbindinei, proteina de legare a calciului. Gravida nu dezvoltă hipercalcemie întrucât crește și excreția urinară de calciu/24 ore. Astfel, în serul matern calciul ionic este normal pe toată durata sarcinii, iar calciul total este ușor scăzut, secundar hipoalbuminemiei asociate sarcinii. Nivelul fosforului seric și a PTH se mențin normale pe parcursul sarcinii. Nivelul seric matern de 25OHD rămâne constant de-a lungul sarcinii și reprezintă principala sursă de vitamină D a fătului, prin pasaj transplacentar de la mamă (1,19,20).

Studiile au arătat că această creștere suprafiziologică a calcitriolului în sarcină nu ar fi legată doar de homeostazia minerală, ci ar avea și alte efecte, inclusiv asupra toleranței imune maternă a fătului (5).

Riscurile deficitului de calcitriol:

1. Preeclampsia (PE): hipertensiune și proteinurie cu debut în sarcină, după săptămâna 20 de gestație, afecțiune însoțită de o morbiditate și mortalitate crescută maternă și perinatală (16). Cauzele implicate în apariția acestei afecțiuni sunt anomalii de implantare și angiogeneza placentară. Datele din literatură indică prezența unor niveluri serice mai mici de calcitriol și 25OH vitamina D la femeile cu preeclampsie comparativ cu gravidele normotensive. Prezența în sarcină a unor valori ale 25OHD ≥ 20 ng/ml se însoțește de o scădere cu 40% a riscului de PE severă, comparativ cu valorile 25OHD ≤ 10 ng/ml (4). Iar o creștere a nivelului 25OHD cu 10 ng/ml determină o scădere cu 63% a riscului de PE severă (18). Similar, un studiu norvegian arată că un aport de vitamină D3 în doză de 600-800

UI/zi determină o scădere cu 25% a riscului de PE (10)

2. Vaginoza bacteriană: deficitul de vitamină D în sarcină se asociază cu un risc semnificativ crescut de vaginoză bacteriană (11). Cauza ar fi reducerea sintezei la nivel placentar, sub acțiunea calcitriolului, de peptide antimicrobiene (hCTD, β -defensine). La gravidele cu vaginoză bacteriană s-au observat niveluri mai scăzute ale 25OHD (1). Astfel, un nivel seric matern al 25OH D sub 8 ng/ml asociază o creștere cu 63% a riscului de vaginoză bacteriană, comparativ cu gravidele cu niveluri suficiente de 25OHD (> 32 ng/ml) (3). Vaginoza bacteriană în sarcină se asociază cu un risc crescut de rupere prematură a membranelor cu iminență de avort sau naștere prematură (1).

Pe lângă reducerea incidenței infecțiilor, calcitriolul ar fi implicat în scăderea expresiei la nivelul celulelor musculare netede miometriale a proteinelor implicate în contracția uterină (oxitocină, connexină 43). Hiperccontractilitatea uterină fiind un alt factor de risc pentru ruperea prematură a membranelor (1).

3. Diabetul zaharat gestațional (DZG): tulburarea metabolismului glucidic cu debut în cursul sarcinii. Se cunosc o serie de factori clasici implicați în declanșarea DZG: obezitatea maternă, istoric de DZG sau nașteri de feți macrosomi, istoric familial de DZ tip 2 și vârsta maternă avansată. În prezent, numeroase dovezi confirmă existența unei legături între vitamină D și metabolismul glucidic (1). Astfel, deficitul de calcitriol se asociază cu:

- Reducerea efectului stimulator al vitaminei D asupra eliberării de insulină;
- Reducerea expresiei genelor implicate în metabolismul periferic al glucozei: GLUT 4, PPAR γ și a coactivatorului său (PGC1 α);
- Creșterea expresiei genelor implicate în sinteza hepatică a glucozei.

Studiile efectuate au indicat o scădere a glicemiei, insulinemiei și a indicelui HOMA la femeia gravidă cu DZG după administrarea a 2 doze de 50.000 UI p.o la 3 săptămâni, după săptămâna 24 de sarcină. (2). Similar, administrarea postpartum a 300.000 UI D $_3$ inj. i.m la femeile cu DZG, determină scăderea indicelui HOMA la 3 luni (15).

4. Greutatea mică la naștere (LBW) și greutatea mică pentru vârsta gestațională (SGA): LBW indică prezența unei greutăți < 2.500 g la nou-născut, indiferent de vârsta gestațională. SGA definește nou-născutul cu o greutate sub percentila 10 pentru vârsta gestațională.

Un nivel seric matern al 25OHD < 20 ng/ml se asociază cu un risc crescut de nou-născuți cu SGA și LBW (7, 8). Din punct de vedere intervențional, Kalra et al. au arătat că administrarea a 60.000 UI D3 p.o în doză unică sau a 2 doze a câte 120.000 UI p.o în trim. II și III se asociază cu o greutate și lungime mai mare a nou-născuților comparativ cu cei ai mamelor tratate cu doze uzuale (13).

Ca și consens actual, nu se recomandă screening-ul de rutină al deficitului de vitamină D în sarcină (19,20). Totuși, la gravidele cu risc crescut (expunere limitată la soare, ten închis, obezitate pre-sarcină) se poate indica dozarea nivelului de calcidiol (19). Având în vedere importanța vitaminei D pentru sănătatea mamei și a fătului, precum și incidența tot mai mare a deficitului de vitamină D în rândul femeilor de vârstă reproductivă, se recomandă ca toate femeile gravide să aibă o dietă echilibrată care să conțină produse bogate în vitamina D și să primească vitamină D3 (200-500 UI) ca și parte a vitaminelor prenatale, cu efecte benefice asupra efec-

telor clasice ale vitaminei D și posibil și asupra celor non-calciotropice (20). Suplimentarea cu vitamină D la mamă crește disponibilitatea de calcidiol către făt și nou-născut (20).

Nu există un consens general cu privire la dozele necesare suplimentării cu vitamină D la gravide cu deficit. Deși expunerea la soare este superioară aportului oral cu vitamină D (o jumătate de oră de expunere la soare asigură 50.000 UI D3) (5,19), există problema efectelor secundare ale UV, ca de exemplu apariția anumitor tipuri de cancer de piele.

În concluzie, deficitul de vitamină D reprezintă tot mai mult o problemă de sănătate publică în rândul populației adulte. Numeroase studii subliniază asocierea hipovitaminozei D cu o serie de complicații materne, dar și fetale și neo-natale. Suplimentarea cu vitamină D în sarcină permite atingerea unui nivel optim calcitriol cu efecte benefice asupra acțiunilor clasice ale vitaminei D și posibil și asupra celor non-calciotropice.

BIBLIOGRAFIE

- Andrea Olmos-Ortiz, Euclides Avila, Marta Durand-Carbajal, Lorenza Diaz.** Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients* 2015, 7, 443-480
- Asemi Z., Hashemi T., Karamali M., Samimi M., Esmailzadeh A.** Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 98, 1425-1432.
- Bodnar L.M., Krohn M.A., Simhan, H.N.** Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J. Nutr.* 2009, 139, 1157-1161.
- Bodnar L.M., Simhan H.N., Catov J.M., Roberts J.M., Platt R.W., Diesel J.C., Klebanoff M.A.** Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology* 2014, 25, 207-214.
- Carol Wagner, Sarah Taylor, Doona Johnson, Bruce Hollis.** The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Women's Health* (2012) 8(3), 323-340
- De-Regil L.M., Palacios C., Ansary A., Kulier R., Peña-Rosas J.P.** Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012,
- Ertl R., Yu C.K., Samaha R., Akolekar R., Nicolaidis K.H.** Maternal serum vitamin D at 11-13 weeks in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn. Ther.* 2012, 31, 103-108.
- Gernand A.D., Simhan H.N., Klebanoff, M.A., Bodnar L.M.** Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 398-404.
- Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javaid K., Cooper P., Moon R., et al.** Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18(45).
- Haugen M., Brantsæter A.L., Trogstad L., Alexander J., Roth C., Magnus P., Meltzer H.M.** Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009, 20, 720-726.
- Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E., Ratner A.J.** Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011, 204, 41-49.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 1911-1930.
- Kalra P., Das V., Agarwal A., Kumar M., Ramesh V., Bhatia E., Gupta S., Singh S., Saxena P., Bhatia V.** Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 1052-1058.
- Michael F. Holick.** Vitamin D deficiency *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Mozaffari-Khosravi H., Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M., Salami M.A., Hadinedoushan H., Mozayan M.R.** Effects of a single post-partum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers with first-time gestational diabetes mellitus. *Diabetes Med.* 2012, 29, 36-42.
- Patsy M.** Brannon Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proceedings of the Nutrition Society* (2012), 71, 205-212
- Rebeca J. Moon, Nicholas C. Harvey, Cyrus Cooper.** Influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the fetal skeleton *European Journal of Endocrinology* (2015) 173, R69-R83
- Robinson C.J., Alanis M.C., Wagner C.L., Hollis B.W., Johnson D.D.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010, 203, 366.e361-366.e366.
- Robinson S., Nelson-Piercy C., Harvey N.C.** Vitamin D in pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists *Scientific Impact Paper* No. 43, 2014
- WHO.** *Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women.* Geneva, World Health Organization, 2012.