

# TRABAJO FIN DE GRADO

## BIOLOGÍA

**Estado nutricional de Vitaminas D, B12, y Ácido Fólico en embarazadas en el primer trimestre de gestación**



**Beatriz Álvarez García-Morán**

**Bioquímica y Biología Molecular/Hospital**

Universitario San Agustín

**Junio/2022**



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO  
FACULTAD DE BIOLOGÍA**



## RESUMEN:

Se ha realizado un estudio prospectivo en el área sanitaria III del Servicio de Salud del Principado de Asturias mediante el cual se pretende validar en nuestro medio los resultados observados en el estudio PRiDE realizado en el Reino Unido (Saravanan et al. 2021 [12]), en los que asociaron unos niveles elevados de ácido fólico y un déficit de vitamina B<sub>12</sub> en el primer trimestre de gestación con el diagnóstico de diabetes gestacional en el segundo trimestre. Se ha realizado un análisis del estado vitamínico para vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D y ácido fólico en un grupo de 97 gestantes, observando una elevada prevalencia del déficit de vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D, siendo menos común el déficit de ácido fólico. No se han encontrado diferencias significativas entre las concentraciones medias de vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D en las embarazadas diagnosticadas de diabetes gestacional y aquellas en las que se descartó el diagnóstico. Por ello, no se han podido validar los resultados del estudio PRiDE. Sin embargo, si se han encontrado diferencias significativas entre la concentración media de ácido fólico en las embarazadas diagnosticadas de diabetes gestacional respecto a las que no fueron diagnosticadas de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** *Vitamina B<sub>12</sub>, Vitamina D, Ácido fólico, Diabetes Gestacional, embarazo, estado nutricional.*

## ABSTRACT:

A prospective study has been carried out in health area III of the Health Service of the Principality of Asturias through which it is intended to validate in our environment the results observed in the PRiDE study carried out in the United Kingdom (Saravanan et al. 2021 [12]). , in which elevated folic acid levels and vitamin B12 deficiency in the first trimester of pregnancy were associated with a diagnosis of gestational diabetes in the second trimester. An analysis of the vitamin status for vitamin B12, vitamin D and folic acid was executed in a group of 97 pregnant women, observing a high prevalence of vitamin B12 and vitamin D deficiency, folic acid deficiency being less common. No significant differences were found between the mean concentrations of vitamin B12 and vitamin D in pregnant women diagnosed with gestational diabetes and those in whom the diagnosis was ruled out. Therefore, the results of the PRIDE study could not be validated. However, significant differences were found between the mean concentration of folic acid in pregnant women diagnosed with gestational diabetes compared to those who were not diagnosed with the disease.

**KEY WORDS:** *Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, Vitamin D, gestational diabetes, pregnancy, vitamin analysis.*

# ÍNDICE

<b>1. ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<i>ÁCIDO FÓLICO.....</i>	<i>1</i>
<i>VITAMINA B<sub>12</sub>.....</i>	<i>1</i>
<i>VITAMINA D.....</i>	<i>3</i>
<i>DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....</i>	<i>4</i>
<i>ESTADO NUTRICIONAL Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....</i>	<i>4</i>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>7</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
<i>DESCRIPCIÓN DEL ESTADO VITAMÍNICO.....</i>	<i>10</i>
<i>ESTADO VITAMÍNICO Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....</i>	<i>12</i>
<b>6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>18</b>
<b>8. REFERENCIAS.....</b>	<b>19</b>

## 1. ABREVIATURAS

1. **1-C:** Fragmentos simples de un átomo de carbono
2. **25-OHVD:** 25-hidroxicolecalciferol
3. **DNA:** Ácido desoxirribonucleico
4. **DTN:** Defectos del tubo neural
5. **DG:** Diabetes Gestacional
6. **BCCAs:** Aminoácidos de cadena ramificada
7. **HUSA:** Hospital Universitario San Agustín

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico es un vitámero hidrosoluble perteneciente al grupo de las pterinas. Es un nutriente esencial, por lo que el ser humano no puede sintetizarlo [1]. Sin embargo, se encuentra abundantemente en los alimentos, debido a lo cual es relativamente fácil obtener un suministro adecuado mediante la dieta [2]. Su función principal reside en actuar como coenzima en el transporte de fragmentos simples de un átomo de carbono (1-C), y, por ende, juega un papel importante en la síntesis de purinas (guanina y adenina) y pirimidinas (timina), compuestos esenciales en la síntesis de nucleoproteínas: ácido desoxirribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico.

Asimismo, el ácido fólico resulta vital para la correcta formación y maduración de los eritrocitos y leucocitos en la médula, por su función como transportador de carbonos simples durante la formación del grupo prostético hemo [3]. También participa en la metilación de la homocisteína a metionina utilizando Vitamina B<sub>12</sub> como cofactor, entre otros muchos procesos de gran interés biológico [2,4].

### 2.2 VITAMINA B<sub>12</sub>

La vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina es una vitamina hidrosoluble formada por la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos en torno a un átomo central de cobalto. Al igual que el

folato, la cobalamina es un nutriente esencial que el ser humano no puede sintetizar. A pesar de que un gran número de bacterias asociadas a nuestra microbiota intestinal sintetizan vitamina B<sub>12</sub> de forma activa, la principal fuente de suministro es la vía dietética ya que la síntesis intestinal bacteriana es muy distal respecto al lugar de absorción fisiológica de la cobalamina, por lo que su aprovechamiento es mínimo [5].

La vitamina B<sub>12</sub> es esencial en muchas reacciones bioquímicas. Como se comentó en la sección anterior, actúa como cofactor en la síntesis de metionina a partir de homocisteína. Si se produce una deficiencia de esta vitamina, se origina por consiguiente un acúmulo de la forma metabólicamente inactiva del folato (5-metiltetrahidrofolato) que no podrá ser reutilizado causando un déficit secundario de ácido fólico y homocistinuria, por el aumento de los niveles de homocisteína que no puede ser metilada [Ilustración1]. Asimismo, la vitamina B<sub>12</sub> participa en la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, por lo que una deficiencia en esta ruta provoca una acidosis metabólica por elevación del ácido metilmalónico en orina y sangre, así como del ácido propiónico. [5].

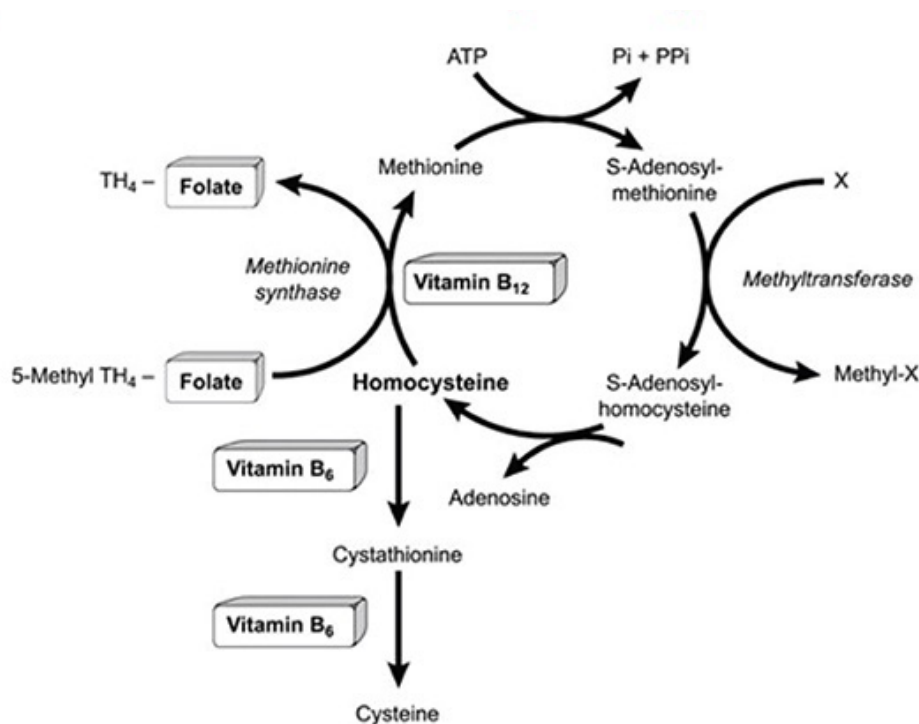


Ilustración 1 Metabolismo de la homocisteína y Vitamina B<sub>12</sub>, por Oregon State University. <https://pi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-B12>

Al igual que el folato, la vitamina B<sub>12</sub> es esencial en el embarazo donde sus requerimientos aumentan significativamente. [6]

### 2.3 VITAMINA D

La vitamina D pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles. Es una prohormona secoesteroide cuya fuente principal de suministro es la exposición solar de la piel. Su síntesis se produce por la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol en presencia de luz solar. La absorción de la radiación ultravioleta provoca la apertura del anillo b del 7-dehidrocolesterol formando procolecalciferol, una molécula muy inestable que rápidamente se transforma en colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). Según se va sintetizando se libera al espacio extracelular y, unido a una proteína transportadora, alcanza el hígado [7] por vía sanguínea. La dieta solo proporciona un 10% de los requerimientos [8].

En el hígado sufre una primera hidroxilación por la acción de la 25-hidroxilasa hepática que da lugar a la forma inactiva 25-hidroxicolecalciferol (25-OHVD), también conocida como calcidiol. Es la forma más abundante y estable de la vitamina en el plasma, donde circula unida a una globulina transportadora, constituyendo su medida el mejor indicador del estado vitamínico. Esta forma inactiva es captada por las células tubulares renales y otros tejidos diana donde sufre una segunda hidroxilación para dar lugar a la forma activa 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol, que se une a los receptores nucleares siendo el metabolito responsable de los efectos biológicos de esta vitamina. [9]

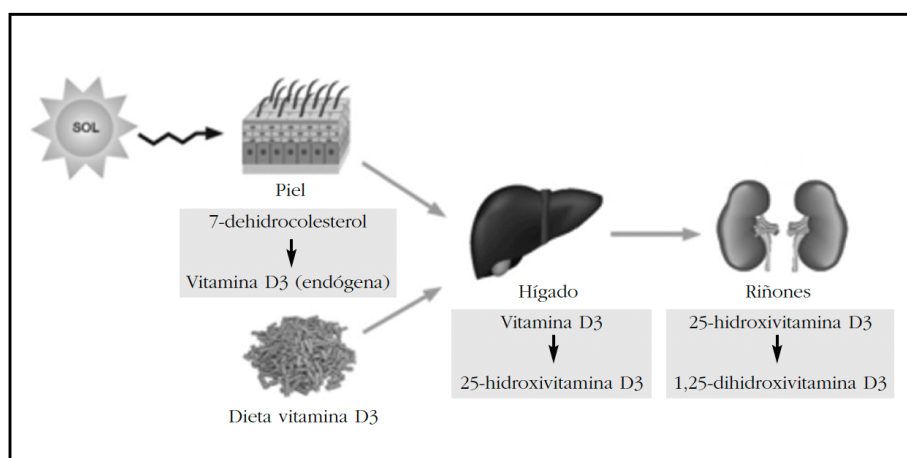


Ilustración 2 Síntesis fisiológica de la vitamina D. Por Reyes, A. et al. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200002>

La vitamina D favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato aumentando la expresión de una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales (calbindina). Asimismo, aumenta la reabsorción de calcio y fosfato por el riñón y, en cantidades elevadas, favorece la resorción ósea [10].

El déficit de vitamina D se asocia con raquitismo infantil y con osteomalacia en adultos. Numerosos estudios sugieren además que la vitamina D está implicada en el mantenimiento de la inmunidad natural, prevención de infecciones, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, 15 tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipos 1 y 2 y enfermedades psiquiátricas [8].

## 2.4 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La diabetes mellitus gestacional (DG) se define como cualquier intolerancia a los carbohidratos diagnosticada por primera vez durante el embarazo [11]. La DG es una patología común en el embarazo y se estima que afecta a más de 2 millones de embarazadas en el mundo, pudiendo causar importantes consecuencias a corto y a largo plazo tanto en la madre como en el recién nacido [11].

El protocolo recomendado para el diagnóstico de DG se basa en un cribado universal en las semanas 24-28 de gestación. En el caso de que el cribado sea positivo se procederá a la confirmación diagnóstica mediante una sobrecarga oral de glucosa. Para el cribado de la DG se realiza el test de O'Sullivan, que consiste en suministrar a la gestante 50g de glucosa disueltos en agua y, una hora después, realizar una extracción de sangre para el estudio de la glucemia. Se considera un valor umbral de 140 mg/dL: valores inferiores descartan DG y superiores necesitan confirmar el diagnóstico. Para ello, se realiza una curva de tolerancia oral de glucosa prolongada, que consiste en realizar extracciones seriadas, durante tres horas, tras una dosis estándar de 100 gramos de glucosa, para estudiar la evolución de sus niveles séricos.

## 2.5 ESTADO NUTRICIONAL Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

En un reciente estudio, Saravanan et al. [12] asociaron unos niveles bajos de B<sub>12</sub> y altos de ácido fólico durante las primeras semanas del embarazo con cambios en los niveles de

glucosa en sangre materna y, por tanto, con un mayor riesgo de desarrollar DG durante el segundo y tercer trimestre. Finer et al. [13] sin embargo, observaron datos contradictorios respecto a estas asociaciones, pero, en ese estudio, las mediciones de la vitamina B<sub>12</sub> se realizaron en el momento del diagnóstico de DG en la gestación tardía y no en las semanas iniciales como en el de Saravanan et al. demás, se utilizó una estimación mediante la realización de cuestionarios semicuantitativos de la alimentación materna y no valores reales de la concentración de ácido fólico.

Como se ha comentado anteriormente, el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> son micronutrientes esenciales para el metabolismo de los 1-C y están involucrados en la metilación del DNA y en la síntesis de aminoácidos, lípidos y ácidos nucleicos [14]. La homocisteína total es un potente marcador para diagnosticar el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico [15] debido a que la cobalamina actúa como cofactor de la metilación dependiente del folato, de la homocisteína a metionina. Además, la cobalamina actúa como coenzima de metilmalonil-CoA, enzima involucrada en la degradación de aminoácidos de cadena ramificada (BCCAs) [13,14].

Se ha demostrado que niveles alterados de BCCAs preceden al inicio de hiperglucemia y de diabetes tipo 2 [16]. Por tanto, el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> juegan un papel decisivo en el metabolismo de carbohidratos, la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y en la síntesis de proteínas [14], procesos que participan en el control de la glucemia en sangre así como en la programación metabólica fetal [17,18]

### 2.5.1 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A DÉFICIT DE FOLATO EN EL EMBARAZO

El déficit de ácido fólico es uno de los déficits vitamínicos más frecuentes en la población general [19] y se debe principalmente a una ingesta inadecuada o a problemas de malabsorción. Otra causa importante del déficit se asocia al embarazo, ya que el feto consume gran parte de los depósitos maternos de folato.

Durante el desarrollo fetal, la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas es muy elevada, y, como consecuencia, las necesidades de aporte de fólico aumentan rápidamente durante este periodo [19,20]. El suministro de folato ingerido por la dieta puede no ser suficiente



en estos casos, por lo que es habitual el suplemento vitamínico de las gestantes. Si la ingesta es insuficiente, se inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y las células son incapaces de producir suficiente DNA para la mitosis, lo que en última instancia puede originar malformaciones congénitas, p. ej., defectos de cierre tubo neural (DTN) y alteraciones cardiovasculares.

Durante el desarrollo embrionario, se produce el cierre del tubo neural alrededor de la 6<sup>a</sup> semana. Los DTN se producen como consecuencia de alteraciones durante el cierre, y, aunque la mayoría de ellos poseen un origen multifactorial, se ha demostrado una correlación entre la deficiencia de folato y la prevalencia de estos DTN [19,20]. Asimismo, el déficit de ácido fólico provoca trastornos hematológicos, como anemias macrocíticas, como consecuencia de su papel fundamental en la síntesis de eritrocitos y leucocitos mencionado anteriormente [3,4].

A pesar de que un exceso de ácido fólico no produce toxicidad ya que es una vitamina hidrosoluble cuyo exceso se elimina vía urinaria, se han publicado varios estudios respecto a los efectos adversos de una ingesta por encima de los niveles recomendados, como un mayor riesgo de desarrollo y progresión del cáncer en determinados grupos, enmascaramiento del déficit de vitamina B<sub>12</sub> o incluso hepatotoxicidad en altas concentraciones [21].

### 2.5.2 VITAMINA D EN EL EMBARAZO

En mujeres embarazadas con déficit de vitamina D se ha observado un mayor riesgo de desarrollar DG, preeclampsia y prematuridad, entre otras complicaciones [22]. A pesar de ello, en 2016 la OMS desaconsejó la suplementación de vitamina D durante la gestación para disminuir los riesgos perinatales y maternos de su toxicidad, recomendando en su lugar la exposición solar de las gestantes, ya que resulta la mejor fuente de vitamina D [23,24]. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios que evalúan la suplementación con vitamina D en el embarazo, en los cuales se observó que se podría reducir el riesgo de desarrollar DG (evidencia de moderada intensidad) pero sin un efecto significativo en el riesgo de desarrollar preeclampsia [25].

### 3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo consiste en analizar y valorar la concentración de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y 25-OH-VD en el primer trimestre del embarazo de las gestantes del área sanitaria III del Servicio de Salud del Principado de Asturias y evaluar si pudieran ser consideradas población de riesgo para el desarrollo alguna patologías relacionadas con las alteraciones del estado vitamínico. Asimismo, se pretende comparar el estado vitamínico de las gestantes del área sanitaria III respecto a la población española.

Además, a estas pacientes se les realizará un seguimiento de su evolución a lo largo del embarazo con el fin de observar cuáles de ellas son diagnosticadas de DG en el segundo trimestre de gestación. De esta forma, se determinará si existe relación entre el estado vitamínico en el primer trimestre de gestación y el riesgo de desarrollar DG otras patologías. A diferencia del estudio de Saravanan et al. [12] se estudiará la vitamina D además del ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> para realizar un análisis vitamínico más completo. Asimismo, se comparará la prevalencia de DG en nuestra cohorte respecto a la prevalencia a nivel nacional.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron embarazadas pertenecientes al área sanitaria III en el primer trimestre de gestación. El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario San Agustín (HUSA), de Avilés.

La disfunción tiroidea se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales [26]. Por ello, se recomienda hacer un cribado universal al comienzo de la gestación para detectar precozmente el hipotiroidismo clínico o subclínico. De las embarazadas del área III que dieron su consentimiento a la realización de este cribado en el HUSA se recogieron muestras de suero en las semanas 6-13 de la gestación durante el periodo comprendido entre febrero y marzo de 2022, las cuales se congelaron a -20°C hasta realizar posteriormente el análisis de los niveles vitamínicos.

Tras descartar aquellas gestantes cuya edad gestacional era mayor de 12 semanas en el momento de la toma de la muestra, aquellas que sufrieron abortos y aquellas cuyos datos no constaban en la historia clínica del hospital, se seleccionaron un total de 97 muestras de suero ( $n=97$ ). Posteriormente, se procedió al análisis de las concentraciones de ácido fólico, 25-OHVD y vitamina B<sub>12</sub> mediante inmunoensayos de quimioluminiscencia específicos en un analizador Alinity, de Abbott Laboratories. Para la categorización de los niveles vitamínicos se consideraron los criterios establecidos por Ballesteros et al. [27] que se exponen en la Tabla 1.

*Tabla 1 Categorización de los valores vitamínicos en gestantes*

	DÉFICIT *	DÉFICIT GESTANTES	FISIOLÓGICO	EXCESO
<b>25-OHVD</b>	<10 ng/mL	10-30 ng/mL	>30 ng/mL	-
<b>VITAMINA B<sub>12</sub></b>	<200 pg/mL	<400 pg/mL	>400 pg/mL	>700 pg/mL
<b>ÁCIDO FÓLICO</b>	<3 ng/mL	<6 ng/mL	6-17 ng/mL	>17 ng/mL

*\*Nota: valor considerado como déficit para la población general. En el caso de gestantes implicaría déficit severo.*

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis estadístico de los datos obtenidos mediante el *software* SPSS Statistics de IBM.

## 5. RESULTADOS

La edad media de las gestantes estudiadas es de 33 años (rango 16-46). En primer lugar, se analizó la normalidad de la distribución de las variables a estudio, 25-OHVD, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, mediante un test de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo los datos observados en la [Tabla 2](#).

Tabla 2 Prueba de normalidad por el test de Kolmogorov-Smirnov

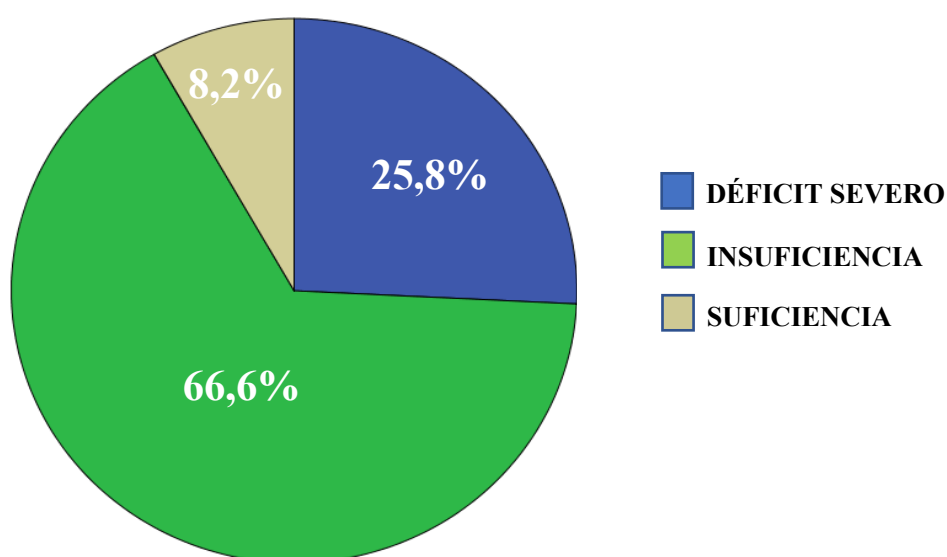
	Kolmogorov-Smirnov		
	Estadístico	gl.	Sig.
<b>Ácido Fólico</b>	0.070	97	0.200
<b>Vitamina B12</b>	0.081	97	0.122
<b>25-OHVD</b>	0.143	97	0.000

El ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> siguen una distribución normal mientras que la vitamina 25-OHVD no lo hace. Por tanto, los resultados se van a expresar como media  $\pm$  desviación estándar y mediana (rango intercuartílico), respectivamente.

## 5.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTADO VITAMÍNICO

### 5.1.1 VITAMINA D

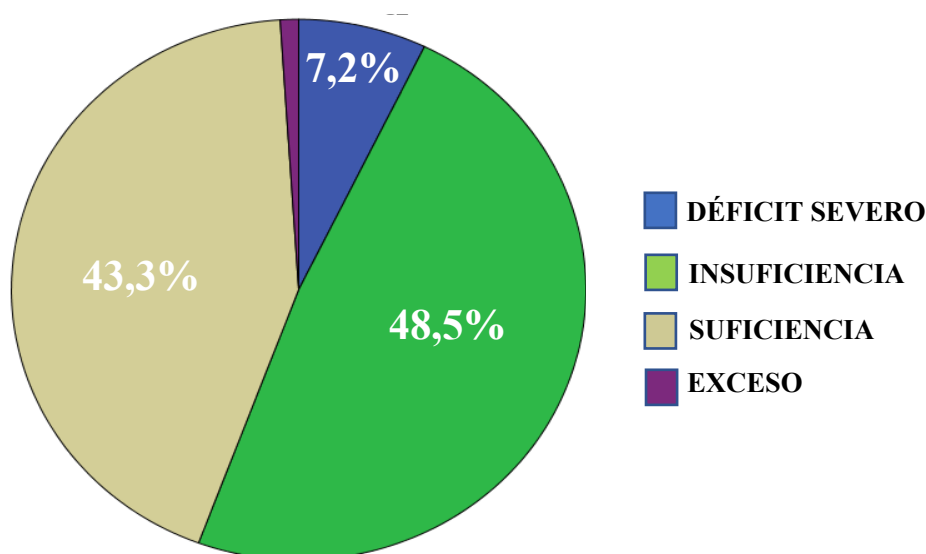
La mediana de la 25-OHVD en las 97 gestantes fue de 16 (rango intercuartílico) ng/mL. De las 97 gestantes estudiadas únicamente un 8,2% alcanzaban niveles de suficiencia de 25-OHVD (>30 ng/mL) mientras que un 66% tenían unos niveles insuficientes, según los requerimientos en la gestación (10-30 ng/mL), y un 25,8% presentaban un déficit severo (<10 ng/mL). Estos resultados se pueden ver representados en la [Gráfica 1](#).



Gráfica 1 Distribución de los niveles observados de la 25-OHVD en las gestantes

### 5.1.2 VITAMINA B<sub>12</sub>

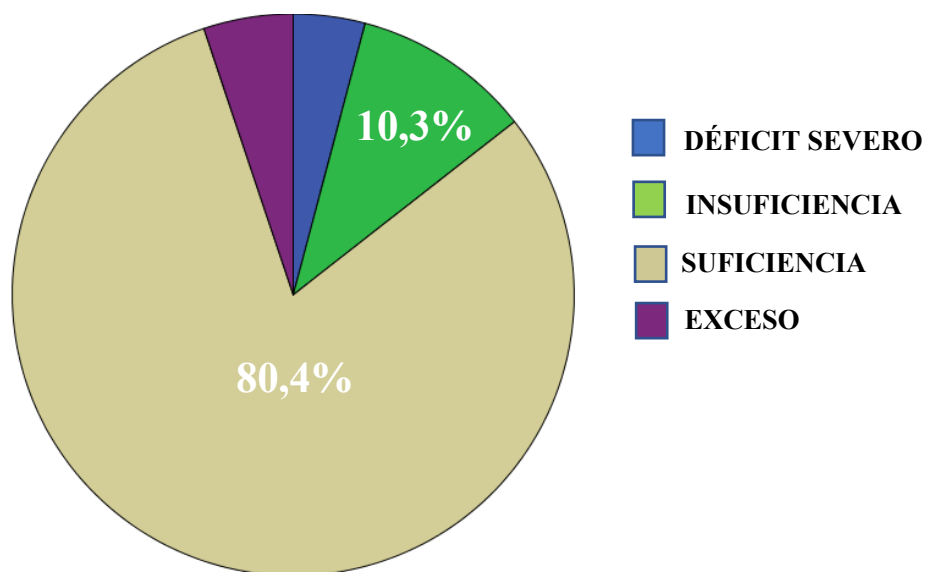
Los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> fueron de  $392 \pm 144$  pg/mL. La concentración de vitamina B<sub>12</sub> alcanzaba unos niveles fisiológicos ( $>400$  pg/mL) en el 43,3% de las gestantes. Sin embargo, un 48,5% presenta una concentración insuficiente ( $<400$  pg/mL) según los requerimientos en el embarazo y un 7,2% presenta un déficit severo ( $<200$  pg/mL). También observamos un 1% con un exceso de las concentraciones recomendadas ( $>700$  pg/mL). Estos datos se encuentran representados gráficamente en la [Gráfica 2](#).



Gráfica 2 Distribución de los niveles observados de Vitamina B12 en las gestantes

### 5.1.3 ÁCIDO FÓLICO

La concentración media de ácido fólico en las 97 gestantes estudiadas fue de  $10,3 \pm 9,4$  ng/mL. El 80,4% de las gestantes presentaban unos niveles adecuados de ácido fólico (6-17 ng/mL) mientras que un 10,3% mostraban una concentración insuficiente ( $<6$  ng/mL) y un 4,1% presentaban un déficit severo ( $<3$  ng/mL). En contraposición, un 5,2% presenta unos niveles superiores a los recomendados ( $>17$  ng/mL), considerado como exceso. Estos porcentajes se pueden ver representados en la [Gráfica 3](#).



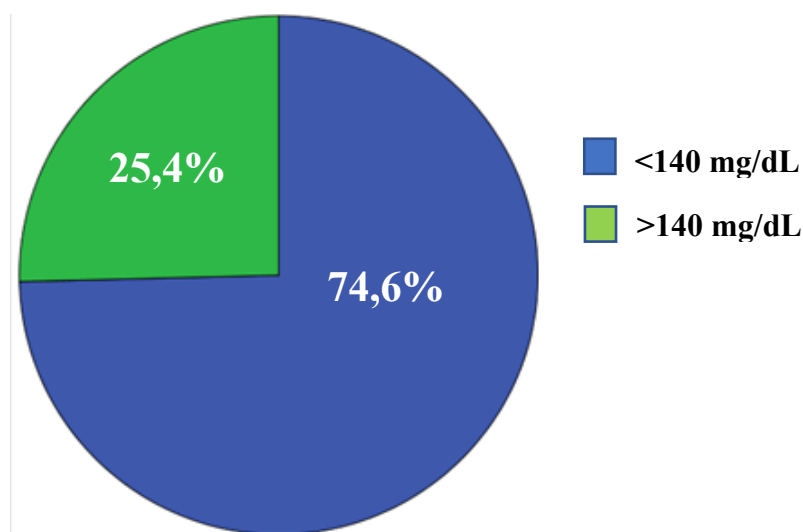
Gráfica 3 Distribución de los niveles observados de ácido fólico en las gestantes

## 5.2 RELACION ENTRE EL ESTADO VITAMÍNICO Y LA DIABETES GESTACIONAL

### 5.2.1 PRUEBA O’SULLIVAN

De las 97 gestantes estudiadas, 63 realizaron la prueba de O’Sullivan en el periodo de estudio ya que las restantes no se encontraban aún en el segundo trimestre de gestación, y, por tanto, no eran objetivo de esta prueba. La distribución de frecuencias de los resultados se muestra en la Gráfica 4.

Como se ha mencionado anteriormente, se utiliza el valor umbral de 140 mg/dL al cabo de una hora tras la ingesta de 50g de glucosa. Observamos que el 74,6% de las gestantes presentan un valor <140 mg/dL, por lo que se descarta la DG. En cambio, un 25,4% poseen valores >140 mg/dL por lo que es necesario llevar a cabo una curva de tolerancia a la glucosa de 3 horas. La glucemia media de las 63 gestantes estudiadas tras la ingesta en el segundo trimestre fue de  $121 \pm 26$  mg/dL



Gráfica 4 Distribución de las concentraciones de glucosa observadas 1 hora después de la ingesta

#### GLUCEMIA Y VITAMINA B<sub>12</sub>

Previa valoración de la homocedasticidad con la prueba de Levene, se realizó una comparación estadística mediante una prueba t de Student de las medias de los valores observados de vitamina B<sub>12</sub> en el primer trimestre, de acuerdo con el resultado de la prueba de O'Sullivan. No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> en las pacientes con resultado negativo en la prueba de O'Sullivan ( $366 \pm 146$  pg/mL) respecto a las que obtuvieron un resultado positivo ( $411 \pm 143$  pg/mL).

#### GLUCEMIA Y ÁCIDO FÓLICO

Al igual que con la cobalamina, tras la valoración de la homocedasticidad, las medias de los valores observados de ácido fólico en el primer trimestre se compararon mediante la prueba t de Student, de acuerdo con el resultado de la prueba de O'Sullivan. No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de ácido fólico en las pacientes con resultado negativo en la prueba de O'Sullivan ( $10,1 \pm 3,5$  ng/mL) respecto a las que obtuvieron un resultado positivo ( $11,6 \pm 4,7$  ng/mL)

## GLUCEMIA Y VITAMINA D

Se realizó una comparación estadística mediante una prueba U no paramétrica para muestras independientes de Mann-Whitney de los valores observados de 25-OHVD en el primer trimestre, de acuerdo con el resultado de la prueba de O'Sullivan. No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de 25-OHVD en las gestantes con un resultado negativo en la prueba de O'Sullivan ( $12,9 \pm 9,6$  ng/mL) y la mediana de aquellas que obtuvieron un resultado positivo en la prueba ( $17,65 \pm 13,48$  ng/mL).

En la [Tabla 3](#) se resumen los valores medios vitamínicos de las gestantes con resultado positivo y negativo en la prueba de O'Sullivan.

*Tabla 3 Valores medios vitamínicos con resultado positivo y negativo en O'Sullivan*

	POSITIVO	NEGATIVO
<b>VITAMINA B12</b>	411±143 pg/mL	366±146 pg/mL
<b>ÁCIDO FÓLICO</b>	11,6 ± 4,7 ng/mL	10,1 ± 3,5 ng/mL
<b>25-OH-VITAMINA D</b>	17,65 ± 13,48 ng/mL	12,9 ± 9,6 ng/mL

### 5.2.2 ESTUDIO DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA A LAS 3 HORAS

En las gestantes que presentaron una glucemia >140mg/dL en la prueba de O'Sullivan (n=14), se llevó a cabo una prueba de tolerancia de 3 horas. Para la interpretación de esta prueba se utilizaron los siguientes valores umbrales ([Tabla 4](#)) establecidos por Plana et al. [28] Para considerar un resultado positivo se deben sobrepasar, al menos, dos de los valores indicados en la [Tabla 4](#).

*Tabla 4 Valores umbrales utilizados en la prueba de tolerancia a la glucosa*

	Glucemia basal	Glucemia 1h	Glucemia 2h	Glucemia 3h
<b>VALOR UMBRAL</b>	95 mg/dL	180 mg/dL	155 mg/dL	140 mg/dL



## RESULTADOS PRUEBA DE TOLERANCIA

El número total de gestantes a las que se les realizó la curva de sobrecarga oral de glucosa fue de 14. En la Tabla 4 se recogen las concentraciones medias de glucosa observadas para cada uno de los puntos de la curva, así como el diagnóstico final de DG en función de estos resultados.

*Tabla 4 Concentraciones medias de glucosa observadas en la prueba de tolerancia*

	Glucemia basal	Glucemia 1h	Glucemia 2h	Glucemia 3h
<b>VALOR MEDIO</b>	90 ± 7 mg/dL	163 ± 31 mg/dL	141 ± 23 mg/dL	124 ± 16 mg/dL

Como se puede observar, de las 14 gestantes sometidas a esta prueba, únicamente un 28,6% (n=4) mostraban al menos 2 valores superiores a los umbrales establecidos, por lo que se confirmaba el diagnóstico de DG. Sin embargo, se descartaba la enfermedad en un 71,4% (n=10) de las gestantes estudiadas.

## DIABETES GESTACIONAL Y VITAMINA B<sub>12</sub>

Previa valoración de la homocedasticidad, se realizó una comparación estadística mediante una prueba t de Student de las medias entre los valores observados de vitamina B<sub>12</sub> en el primer trimestre, de acuerdo con el resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa.

No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> en las pacientes con resultado negativo en la prueba de tolerancia a la glucosa (403 ± 172 pg/mL) respecto a las que obtuvieron un resultado positivo, y, por tanto, un diagnóstico de DG (391 ± 125 pg/mL).

## DIABETES GESTACIONAL Y ÁCIDO FÓLICO

Siguiendo el mismo procedimiento que con la vitamina B<sub>12</sub>, se realizó una comparación de las medias entre los valores observados del ácido fólico en el primer trimestre, de acuerdo con el resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa.

Las concentraciones de ácido fólico en las pacientes con resultado negativo en la prueba de tolerancia a la glucosa ( $14,3 \pm 3,4$  ng/mL) eran significativamente mayores que las que obtuvieron un resultado positivo, y, por tanto, un diagnóstico de DG ( $7,7 \pm 4,1$  ng/mL).

### DIABETES GESTACIONAL Y VITAMINA D

Tras la comparación estadística mediante una prueba no paramétrica, se concluyó que no existen diferencias significativas la concentración de vitamina D de las gestantes con un resultado negativo en la prueba tolerancia ( $10,5 \pm 16,95$  ng/mL) y la de aquellas con un resultado positivo en la prueba ( $9,6 \pm 46,48$  ng/mL).

En la Tabla 5 se resumen los valores vitamínicos medios de las gestantes en las que se descartó y se confirmó diagnóstico de DG.

*Tabla 5 Valores medios vitamínicos con resultado positivo y negativo en O'Sullivan*

	POSITIVO	NEGATIVO
<b>VITAMINA B12</b>	$391 \pm 125$ pg/mL	$403 \pm 172$ pg/mL
<b>ÁCIDO FÓLICO</b>	$7,7 \pm 4,1$ ng/mL	$14,3 \pm 3,4$ ng/mL
<b>25-OH-VITAMINA D</b>	$9,6 \pm 46,48$ ng/mL	$10,5 \pm 16,95$ ng/mL

## 6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En los resultados expuestos anteriormente, se ha observado que sólo un porcentaje muy bajo de la población de gestantes estudiada presenta un estado vitamínico adecuado, siendo muy frecuente el déficit de algún vitamero. El déficit más frecuente en la cohorte estudiada corresponde a la 25-OH-vitaminaD, donde sólo el 8,2% de la población presentan los niveles adecuados. Dado que la principal fuente de vitamina D es la exposición solar y la población estudiada habita en nuestra región donde la radiación solar

no es muy incidente en los meses de invierno, esta baja exposición podría explicar el déficit.

Asimismo, el déficit de vitamina B<sub>12</sub> resulta frecuente en la población estudiada donde sólo el 43,4% presenta niveles suficientes del vitámero. Sin embargo, el déficit de ácido fólico resulta menos frecuente, alcanzando los niveles requeridos en el 80,3% de los casos, posiblemente a la suplementación temprana en el embarazo.

Rodríguez et al. [29] publicaron en 2019 un estudio en el que observaron que el 88% de la población española presentaba deficiencia de 25-OH-vitamina D con una concentración sérica inferior a 30ng/mL y hasta un 7% de la población presentaba niveles inferiores a 10 ng/mL. Por tanto, el déficit de 25-OH-VD observado en nuestra cohorte concuerda con los resultados observados a nivel nacional.

Camarero-Shelly [30] estudiaron en 2017 los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en la Comunidad de Madrid observando un 9,1% de déficit (<200 ng/mL). En nuestra población observamos un 8,2% con niveles inferiores a 200 ng/mL por lo que el déficit de vitamina B<sub>12</sub> de nuestra cohorte se puede considerar también que concuerda con los resultados observados en la población de la Comunidad de Madrid.

Por tanto, los déficits vitamínicos observados en la población estudiada en área sanitaria III del Servicio de Salud del Principado de Asturias son similares a los observados en la población a nivel nacional y en otras comunidades.

A la vista de estos resultados, y teniendo en cuenta la relación los déficits vitamínicos durante la gestación y la aparición de complicaciones tanto para la madre como para el feto [18-24] las gestantes incluidas en nuestro estudio podrían considerarse como población de riesgo.

Saravanan et al. [12] asociaron unos niveles elevados de ácido fólico y un déficit de vitamina B<sub>12</sub> con un riesgo aumentado de desarrollar DG en el segundo trimestre de gestación. En nuestro estudio no hemos observado diferencias significativas entre las

concentraciones medias de vitamina B<sub>12</sub> entre aquellas pacientes que obtuvieron un resultado positivo en la prueba de O'Sullivan y las que presentaron un resultado negativo; así como entre aquellas gestantes que fueron finalmente diagnosticadas de DG y las que no. En cuanto al ácido fólico, aunque las concentraciones encontradas en gestantes con y sin cribado positivo fueron similares, se observó que las embarazadas diagnosticadas de DG con un resultado positivo en la prueba de tolerancia a la glucosa, presentaban valores significativamente menores a aquellas gestantes en las cuales se rechazó el diagnóstico de la enfermedad tras obtener un resultado negativo en la prueba. Sin embargo, no podemos asumir que estas diferencias de concentración sean la causa directa del diagnóstico de DG, ya que sería necesario valorar la presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de DG en estas gestantes.

Además, en nuestro estudio se ha incluido la vitamina D para realizar un análisis vitamínico completo, observando igualmente que no hay diferencias significativas entre las concentraciones medias de las pacientes con un resultado positivo en O'Sullivan y las que obtuvieron un resultado negativo, así como entre aquellas en las que se descartó el diagnóstico de DG y las gestantes en las que se confirmó tras una prueba de tolerancia a la glucosa.

Entre las causas de estas diferencias con respecto a los resultados del estudio de Saravanan et al. [12] podría encontrarse el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, especialmente si tenemos en cuenta el bajo número de gestantes con DG encontradas durante el periodo de seguimiento. Por lo tanto, sería necesario ampliar el estudio para poder hacer un valoración más adecuada de la relación del estado vitamínico y la DG.

En España, se estima una prevalencia de DG entre 3-9% de las gestantes [31]. En nuestra cohorte un 6,3% fueron finalmente diagnosticadas de DG, lo que concuerda con la prevalencia a nivel nacional.

## 7. CONCLUSIONES

1. En la población de gestantes estudiada es muy frecuente el déficit de 25-OH-vitamina D y vitamina B<sub>12</sub>, siendo menos común el déficit de ácido fólico, posiblemente como consecuencia de una temprana suplementación al inicio de la gestación. Además, los déficits observados en nuestra población concuerdan con los observados a nivel nacional y en otras comunidades.
2. No se han observado diferencias significativas entre las concentraciones medias de 25-OH-vitaminaD y vitamina B<sub>12</sub> de las gestantes diagnosticadas de DG y aquellas en las que se descartó el diagnóstico. Sin embargo, se observó que la concentración media de ácido fólico era significativamente menor en las gestantes diagnosticadas de DG.
3. Debido al bajo tamaño muestral de nuestro estudio, serían necesario nuevos estudios en los que se incluyeran un mayor número de gestantes para poder validar los resultados obtenidos.
4. La incidencia de DG observada en nuestra cohorte se encuentra dentro del rango de prevalencia estimada de DG a nivel nacional.

## 8. REFERENCIAS

1. Cortés, F; Hirsch, S.& de la Maza, MP. (2000) Importancia del ácido fólico en la medicina actual. *Revista médica de Chile*, 128(2), 213-220. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000200013>
2. Suárez de Ronderos, MP. (2003) Ácido Fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense*, 45(1),05-09. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000160022003000100002&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022003000100002&lng=en&tlng=es)
3. González, A.& García, M. (2003). Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam*, 13(4),69-74. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113157682003000400011&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113157682003000400011&lng=es&tlng=es).
4. Watkins, M. (1998): Efficacy of folic acid prophylaxis for the prevention of neural tube defects. *Ment Ret Dev Dis Res Rev* 1997; 4: 282-90.
5. Forrellat, M; Gómis, I; & Gautier du Défaix, H. (1999) Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 15(3), 159-174 [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086402891999000300001&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402891999000300001&lng=es&tlng=es).
6. Procter, SB; Campbell, CG & Position of the Academy of Nutrition and Dietetics (2014) Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J. Acad Nutr Diet.*;114(7):1099-103.
7. Valero, M. & Hawkins, F. (2007) Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas (REEMO)* Vol. 16. Núm. 4. pp. 63-70. DOI: [10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7)
8. Pallás, CR; Alonso, C; Grupo PrevInfad&Ureta Velasco, N.(2010). Vitamina D profiláctica. *Pediatría Atención Primaria*, XII (47),495-510. ISSN: 1139-7632. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=366638726011>
9. Varsavsky, M., Rozas, P., Becerra, A., Luque, I., Quesada, J. M., Ávila, V., García Martín, A., Cortés, M., Naf, S., Romero, M., Reyes, R., Jódar, E., Muñoz, M., & en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (2017). Recommended vitamin D levels in the general population. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 64 Suppl 1, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>
10. Feduchi, E; Blasco,I; Romero,C; Yañez, E; (2014) *Bioquímica Clínica, conceptos esenciales*. 2ªed. Editorial Panamerica

11. Saravanan, P., Diabetes in Pregnancy Working Group, Maternal Medicine Clinical Study Group, & Royal College of Obstetricians and Gynecologists, UK (2020). *Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health*. The lancet. Diabetes & endocrinology, 8(9), 793–800. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30161-3)
12. Saravanan, P; Sukumar, N; Adaikalakoteswari, A; Goljan, I; Venkataraman, H; Gopinath, A; Bagias, C; Yajnik, C. S.; Stallard, N; Ghebremichael-Weldeslassie, Y;& Fall, C. (2021). Association of maternal vitamin B<sub>12</sub> and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRiDE study). *Diabetologia*, 64(10), 2170–2182. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05510-7>
13. Finer, S., Saravanan, P., Hitman, G., & Yajnik, C. (2014). The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 31(3), 263–272. <https://doi.org/10.1111/dme.12390>
14. Aguirre, C., Egurbide, M. E. & Martinez, A. (2008). Present role of homocysteine in clinical medicine. *Medicina clínica*, 133(12), 472-478. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.11.032>
15. Wang, T. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Cheng, S., Rhee, E. P., McCabe, E., Lewis, G. D., Fox, C. S., Jacques, P. F., Fernandez, C., O'Donnell, C. J., Carr, S. A., Mootha, V. K., Florez, J. C., Souza, A., Melander, O., Clish, C. B., & Gerszten, R. E. (2011). Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature medicine*, 17(4), 448–453. <https://doi.org/10.1038/nm.2307>
16. Sinclair, K. D., Allegrucci, C., Singh, R., Gardner, D. S., Sebastian, S., Bispham, J., Thurston, A., Huntley, J. F., Rees, W. D., Maloney, C. A., Lea, R. G., Craigon, J., McEvoy, T. G., & Young, L. E. (2007). DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19351–19356 <https://doi.org/10.1073/pnas.0707258104>
17. Boachie, J., Adaikalakoteswari, A., Samavat, J., & Saravanan, P. (2020). Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients*, 12(7), 1925. <https://doi.org/10.3390/nu12071925>
18. Medina-Pérez, E. et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med. interna Méx.* [online]. 2017, vol.33, n.1, pp.91-98. ISSN 0186-4866
19. Brouwer, I; Dusseldorp, M; Thomas, C; Duran, M; Hautvast, J; Eskes, T; (1999) Low dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 66:99-104.
20. Czeizel, A; Dudas, I. (1992) Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5. DOI: 10.1056/NEJM199212243272602

21. Patel, K. R., & Sobczyńska-Malefora, A. (2017). The adverse effects of an excessive folic acid intake. *European journal of clinical nutrition*, 71(2), 159–163. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.194>
22. Zhang, Y., Gong, Y., Xue, H., Xiong, J., & Cheng, G. (2018). Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 125(7), 784–793. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15060>
23. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Luxemburgo: WHO Press;2016
24. Perichart-Perera, O., Rodríguez-Cano, A. M., & Gutiérrez-Castrell.n, P. (2020). Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. Relevance of nutritional supplements during pregnancy: Role of iron, folic acid, vitamin D, calcium and multiple micronutrients. *Gaceta medica de Mexico*, 156(Supl 3), S1–S26. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000434>
25. De-Regil L, Palacios, C; Lombardo, L; Pea-Rosas, J. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.*;(1):CD008873
26. Temboury, MC. (2014) El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5 Suppl(2):29-34 | Doi. 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.262
27. Ballesteros, G; Muñoz, P. et al. (1999) Obstetricia. Folatos y vitamina B12 en mujeres gestantes. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. Vol. 42. Núm. 8. páginas 543-557.
28. Plana, R; Vázquez, F; Pérez, J.A; Malo, F. et al. (2005). Diabetes Gestacional. Médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria. Grupo Diabetes de AGAMFEC. *Cad. Aten. Prim.* 12: 163-165.
29. Rodríguez, E. et al. (2019). Deficiencia en vitamina D de la población española. Importancia del huevo en la mejora nutricional. *Nutrición hospitalaria: Organó oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*, ISSN 0212-1611, Vol. 36, N°. Extra-3
30. Camarero-Shelly, M. (2018). Niveles de vitamina B12 en la población consultante de un centro de salud urbano de Madrid. *SEMERGEN, Soc. Esp. Med. Rural Gen.* (Ed. Impr.);44(3):161-167. Doi: 10.1016/j.semerg.2017.03.006.
31. Ávila, D.M. et al. (2014). Diabetes gestacional: Prevalencia y complicaciones materno-fetales asociadas en la población seguida en atención especializada en el Complejo Asistencial Universitario de León. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes.



