Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 833-838.

Correlación de los valores de vitamina D con los de hormona antimülleriana en mujeres con infertilidad

Correlation of vitamin D values with those of anti-Müllerian hormone in infertile women.

Mario Alberto Garza-Garza, Ashanti Edith Aguilar-Melgar, Sergio Alberto Dávila-Garza, Pedro Galache-Vega, Roberto Santos-Haliscak

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y las de hormona antimülleriana en pacientes mexicanas con infertilidad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, transversal, de análisis relacional de pacientes que acudieron a consulta al Centro de Fertilidad-IECH entre los meses de mayo de 2019 y mayo de 2020. Se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, con medias y desviaciones estándar para valores normales; medianas y rangos intercuartiles (RIQ) para valores no paramétricos. Para mostrar diferencias entre los grupos se aplicó la prueba t pareada y de Mann-Whitney dependiendo, respectivamente, de la normalidad de los datos y del coeficiente de correlación de Spearman para calcular la dependencia entre las variables no paramétricas. Se usó el programa GraphPad Prism (v 8), el valor de $p < 0.05$ se consideró con significación estadística.

RESULTADOS: Se analizaron 106 expedientes de pacientes con diagnóstico de infertilidad con media de 35 ± 4.97 años y mediana de 19.90 ng/mL (RIQ 57.06) de 25-hidroxivitamina D. La deficiencia de vitamina D (menos de 20 ng/mL) no se asoció con los valores de hormona antimülleriana ($p = 0.0525$); se encontró diferencia entre las concentraciones de vitamina D para pacientes menores y mayores de 35 años ($p = 0.0423$) y una correlación entre vitamina D y hormona antimülleriana (rho de Spearman: -0.210, IC95%: -0.41 a -0.005, $p = 0.0495$).

CONCLUSIONES: El 50% de las pacientes infértiles tenía deficiencia de vitamina D. Si bien no está debidamente dilucidado el mecanismo, existe una dependencia de los valores de 25-hidroxivitamina D y de la hormona antimülleriana.

PALABRAS CLAVE: 25-hidroxivitamina D; hormona antimülleriana; valores de referencia; deficiencia de vitamina D; infertilidad.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and antimullerian hormone in Mexican patients with infertility.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective, cross-sectional study of relational analysis of patients who came to consult at the IECH Fertility Center between the months of May 2019 and May 2020. The Kolmogorov-Smirnov normality test was used, with means and standard deviations (SD) for normal values; medians and interquantity ranges (IQR) for non-parametric values. To show differences between the groups the paired t-test and Mann-Whitney test were applied depending, respectively, on the normality of the data and the Spearman correlation coefficient to calculate the dependence between non-parametric variables. GraphPad Prism (v 8) was used, the value of $p < 0.05$ was considered with statistical significance.

RESULTS: A total of 106 files of patients diagnosed with infertility with a mean age of 35 4.97 and a median of 19.90 ng/mL (IQR 57.06) of 25-hydroxyvitamin D were analyzed. Vitamin D deficiency (less than 20 ng/mL) was not associated with antimullerian hormone values ($p = 0.0525$); a difference was found between vitamin D con-

Instituto para el Estudio de la Concepción Humana (IECH), Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: julio 2020

Aceptado: agosto 2020

Correspondencia
Mario Alberto Garza-Garza
mario.gza@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Garza-Garza MA, Aguilar-Melgar AE, Dávila-Garza SA, Galache-Vega, Santos-Haliscak R. Correlación de los valores de vitamina D con los de hormona antimülleriana en mujeres con infertilidad. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 833-838.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4498

centrations for patients younger and older than 35 years (p = 0.0423) and a correlation between vitamin D and antimullerian hormone (Spearman's rho: -0.210, 95%CI -0.41 to -0.005, p = 0.0495).

CONCLUSIONS: 50% of the infertile patients had vitamin D deficiency. Although the mechanism is not properly elucidated, there is a dependence on the values of 25-hydroxyvitamin D and the antimullerian hormone.

KEYWORDS: 25-hydroxyvitamin D; Anti-Müllerian hormone; Reference values; Vitamin D deficiency; Infertility.

ANTECEDENTES

La vitamina D es un elemento liposoluble que se obtiene de la dieta o síntesis en la piel para convertirse, enzimáticamente, en el hígado, en 25-hidroxivitamina D.[1] Su principal desempeño es en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fosfato.[2]

En 2012, la American Association of Clinical Endocrinologists estableció como deficiencia de vitamina D a los valores de 10-19 ng/mL.[3] En México, en 2015, se reportó una prevalencia de deficiencia de vitamina D (menos de 20 ng/mL) en mujeres de 14-29 años de 92.5 y de 98.1% en mujeres de 30-45 años.[4]

Uno de los biomarcadores más importantes en reproducción es la hormona antimülleriana, que se produce en las células de la granulosa y desempeña un papel importante en la foliculogénesis.[5] Las concentraciones séricas de hormona antimülleriana son un parámetro útil para evaluar la reserva ovárica y la respuesta a la inducción de la ovulación en pacientes infértiles.[6]

En mujeres menores de 35 años, la infertilidad se entiende como la incapacidad para concebir, después de 12 meses de relaciones sexuales regulares, sin métodos anticonceptivos, y después de seis meses de relaciones sexuales regulares, sin uso de anticonceptivos, en mujeres de 35 años o más.[7]

Hoy día se investiga, en distintos frentes, la asociación entre vitamina D y reproducción femenina. Los investigadores han demostrado, en el medio celular, la asociación de las concentraciones de vitamina D con las de la hormona antimülleriana.[8] Si bien los estudios poblacionales no han encontrado asociación entre las mismas variables[9,10,11] debe reconocerse que los desenlaces pueden variar según las concentraciones séricas de la población y las condiciones estudiadas. El objetivo de este estudio fue: evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y las de hormona antimülleriana en pacientes mexicanas con infertilidad.

MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo, transversal, de análisis relacional efectuado en pacientes de la consulta de infertilidad del Centro de Fertilidad-IECH atendidas entre mayo de 2019 y mayo de 2020. El análisis de datos lo aprobó la Junta de Revisión Institucional del Centro de Fertilidad-IECH y los datos se obtuvieron sin que pudieran identificarse las pacientes. Se incluyeron los

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4498

expedientes de pacientes con diagnóstico de infertilidad, valores séricos de 25-hidroxivitamina D y hormona antimülleriana mediante electroquimioluminiscencia con el analizador Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Elecsys®). Se excluyeron los expedientes con información de las pruebas provenientes de laboratorios externos a la institución y en los que en el expediente no se consignó la complementación con vitamina D.

Para el análisis estadístico, los valores de vitamina D se clasificaron conforme a las directrices de la American Association of Clinical Endocrinologists en: deficiencia severa (0-10 ng/mL), deficiencia (10-19 ng/mL), insuficiencia (20-29 ng/mL) y valores normales (más de 30 ng/mL).[3] Al correlacionar la deficiencia de vitamina D con los valores de hormona antimülleriana de las pacientes estudiadas, se hizo un primer análisis en el que se estableció como punto de corte 20 ng/mL de 25-hidroxivitamina D. Con la finalidad de encontrar correlación con la edad se efectuó un segundo análisis que estableció la edad de 35 años como punto de corte.

Para valores normales se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con medias y desviaciones estándar; medianas y rangos intercuartiles (RIQ) para valores no paramétricos. Se aplicaron las pruebas t pareada y la de Mann-Whitney para mostrar diferencias entre los grupos, dependiendo de la normalidad de los datos y para calcular la dependencia entre las variables no paramétricas, el coeficiente de correlación de Spearman. Se usó el programa GraphPad Prism (versión 8), la $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Para el análisis se estudiaron 106 expedientes que reunieron los criterios de selección. El diagnóstico de infertilidad se estableció en pacientes de 35 ± 4.97 años, con una frecuencia de 50% para deficiencia de 25-hidroxivitamina D (menos de 20 ng/mL; **Cuadro 1**). La concentración de corte para 25-hidroxivitamina D fueron 20 ng/mL. Para comparar la edad y las concentraciones de hormona antimülleriana, las pacientes se clasificaron en dos grupos. En el **Cuadro 2** se muestran las concentraciones séricas de hormona antimülleriana, sin diferencia entre pacientes con deficiencia y sin deficiencia de vitamina D ($p = 0.0525$).

La 25-hidroxivitamina D mostró diferencia estadística entre las pacientes menores y mayores de 35 años ($p= 0.0423$), como se muestra en el **Cuadro 3.**

Un análisis de regresión mostró asociación entre la vitamina D y la hormona antimülleriana (rho de Spearman = -0.21, IC95%: -0.41 a -0.005) ($p = 0.0495$) como se muestra en la **Figura 1**. Se corroboró la asociación entre edad y hormona antimülleriana (rho de Spearman = -0.527, IC95%: 0.667 a -0.352); [$p = 0.0001$]).

DISCUSIÓN

Los resultados demostraron que las pacientes con diagnóstico de infertilidad, en su mayoría, tenían deficiencia de vitamina D con una mediana de 19.90 ng/mL (IQR 57.06), valores consistentes con los estudios previos en población mexicana que muestran alteración según las recomendaciones de 25-hidroxivitamina D establecidas por la American Endocrinology Society.[4]

Cuadro 1. Clasificación de las pacientes en función de las concentraciones séricas de vitamina D

Parámetro	n = 106 (%)
Deficiencia severa	9 (8)
Deficiencia	44 (42)
Insuficiencia	28 (26)
Normal	25 (24)

Cuadro 2. Comparación de las características clínicas de las pacientes, según la insuficiencia de vitamina D

Características	Menos de 20 ng/mL (n = 53)	Más de 20 ng/mL (n = 53)	p
Edad	34.81 ± 4.32*	36.04 ± 5.52*	0.2055*
Vitamina D	13.10 (13.8)**	28.9 (50.04)**	< 0.0001**
Hormona antimülleriana	1.72 (6.68)**	1.15 (10.76)**	0.0525**

* Media ± DE; prueba de t pareada; **mediana (IQR), prueba de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Clasificación de las pacientes según la edad

Variables	Menores de 35 años (n = 59)	Mayores de 35 años (n = 47)	p
Edad	30.91 ± 2.66	39.02 ± 3.08	< 0.0001
Vitamina D	18 (14)	22.10 (20.7)	0.0423
Hormona antimülleriana	2.63 (2.29)	0.87 (1.22)	< 0.0001

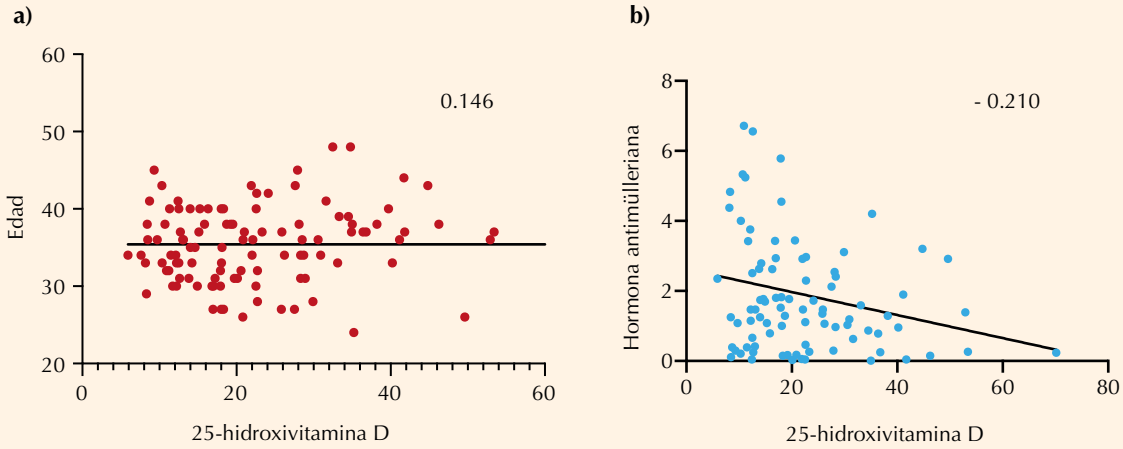


Figura 1. Correlación entre: a) edad y vitamina D (p = 0.133), b) vitamina D y hormona antimülleriana (p = 0.0495). Coeficiente de correlación de Spearman.

Al plantear la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D se asocia con los valores de hormona antimülleriana, se clasificó a la población con un punto de corte de 20 ng/mL para el análisis, en donde la hormona antimülleriana no mostró diferencias entre ambos grupos (p = 0.0525). Estos desenlaces muestran similitud con los ensayos de Drakopoulos y su grupo en el que incluyeron 283 pacientes con infertilidad,[9] de Lata y colaboradores que no encontraron asociación entre las mismas variables en pacientes con y sin infertilidad,[10] y el equipo iraní de Alavi que estudió a 287 pacientes con infertilidad.[11] Los desenlaces demuestran que los valores establecidos como

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4498

deficiencia de vitamina D no se asocian con las concentraciones de hormona antimülleriana de población infértil.

Se eligió un punto de corte de 35 años por el marcado descenso en las tasas de fecundidad y fertilidad a partir de esta edad;[12] sorpresivamente se encontraron valores más altos para las pacientes mayores de 35 años, con una diferencia significativa para ambos grupos de edad (p = 0.0423).

En otras poblaciones, con análisis de regresión, no se encontró dependencia de la 25-hidroxivitamina D y la hormona antimülleriana,[9,10,11] en contraste con lo que se encontró en la investigación aquí reportada en donde sí se demuestra una asociación entre ambas variables (rho de Spearman: -0.21; IC95%: -0.41 a -0.005; p = 0.0495).

La evidencia acumulada de estudios en animales de experimentación y observacionales en humanos sugiere un papel para la vitamina D en la fisiología reproductiva femenina,[13] en particular para la infertilidad. En la actualidad se insiste en la importancia de poner atención en las concentraciones séricas de vitamina D y la complementación adecuada en quienes tengan deficiencia;[14] aunque se sabe poco acerca del mecanismo subyacente.

Este estudio es el primero, en nuestro conocimiento, que se ha efectuado en población mexicana infértil, aunque con ciertas limitaciones. La principal, la naturaleza del estudio (retrospectivo y transversal) que limita su validez externa. El estudio se llevó a cabo sin discriminar el índice de masa corporal, las estaciones del año, entre otras variables, pudiendo éstas influir en las concentraciones de vitamina D; y, por último, no se establecieron las causas de la infertilidad. Sin embargo, tiene la fortaleza de haberse llevado a cabo por el mismo analizador automatizado para el análisis de inmunoensayo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres con infertilidad es alta. Si bien no está debidamente dilucidado el mecanismo, existe una dependencia con la hormona antimülleriana y los valores de 25-hidroxivitamina D sérica; esa dependencia parece no estar afectada por la edad, a pesar de los diferentes valores en las pacientes menores y mayores de 35 años. Se insiste en la importancia de prestar atención a las concentraciones séricas de vitamina D en la población mexicana con infertilidad y se sugiere emprender estudios prospectivos que investiguen esta asociación y su implicación en la reproducción femenina.

REFERENCIAS

1. Christakos S, et al. Vitamin D: metabolism. Rheumatic Disease Clinics. 2012; 38 (1): 1-11. doi. 10.1016/j.rdc.2012.03.003.
2. DeLuca HF. The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus ometabolism. Nutr Rev. 1979. doi: 10.1111/j.1753-4887.1979.tb06660.x.
3. Jellinger P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocrine practice. 2012; 18 (Supplement 1): 1-78. doi. 10.4158/ep.18.s1.1.
4. Clark P, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. Arch Osteoporos. 2015; 10: 225. doi. 10.1007/s11657-015-0225-4.
5. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. Fertil Steril. 2007; 88 (3): 539-46. doi. 10.1016/j.fertnstert.2007.02.014.
6. Jacobs MH, et al. A multicentre evaluation of the Elecsys(®) anti-Müllerian hormone immunoassay for prediction of antral follicle count. Reprod Biomed Online. 2019; 38 (5): 845-52. doi. 10.1016/j.rbmo.2018.12.041.
7. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2008; 90 (5 Suppl): S60. doi. 10.1016/j.fertnstert.2008.08.065.
8. Merhi Z, et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (6): E1137-45. doi: 10.1210/jc.2013-4161.
9. Drakopoulos P, et al. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional

study. Human Reproduction. 2016; 32 (1): 208-14. doi. 10.1093/humrep/dew304.

10. Lata I, et al. To Study the Vitamin D Levels in Infertile Females and Correlation of Vitamin D Deficiency with AMH Levels in Comparison to Fertile Females. J Hum Reprod Sci. 2017; 10 (2): 86-90. doi. 10.4103/jhrs.JHRS_105_16.
11. Alavi N, et al. The effect of vitamin D status on ovarian reserve markers in infertile women: A prospective cross-sectional study. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2020; 18 (2): 85-92. doi. 10.18502/ijrm.v18i2.6501.
12. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertility and sterility. 1991; 56 (2): 192-3. doi. 10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
13. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. Fertil Steril. 2014; 102 (2): 460-8.e3. doi. 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
14. Pagliardini L, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. Nutrients. 2015; 7 (12): 9972-84. doi. 10.3390/nu7125516.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4498