

Relación entre la vitamina D y la absorción de metales y metaloides en el embarazo

Angélica S. Jiménez-Osorio^{1*}, Diego Estrada-Luna¹ y Martha E. Rodríguez-Arellano²

¹Área Académica de Enfermería, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado Hidalgo, San Agustín Tlaxiaca, Hgo.;

²Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México. México

Resumen

La deficiencia de vitamina D es un problema mundial de salud pública y el interés sobre su impacto en la salud ha incrementado, dado que en el embarazo se ha relacionado con problemas de salud tales como diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro y tener hijos con bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional. Se han relacionado diversos factores con la deficiencia de esta vitamina, teniendo interés reciente los factores ambientales como la exposición a contaminantes, pesticidas y metales pesados. En la última década se ha incrementado la evidencia de la posible interacción entre la deficiencia de vitamina D y la absorción de metales pesados y metaloides durante la etapa gestacional. Por tanto, en esta revisión narrativa discutimos la evidencia clínica de la participación de la vitamina D y los metales pesados durante el embarazo, con fines de dar a conocer las oportunidades para avanzar en esta controversial línea de investigación.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina D. Embarazo. Metales pesados. Metaloides tóxicos.

Relationship between vitamin D and the absorption of metals and metalloids in pregnancy

Abstract

Vitamin D deficiency is a public health problem worldwide. The interest in its role in maintaining health has increased, given that in pregnancy it has been related to health problems such as gestational diabetes, preeclampsia, premature birth, and having children with low birth weight or small for the gestational age. Diverse factors have been related to the deficiency of this vitamin, with recent interest being environmental factors such as exposure to pollutants, pesticides, and heavy metals. In the last decade, evidence has increased of the possible interaction between vitamin D deficiency and the absorption of heavy metals and metalloids during the gestational stage. Therefore, in this narrative review, we discuss the clinical evidence of the participation of vitamin D and heavy metals during pregnancy to put forward the opportunities to advance this controversial line of research.

Keywords: Vitamin D deficiency. Pregnancy. Heavy metals. Toxic metalloids.

*Correspondencia:

Angélica S. Jiménez-Osorio

E-mail: angelica_jimenez@uaeh.edu.mx

Fecha de recepción: 31-03-2024

Fecha de aceptación: 26-09-2024

DOI: 10.24875/PER.24000009

Disponible en internet: 23-12-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):101-109

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La vitamina D (VD) es un derivado esteroideo, cuya importancia fisiológica en la década de los 90 se centró en su capacidad para mejorar la absorción del calcio (Ca) y fósforo para regular el metabolismo óseo, así como la absorción de otros minerales esenciales como magnesio, hierro, fósforo, zinc (Zn) y cobre (Cu)¹⁻³. En las últimas dos décadas, la importancia de retomar el papel de la VD en la salud humana se ha asociado con otras funciones independientemente de su rol en el metabolismo óseo, tal como su capacidad de supresión de mecanismos como la respuesta inmunitaria materna⁴, el sistema inmunitario innato al inducir péptidos antimicrobianos en células epiteliales, neutrófilos y macrófagos y la evidencia de su participación en reacciones inflamatorias en la placenta⁵⁻⁷.

Con base en el conocimiento de que la VD incrementa la absorción intestinal del Ca y fosfato, se ha hipotetizado el rol de la VD en la absorción de otros cationes como minerales o metales y metaloides tóxicos durante el embarazo¹; sin embargo la evidencia a nivel experimental y a nivel clínico en ese momento era limitada.

Debido al creciente interés en la ingesta y suplementación de VD durante el embarazo, se han realizado ensayos clínicos para analizar su efecto durante cada etapa gestacional y el estado de salud de los neonatos. Si bien en las últimas dos décadas los estudios observacionales en poblaciones han incrementado considerablemente, la evidencia no es aún del todo concluyente. Por tanto, se requiere comprender los avances en el conocimiento, tanto del metabolismo de la VD en el embarazo, como en su participación en la absorción de metales pesados, lo cual se aborda en esta revisión narrativa de la literatura, con fines de dar a conocer a los investigadores en formación las oportunidades para avanzar en esta controversial línea de investigación.

Método

Se realizó la búsqueda bibliográfica utilizando las guías PRISMA para revisiones de alcance. Se utilizaron los siguientes términos para realizar la búsqueda de artículos en las bases de PubMed, Scopus y Google Académico: "vitamin D AND pregnancy AND heavy metals". La búsqueda se realizó en español e inglés, por medio de dos investigadores de forma cegada, resultando 21 artículos elegibles, de los cuales tres se eliminaron por ser metaanálisis. Los 18 artículos seleccionados se dividieron en estudios observacionales (17 artículos) y un estudio de intervención.

Desarrollo

Metabolismo de la vitamina D

La VD incluye dos formas: VD3 y VD2, las cuales son inactivas y necesitan someterse al siguiente metabolismo. La fuente exógena natural de VD3 en el ser humano se obtiene de los rayos ultravioleta del sol, en donde el sustrato precursor es el 7-dihidrocolesterol, el cual se convierte en colecalciferol (VD3) y entrando en la circulación al unirse reversiblemente a la proteína de unión a vitamina D (VDBP) o bien asociada con la albúmina sérica. En el hígado, la VD3 se activa mediante hidroxilación en el carbono 25 mediante una enzima 25-hidroxilasa, produciendo calcidiol [25(OH)D3], la forma circulante predominante. Posteriormente, la activación subsecuente se da a nivel renal, por la enzima 25(OH)D-1 α -dihidroxilasa, la cual se trata de un citocromo P450, que produce calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)2D3]), el único metabolito activo de la VD⁸.

La VD de la dieta contribuye solo entre el 10-20% del suministro, la cual también es metabolizada por la hidroxilasa hepática en 25(OH)D y por la 1 α -hidroxilasa renal en calcitriol⁹ (Fig. 1). En comparación con la 1,25(OH)2D estrictamente regulada, la prohormona 25(OH)D tiene una vida media más larga (alrededor de dos a tres semanas) y es más abundante en la circulación, lo que la convierte en el mejor indicador a nivel bioquímico^{10,11}.

El feto depende completamente del suministro materno de 25(OH)D¹² y debido a que la vida media de la 25(OH)D es de aproximadamente dos a tres semanas¹³, los niveles de 25(OH)D al nacer refleja la exposición fetal a 25(OH)D durante el final del tercer trimestre del embarazo. Se ha documentado una fuerte correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D maternas y la 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical (Fig. 1)^{8,13}.

Dado que el feto depende totalmente de la madre para la VD por el suministro de sangre del cordón umbilical¹², mantener una cantidad adecuada de VD durante el embarazo no solo es esencial para la salud materna, sino también vital para el crecimiento y desarrollo normal del feto, incluso para la salud del bebé después del parto durante mucho tiempo.

Deficiencia de vitamina D en el embarazo

Tanto la Sociedad de Endocrinología¹⁴ como el Instituto de Medicina (IOM)¹⁵ recomiendan que los adultos mantengan un nivel de 25-hidroxitamina D (25(OH)D), de al

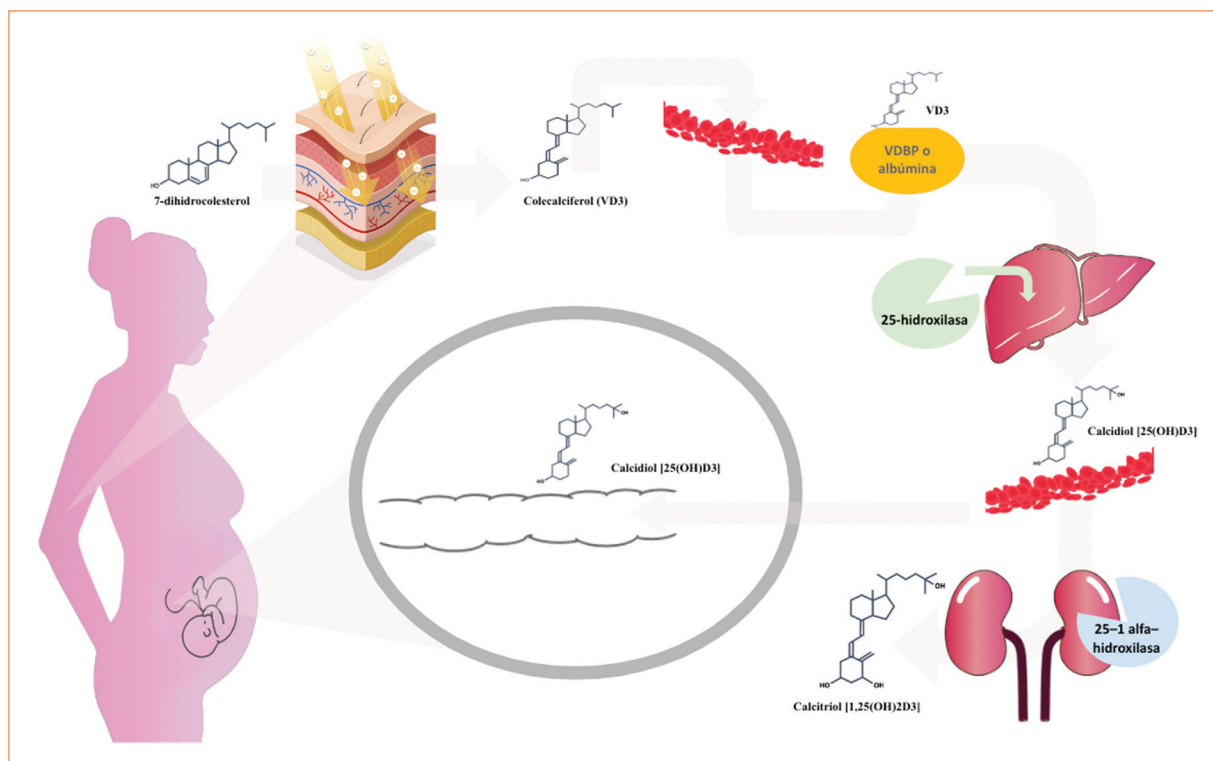


Figura 1. Generalidades del metabolismo de la de la vitamina D en el embarazo. VDBP: proteína de unión a vitamina D.

menos 50nmol/l^{14,15}. Estas recomendaciones se han cuestionado por ser inadecuadas para las mujeres embarazadas, sugiriendo niveles más altos, 40-60 ng/ml, con el fin de prevenir complicaciones del embarazo¹⁶.

El IOM fijó el punto de corte para la deficiencia de VD en < 20 nmol/l de 25(OH)D sérica, mientras que el punto de corte para la insuficiencia se fijó entre 20-30 nmol/l y la suficiencia se fijó en ≥ 50 nmol/l¹⁷. Estas recomendaciones han sido criticadas por ser inadecuadas para las mujeres embarazadas y algunos autores sugieren que se pueden requerir niveles séricos más altos, entre 100-150nmol/l, para reducir el riesgo de complicaciones del embarazo¹⁸.

Se estima que el 54% de las mujeres embarazadas en el mundo tiene concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/l, con una prevalencia mayor (> 80%) en las regiones del Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental^{19,20}. En América del Norte, las encuestas nacionales sugieren que el 41% de las mujeres embarazadas y los adultos en edad reproductiva de 20 a 29 años tiene niveles inferiores a 50 nmol/l²¹. Previamente se reportó en una cohorte de mujeres embarazadas en México, la cual fue seguida durante los años 2017 a 2020, que la deficiencia de VD fue del 37.3%, y el 51.4% tuvo insuficiencia de VD en el primer trimestre

de embarazo. Al tercer trimestre, aunque el 75.4% recibió suplementación, el 20% aún continuó con la deficiencia de VD²².

Adicionalmente, se ha reportado que los niveles de 25(OH)D en el suero materno durante el embarazo están asociados con los niveles de 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Según la Sociedad de Endocrinología, se puede considerar como deficiencia de VD neonatal cuando los niveles de 25(OH)D en suero de cordón son < 20 ng/ml y esta definición se ha utilizado ampliamente en otros estudios²³⁻²⁵.

El aporte de VD en la leche materna es bajo y en estudios con suplementación de VD en el embarazo, la suplementación con 400 IU no es capaz de mantener los niveles séricos de VD, se requieren dosis igual o superiores a 2,000 IU/día para aportar este micronutriente en leche materna¹⁶.

Factores ambientales que influyen en la vitamina D sérica en el embarazo

Diversos factores tienen un efecto en los niveles séricos de VD, como la edad, la ingesta de VD, la presencia de enfermedades crónicas (incluyendo obesidad, diabetes gestacional, preeclampsia, enfermedad hepática/

renal crónica, enfermedad de Crohn, etc.), así como la variación de la exposición a la luz solar causada por la diferencia de latitud, estación, pigmentación de la piel, ropa, uso de protector solar y actividad al aire libre (Fig. 2)^{11,26}.

La deficiencia de la VD se ha relacionado con el porcentaje de superficie corporal expuesta a luz UV, así como el periodo de inicio del embarazo, observándose menores concentraciones de VD circulante en el invierno²⁷. Asimismo, se asocia con el estilo de vestimenta que cubre gran parte de superficie corporal, como por ejemplo, las mujeres de culturas del oriente medio²⁸ y con la exposición al polvo del desierto y al polen²⁹.

En estudios en donde se han evaluado las diferencias de las concentraciones de VD en zonas con alta contaminación ambiental, se ha observado que este es un factor independiente que se relaciona con los bajos niveles séricos de VD en embarazo³⁰. Zhao et al.³¹ identificaron que el aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la exposición a partículas finas (PM2.5) y partículas con un diámetro aerodinámico $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM10) se asoció con un aumento en el riesgo de ser deficiente de VD, lo cual estudios posteriores han confirmado³¹⁻³³.

Si bien existe abundante evidencia de los daños potenciales asociados con la deficiencia de VD, se ha propuesto que esta problemática debe abordarse desde el punto de vista de la suplementación. Sin embargo, algunos estudios han indicado que rebasar las concentraciones de VD superiores a 150 nmol/l puede ser perjudicial para la salud^{34,35}. También se ha sugerido que los contaminantes ambientales pueden interferir con los sistemas endocrinos de VD humana entre los que se incluyen elementos tóxicos³⁶. En los niños, el plomo (Pb) en sangre aumenta en verano, y un mecanismo propuesto es la exposición a la luz solar y por consiguiente el aumento estacional de la síntesis de VD en la piel³⁷.

La evidencia de la participación de los metales y metaloides en el metabolismo de la VD se ha revisado en diferentes grupos etarios, incluyendo trabajadores de fundición expuestos a metales^{38,39}, así como en mujeres que habitan en zonas de mayor exposición a cadmio (Cd)⁴⁰ y en mujeres posmenopáusicas⁴¹ y con osteoporosis⁴², en las cuales la concentración de Pb se relaciona inversamente con las concentraciones de VD.

Vitamina D y metales tóxicos en el embarazo

En la última década ha incrementado la preocupación sobre los efectos de la deficiencia de VD en el

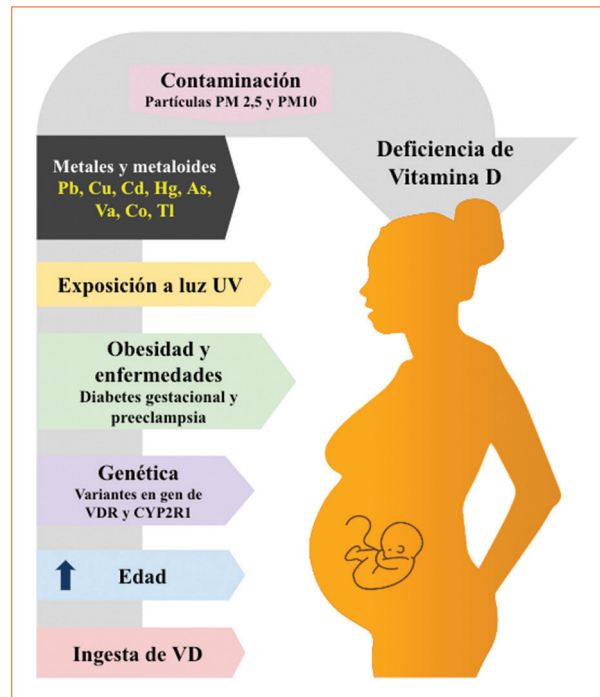


Figura 2. Factores que influyen en la deficiencia de VD en el embarazo. As: arsénico; Cd: cadmio; Co: cobalto; Cu: cobre; CYP2R1: citocromo P450-de la familia 2 miembro de la subfamilia R1; Pb: plomo; PM: materia particulada; TI: talio; Va: vanadio; UV: ultravioleta; VD: vitamina D; VDR: receptor de la vitamina D.

embarazo, lo cual ha llevado a que la alternativa más viable sea la suplementación. Sin embargo, algunas investigaciones han evidenciado que altas dosis de VD puede producir efectos perjudiciales para la salud⁴³.

Desde la década de los 90 se ha propuesto que la participación de la VD en la absorción de metales tóxicos es similar a la actividad coparticipativa en la absorción de Ca y fosfato, sugiriendo que el Pb, Cd, aluminio y estroncio interfieren con el metabolismo de la VD¹. En cohortes de mujeres embarazadas, se ha estudiado si la ingesta de nutrientes puede afectar a la toxicocinética de los metales, dado que previamente se ha reportado que la exposición prenatal a Pb tiene un efecto negativo en el crecimiento posnatal asociado a la baja ingesta de Ca⁴⁴ y la suplementación con Ca se asocia con reducciones en los niveles de Pb en sangre^{45,46}, sugiriendo una posible participación de la VD. Actualmente, los estudios observacionales en mujeres embarazadas han planteado la hipótesis de la posible participación de la VD en el metabolismo de elementos inorgánicos tóxicos, lo cual se discute a continuación.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

El estudio Plomo en el Embarazo e Infancia, de una cohorte de Albania, se realizó durante el periodo de 1986 a 1998 para conocer el impacto de la exposición al Pb durante el embarazo sobre el crecimiento y desarrollo de los neonatos. Los resultados demostraron que los niveles de Pb en el suero de las madres en los tres trimestres y al momento del nacimiento fueron bajos y resultaron ser predictores de los niveles de Pb en cordón umbilical, aunque las concentraciones fueron inferiores a las maternas. Se observó una débil asociación negativa entre el Pb en sangre neonatal y la ingesta materna de hierro y VD, pero no de Zn, proteínas o grasas. A nivel cuantitativo, la reducción de dos desviaciones estándar en la ingesta materna de VD (10.5 a 2.4 mg) se asoció con un aumento de 0.18 $\mu\text{g/dl}$ en el Pb en los recién nacidos⁴⁷.

En la Cohorte Materno-Infantil sobre Sustancias Químicas Ambientales (MIREC), 1,938 mujeres embarazadas procedentes de 10 ciudades de Canadá fueron seguidas a partir del primer trimestre de gestación, excluyendo aquellas con enfermedades crónicas, amenaza de aborto y consumo de drogas. Se estimó la ingesta de VD, hierro y Ca por medio de un cuestionario y se evaluaron las concentraciones de manganeso, Cd, Pb y mercurio (Hg) en sangre, cordón umbilical y meconio. Todos los elementos se detectaron en sangre, mientras que no se detectó Cd en el 80% de las muestras de cordón umbilical y en el 97% de muestras de meconio. Las concentraciones medias de Pb, Hg total y Mn en la sangre del cordón umbilical fueron estadísticamente más altas que las concentraciones en sangre materna en el primer y tercer trimestre. La ingesta de Ca se asoció negativamente con los niveles de Cd, Pb, Mn y Hg al tercer trimestre del embarazo. La ingesta de VD se asoció con niveles más bajos de Cd, Pb y Mn en sangre materna y solo con Pb en cordón umbilical⁴⁸.

En un subanálisis posterior en esta cohorte, se analizaron aquellas mujeres con parto prematuro (semana 20 a 36 de gestación) contra aquellas con parto prematuro espontáneo. Las concentraciones de Cd, Pb y Hg en suero fueron mayores en el primer trimestre y cada incremento de 1 $\mu\text{g/dl}$ de Pb o arsénico (As) incrementa el riesgo de parto prematuro y parto prematuro espontáneo. Las concentraciones séricas de Cd y Hg no se relacionaron con el parto prematuro. Se observó una interacción débil cuando se categorizó la VD (< 50 nmol/l), de manera que por cada incremento

de 1 $\mu\text{g/dl}$ de Pb tuvieron mayor riesgo de parto prematuro y espontáneo⁴⁹.

Por otra parte, un estudio descriptivo con 68 mujeres en donde compararon las concentraciones de elementos traza y VD en prematuro y a término, encontraron que en aquellas que tuvieron parto pretérmino, los niveles de magnesio y Zn de suero materno y cordón umbilical fueron menores, sin cambios en las concentraciones de metales pesados en suero, cordón umbilical o tejido placentario. Aunque se observó que el nivel de VD3 y 1,25 hidroxivitamina D3 en suero materno fue menor en aquellas que tuvieron parto pretérmino, los niveles de 25 hidroxivitamina D3 y retinol fueron más altos en suero materno. No se realizaron análisis de asociaciones entre metales pesados y vitaminas⁵⁰.

En una cohorte de 178 mujeres embarazadas en San Antonio de los Cobres Argentina, una zona en donde las concentraciones de litio son altas en el agua potable (5-1,660 $\mu\text{g/l}$), se cuantificó en suero, orina y agua potable las concentraciones de litio, As, cesio y boro. Tanto el litio en sangre como en orina aumentaron con la edad gestacional, mientras que las variaciones de la VD3 dependieron de la temporada de muestreo, con mayores concentraciones observadas en verano. En los análisis de regresión lineal, se observó una asociación inversa del litio en sangre con la VD3, Ca y magnesio en orina. No se observó esta asociación con As y boro. A nivel cuantitativo, cada aumento de 25 $\mu\text{g/l}$ de litio en sangre, se asoció con alta probabilidad de tener niveles de VD por debajo de los 30 nmol/l⁵¹. Posteriormente, se comunicó que en esta cohorte se encontró que la exposición a boro y antimonio se relaciona con una longitud más corta relativa de los telómeros en leucocitos maternos y el litio con una longitud más larga, independientemente del estatus de VD⁵².

En la cohorte prospectiva de nacimientos (LIFECODES) en Boston, se estudiaron los factores de riesgo de preeclampsia, con un estudio anidado de casos y controles de parto prematuro en relación con la concentración de metales. Los bajos niveles de VD a las 10 semanas de gestación se relacionaron con la edad (< 24 años), de raza afroamericana, con nivel socioeconómico bajo, mayor índice de masa corporal antes del embarazo y ausencia de suplementación con multivitamínicos durante el embarazo. Las mujeres con deficiencia de VD tenían un 56% más de Pb, un 98% más de estaño (Sn) y un 26% de niveles circulantes de Zn. Por cada aumento de 10 ng/ml en 25(OH)D, la disminución en cada uno de estos metales fue del 14% para el Pb, del 22% para el Sn y del 10% para el Zn. Por el contrario, este aumento de 10 ng/ml en 25(OH)D se asoció con un incremento

del 8% de la concentración de molibdeno. Se observó que únicamente en mujeres que comunicaron ser de raza negra o fueron clasificadas en otra categoría racial, tenían valores superiores de talio (Tl) (40%) y únicamente el Sn y el Pb fueron más altos en mujeres con 25(OH)D bajo en todos los grupos raciales⁵³.

Fang et al. encontraron en 2021 que cada duplicación de la concentración en orina de vanadio (Va), cobalto (Co) y Tl contribuyó a la disminución de VD en cordón umbilical (reducción del 18.2, 16.2 y 20.5%, respectivamente). Los análisis demostraron que dichas asociaciones entre las concentraciones de metales en orina con las concentraciones de VD de cordón umbilical siguen un comportamiento casi lineal, dependiendo del trimestre. Además, observaron un potencial sinergismo entre Va y Co para la disminución de VD en cordón umbilical (Fig. 3)⁵⁴.

Algunos estudios observacionales cuestionan la direccionalidad de esta asociación, debido a que los trabajadores expuestos a Pb tienen menores concentraciones de VD, mientras que otros estudios sugieren que las concentraciones altas de VD se asocian con niveles bajos de metales en mujeres embarazadas y en niños. Fisher et al.⁵⁵ abordaron la bidireccionalidad de la relación de la VD con la presencia de metales pesados. Tras un análisis multivariante robusto, observaron que el aumento de metales pesados puede estar asociado con las concentraciones de VD. Interesantemente, los análisis bidireccionales multivariantes sugieren que el nivel de VD puede modificar las concentraciones de metales tóxicos en el embarazo y enfatizan en que se desconoce el mecanismo por el cual las concentraciones más altas de VD pueden evitar la absorción de metales como Pb y Cd, lo cual debe investigarse en diferentes poblaciones⁵⁵.

Estudios de suplementación

Inicialmente, un ensayo aleatorizado y controlado por placebo investigó si la suplementación con VD aumenta los niveles circulantes de metales tóxicos durante el embarazo en una cohorte de Bangladesh. Las dosis de VD fueron 4,200, 16,800 o 28,000 UI de VD3 a partir del segundo trimestre de embarazo. Los niveles promedio de Pb y Cd en cordón umbilical materno y neonatal fueron en promedio un 6 a 7.4% más altos en los grupos que recibieron suplementación con VD que el grupo placebo, pero los intervalos de confianza incluyeron el valor nulo. A niveles más altos de suplementación de VD (16,800 y 28,000 UI), se incrementó la probabilidad de encontrar niveles de Pb y Cd detectables en cordón umbilical. Es importante notar que la medición de metales únicamente fue antes del parto⁵⁶.

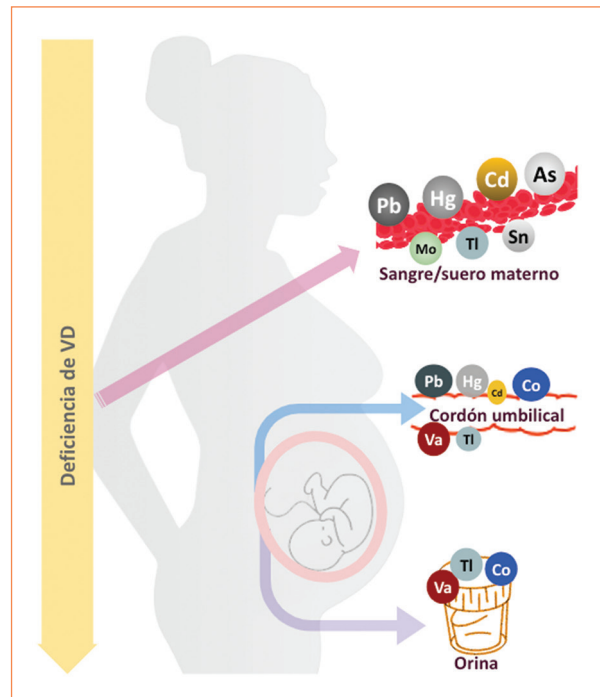


Figura 3. Metales y metaloides tóxicos en sangre y orina materna asociados con la deficiencia de vitamina D en el embarazo y en cordón umbilical en el parto. As: arsénico; Cd: cadmio; Co: cobalto; Cu: cobre; Pb: plomo; Sn: estaño; Tl: talio; Va: vanadio.

¿La vitamina D promueve la absorción de metales o los metales pesados promueven la deficiencia de vitamina D?

El cuestionamiento del rol de la VD durante el embarazo en la absorción de metales aún es un tema con evidencia limitada, por lo que se desconocen los mecanismos a nivel preclínico y clínico. La evidencia hasta ahora establecida en los estudios observacionales es clara en la relación negativa entre los niveles de metales pesados circulantes durante el embarazo y las concentraciones de VD, pero los estudios en animales que apoyen a establecer causalidad son nulos.

A nivel experimental, Moon¹ propuso un mecanismo de absorción de Pb en ratas y polluelos con deficiencia de VD. Posteriormente, se sugirió que debido a que la VD estimula la expresión de canales de Ca, como los de la superfamilia de canales de potencial receptor transitorio, familia vanilloide 6 (TRPV6) en placenta y proteínas fijadoras de Ca (calbindinas) en intestino, estas son posibles vías para que el Ca, Cd y Pb puedan unirse con mayor facilidad en placenta, de manera que los metales tóxicos pudieran seguir vías de absorción

transcelular de Ca y transferencia fetal, aunque no se excluyen otras vías de absorción⁵⁷.

En ratas expuestas al isótopo de Cesio 137 a una dosis de 150 becquerelio/día durante 21 días a partir del primer día del parto, se evaluó su efecto en el metabolismo de la VD y Ca, no observando efecto hepatotóxico o nefrotóxico, pero sí un incremento de 1,25(OH)2D3, la hormona activa de la VD sin cambios en los valores plasmáticos de VD circulante. Asimismo, se observó menor expresión de ARN mensajero de *cyp2r1* u *cyp27b1*, sin cambios en la expresión del mensajero del receptor de la VD⁵⁸. En este sentido, se ha reportado que polimorfismos en el gen de CYP2R1 se asocian con la deficiencia de VD en mujeres embarazadas⁵⁹⁻⁶¹, así como en la recurrencia de aborto espontáneo⁶². Las mujeres embarazadas que tienen la variante rs10741657 de este gen pueden ser más susceptibles a la suplementación con VD⁶⁰. Entonces podría suponerse que la respuesta a la suplementación de VD y la relación con los metales pesados debería abordarse con análisis del genoma, transcriptoma y proteoma, con el fin de entender la participación del fondo genético en la respuesta a VD.

También se ha hipotetizado una relación inversa, en donde la exposición a metales pesados altera la homeostasis placentaria al inducir estrés oxidativo, alterando el metabolismo del glutatión e inhibiendo la actividad Na⁺/K⁺-ATPasa⁶³. Asimismo, dado que la biosíntesis de la VD depende del metabolismo hepático, el daño oxidativo en mitocondrias y retículo endoplasmático pueden explicar las asociaciones observadas en los estudios longitudinales, lo que resulta en la supresión de la hidroxilación de la VD3/D2 a 25(OH)D en el hígado^{54,64,65}. En este sentido, es importante abordar estudios en animales en donde se analice el efecto de la VD en el metabolismo de metales y metaloides.

Finalmente, aún no existe un consenso claro de la suplementación de VD en el embarazo y debe considerarse que la mayoría de las recomendaciones incluyen otros micronutrientes que deben considerarse en el diseño de experimentos e intervenciones. Por ejemplo, un estudio transversal de mujeres coreanas muestra que los niveles bajos de VD aumentan el riesgo de anemia por deficiencia de hierro, y que esta anemia se relaciona con el incremento de Cd en sangre⁶⁶.

Conclusiones

Los estudios clínicos actuales en donde grandes cohortes han evaluado la trayectoria de la deficiencia de VD y los metales pesados durante el embarazo, sugieren un papel importante de los niveles de VD

maternal al inicio del embarazo para poder observar menores concentraciones de metales pesados al término de este, lo cual debe corroborarse en los próximos estudios. Se debe considerar que antes de diseñar estudios de suplementación con VD en poblaciones con mayor exposición a metales, se requiere de evidencia experimental para descartar la posible absorción de metales como Pb y Cd cuando se suplementa con VD durante todo el embarazo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Adriana E. Jiménez-Osorio por su apoyo en el diseño de las figuras.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por los Fondos Universitarios Estatales Genéricos de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (13548_2022).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Moon J. The role of vitamin D in toxic metal absorption: a review. *J Am Coll Nutr.* 1994;13(6):559-64.
2. van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:46-51.

3. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45.
4. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2011;59(6):881-6.
5. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):582S-586S.
6. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-96.
7. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients*. 2020;12(5):1432.
8. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-23.
9. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):423-32.
10. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491S-499S.
11. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.
12. Salle BL, Delvin EE, Laplante A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1317S-24S.
13. Jones KS, Assar S, Hampanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, et al. 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3373-81.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
15. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>
16. Hollis BW. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3149-51.
17. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1752S-8S.
18. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:113-30.
19. Tareke AA, Alem A, Debebe W, Bayileegn NS, Abebe MS, Abdu H, et al. Maternal vitamin D and growth of under-five children: a systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Glob Health Action*. 2022;15(1):2102712.
20. Saraf R, Morton SMB, Camargo CAJ, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):647-68.
21. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CAJ. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):436.e1-8.
22. Perichart-Perera O, González-Leyva CP, González-Ludlow I, Tolentino-Dolores M, Solís-Paredes M, Reyes-Muñoz E, et al. Vitamin D deficiency in Mexican pregnant women: is supplementation with ≤ 400 IU/day enough? *Nutrients*. 2020;12(9):2517.
23. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor ovarian stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):369-78.
24. Chen YH, Fu L, Hao JH, Yu Z, Zhu P, Wang H, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1912-9.
25. Xia J, Song Y, Rawal S, Wu J, Hinkle SN, Tsai MY, et al. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1895-905.
26. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-24.
27. Yun C, Chen J, He Y, Mao D, Wang R, Zhang Y, et al. Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women. *Public Health Nutr*. 2017;20(10):1746-54.
28. Owie E, Afolabi BB. Vitamin D deficiency in pregnant women and newborns in Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(5):616-21.
29. Kanatani KT, Adachi Y, Hamazaki K, Onishi K, Go T, Hirabayashi K, et al. Association between vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214797.
30. Hosseini-panah F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2010;10:519.
31. Zhao Y, Wang L, Liu H, Cao Z, Su X, Cai J, et al. Particulate air pollution exposure and plasma vitamin D levels in pregnant women: a longitudinal cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3320-6.
32. Yang D, Chen L, Yang Y, Shi J, Huang Z, Li M, et al. Effect of PM(2.5) exposure on vitamin D status among pregnant women: a distributed lag analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;239:113642.
33. Llopis M, Ventura PS, Brachowicz N, Sangüesa J, Murcia M, Lopez-Espinos MJ, et al. Sociodemographic, lifestyle, and environmental determinants of vitamin D levels in pregnant women in Spain. *Environ Int*. 2023;182:108293.
34. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CAJ, et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1461-9.
35. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172(1):81-93.
36. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int*. 2019;122:67-90.
37. Ngueta G, Gonthier C, Levallois P. Colder-to-warmer changes in children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status: results from a systematic review of prospective studies. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. 2015;29:39-46.
38. Chalkley SR, Richmond J, Bartrop D. Measurement of vitamin D3 metabolites in smelter workers exposed to lead and cadmium. *Occup Environ Med*. 1998;55(7):446-52.
39. Mazumdar I, Goswami K, Ali MS. Status of serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone and hematological indices among lead exposed jewelry workers in Dhaka, Bangladesh. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(1):110-6.
40. Chen C, Zhang HJ, Zhai HL, Chen Y, Han B, Li Q, et al. Association between blood cadmium and vitamin D levels in the Yangtze Plain of China in the context of rapid urbanization. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):53-9.
41. Jackson LW, Cromer BA, Panneerselvam A. Association between bone turnover, micronutrient intake, and blood lead levels in pre- and postmenopausal women, NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 2010;118(11):1590-6.
42. Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ Res*. 1988;47(1):79-94.
43. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. Vitamin D, essential minerals, and toxic elements: exploring interactions between nutrients and toxicants in clinical medicine. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:318595.
44. Hong YC, Kulkarni SS, Lim YH, Kim E, Ha M, Park H, et al. Postnatal growth following prenatal lead exposure and calcium intake. *Pediatrics*. 2014;134(6):1151-9.
45. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Téllez-Rojo MM, Mercado-García A, Peterson KE, Schwartz J, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect*. 2009;117(1):26-31.
46. Gulson B, Mizon K, Korsch M, Taylor A. Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol*. 2016;90(4):805-16.
47. Schell LM, Denham M, Stark AD, Gomez M, Ravenscroft J, Parsons PJ, et al. Maternal blood lead concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socioeconomically disadvantaged population. *Environ Health Perspect*. 2003;111(2):195-200.
48. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM, et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere*. 2016;163:270-82.
49. Fisher M, Marro L, Arbuckle TE, Potter BK, Little J, Weiler H, et al. Association between toxic metals, vitamin D and preterm birth in the Maternal-Infant research on environmental chemicals study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023;37(5):447-57.
50. Kucukaydin Z, Kurdoglu M, Kurdoglu Z, Demir H, Yoruk IH. Selected maternal, fetal and placental trace element and heavy metal and maternal vitamin levels in preterm deliveries with or without preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(5):880-9.
51. Harari F, Åkesson A, Casimiro E, Lu Y, Vahter M. Exposure to lithium through drinking water and calcium homeostasis during pregnancy: A longitudinal study. *Environ Res*. 2016;147:1-7.
52. Herlin M, Broberg K, Igra AM, Li H, Harari F, Vahter M. Exploring telomere length in mother-newborn pairs in relation to exposure to multiple toxic metals and potential modifying effects by nutritional factors. *BMC Med*. 2019;17(1):77.
53. Jukic AMZ, Kim SS, Meeker JD, Weiss ST, Cantonwine DE, McElrath TF, et al. A prospective study of maternal 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in the first trimester of pregnancy and second trimester heavy metal levels. *Environ Res*. 2021;199:111351.
54. Fang X, Qu J, Huan S, Sun X, Li J, Liu Q, et al. Associations of urine metals and metal mixtures during pregnancy with cord serum vitamin D Levels: A prospective cohort study with repeated measurements of maternal urinary metal concentrations. *Environ Int*. 2021;155:106660.

55. Fisher M, Potter B, Little J, Oulhote Y, Weiler HA, Fraser W, et al. Blood metals and vitamin D status in a pregnancy cohort: A bidirectional biomarker analysis. *Environ Res.* 2022;211:113034.
56. Jukic AMZ, Zuchniak A, Qamar H, Ahmed T, Mahmud AA, Roth DE. Vitamin D treatment during pregnancy and maternal and neonatal cord blood metal concentrations at delivery: results of a randomized controlled trial in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2020;128(11):117007.
57. Kovacs G, Danko T, Bergeron MJ, Balazs B, Suzuki Y, Zsembery A, et al. Heavy metal cations permeate the TRPV6 epithelial cation channel. *Cell Calcium.* 2011;49(1):43-55.
58. Tissandie E, Guéguen Y, Lobaccaro JMA, Grandcolas L, Grison S, Aigueperse J, et al. Vitamin D metabolism impairment in the rat's offspring following maternal exposure to 137cesium. *Arch Toxicol.* 2009;83(4):357-62.
59. Shao B, Jiang S, Muyiduli X, Wang S, Mo M, Li M, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms influenced vitamin D level among pregnant women. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt A):2230-7.
60. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C, D'Angelo S, Curtis EM, Crozier SR, et al. Response to antenatal cholecalciferol supplementation is associated with common vitamin D-related genetic variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2941-9.
61. Moon RJ, Cooke LDF, D'Angelo S, Curtis EM, Titcombe P, Davies JH, et al. Maternal and fetal genetic variation in vitamin D metabolism and umbilical cord blood 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3403-10.
62. Liu DY, Li RY, Fu LJ, Adu-Gyamfi EA, Yang Y, Xu Y, et al. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):179-90.
63. El-Boshy M, Refaat B, Almaini RA, Abdelghany AH, Ahmad J, Idris S, et al. Vitamin D(3) and calcium cosupplementation alleviates cadmium hepatotoxicity in the rat: Enhanced antioxidative and anti-inflammatory actions by remodeling cellular calcium pathways. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020;34(3):e22440.
64. Permenter MG, Dennis WE, Sutto TE, Jackson DA, Lewis JA, Stallings JD. Exposure to cobalt causes transcriptomic and proteomic changes in two rat liver derived cell lines. *PLoS One.* 2013;8(12):e83751.
65. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29.
66. Suh YJ, Lee JE, Lee DH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al. Prevalence and relationships of iron deficiency anemia with blood cadmium and vitamin D levels in Korean women. *J Korean Med Sci.* 2016;31(1):25-32.