

Stefano Lello, Anna Capozzi

Dipartimento Salute Donna e Bambino, Fondazione Policlinico Gemelli - IRCCS, Roma

Nella donna in gravidanza, soprattutto nelle prime fasi, il ruolo principale della vitamina D appare essere soprattutto di tipo immunomodulante, piuttosto che – più classicamente – regolatore del metabolismo fosfo-calcico, anche se tale funzione mantiene la sua importanza.

Inoltre, in maniera interessante, un livello insufficiente di vitamina D nelle prime fasi di gravidanza potrebbe essere un caso che rientra nella cosiddetta "Ipotesi di Barker"¹, secondo la quale alcune patologie dell'adulto avrebbero le loro origini in insulti nutrizionali durante il periodo perinatale (in utero e/o durante i primi mesi di vita extrauterina).

Ancora al giorno d'oggi, non vi è accordo sui dosaggi ottimali di vitamina D da utilizzare come supplementazione durante il periodo gravidico.

VITAMINA D: METABOLISMO DURANTE LA GRAVIDANZA RISPETTO ALLO STATO NON GRAVIDICO

Esiste una differenza importante nel metabolismo della vitamina D fuori e dentro il periodo gravidico e durante lo sviluppo fetale. Tale differenza è conosciuta da tempo, ma solo più recentemente ha ottenuto attenzione^{2,3}. Il tasso di conversione della vitamina D a 25(OH)D non è alterato in gravidanza, con una cinetica enzimatica di ordine zero (appare adeguato ricordare, in questa sede, che la cinetica enzimatica di ordine zero si configura quando, a fronte di alte concentrazioni di substrato, la velocità tende ad assumere un valore massimo che diviene costante, in seguito alla completa saturazione dell'enzima che annulla l'effetto dovuto all'ulteriore aumento della concentrazione di substrato; in altre parole, non è presente più enzima disponibile)⁴. Al contrario, la conversione della 25(OH)D a 1,25(OH)₂D durante la gravidanza ha un profilo unico, infatti in nessun momento della vita la 25(OH)D è così collegata alla produzione di 1,25(OH)₂D. A partire dalla dodicesima settimana di gestazione, la concentrazione di 1,25(OH)₂D è più del doppio rispetto alla non gravidanza, continuando ad aumentare 2 o

3 volte rispetto ai valori basali, raggiungendo livelli che sarebbero tossici a causa della ipercalcemia per una donna non gravida, ma che invece risultano fondamentali durante la gravidanza⁵. L'aumento dei livelli di 1,25(OH)₂D a livello materno e fetale è stato interpretato come un meccanismo per regolare i livelli di calcio e preservare lo scheletro materno, oltre ad assicurare lo sviluppo scheletrico del feto. In realtà, l'omeostasi del calcio pare essere in gran parte slegata dalla 1,25(OH)₂D, in quanto, a partire dalla dodicesima settimana, non si ha aumento del fabbisogno materno o fetale di calcio. Invece, l'aumento dei livelli di 1,25(OH)₂D mantenuto durante la gravidanza non viene sostenuto durante l'allattamento, momento nel quale la richiesta di calcio è simile a quella presente in gravidanza⁶. Quindi, l'aumento della 1,25(OH)₂D nella madre e nel feto è dipendente dalla disponibilità del substrato, cioè della 25(OH)D, ma largamente indipendente dalla omeostasi del calcio⁵. Il fatto che il metabolismo del calcio sia dissociato in gravidanza, diversamente da quanto si configura durante l'allattamento, viene spiegato da varie ipotesi; una si richiama all'attività immunomodulante della 1,25(OH)₂D, correlata alla tolleranza immunitaria da parte della madre verso la parte non materna del feto. Infatti, ad esempio, studi epidemiologici che hanno preso in considerazione donne gravide con preeclampsia, condizione caratterizzata da infiammazione e vasculite, hanno mostrato un'associazione tra questa condizione e un deficit di vitamina D⁷. Inoltre, studi su animali hanno mostrato come il deficit di vitamina D sia potenzialmente correlato a disfunzione placentare (uno dei meccanismi patogenetici della preeclampsia)⁸.

Deve essere inoltre ricordato come la placenta rappresenti il più attivo sito extra-renale di conversione della 25(OH)D in calcitriolo; a tale livello, inoltre, risulta ridotta l'espressione del gene codificante l'enzima che catabolizza (24-idrossilasi) la forma attiva di vitamina D; inoltre, la 1,25(OH)₂D non attraversa la barriera placentare, mentre la 25(OH)D ap-

Corrispondenza

STEFANO LELLO

lello.stefano@gmail.com

VITAMIN D - UpDates

2019;2(1):11-16

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-02>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

pare in grado di passare dalla madre al feto⁹.

Comunque, come già ricordato, i livelli materni di 1,25(OH)₂D tendono ad aumentare nel primo trimestre e continuano a incrementarsi durante il periodo gravidico, fino al termine, quando sono più che raddoppiati rispetto al puerperio o al di fuori della gravidanza; in tal senso, l'aumento progressivo dei livelli di calcitriolo durante la gravidanza ha un ruolo fondamentale nella modulazione dell'omeostasi fosfo-calcica nella madre e nel feto, con possibile aumento dell'assorbimento di calcio durante la gravidanza¹⁰. Per ciò che riguarda la sicurezza della supplementazione con vitamina D in gravidanza, una serie di trial randomizzati e controllati con placebo^{5 11-17} hanno utilizzato dosaggi da 400 fino a 4.000 unità al giorno senza alterazione del profilo di sicurezza.

In effetti, bassi livelli di vitamina D in gravidanza sono stati associati alle seguenti condizioni:

- restrizione della crescita fetale;
- parto pretermine;
- *Small for Gestational Age* (SGA);
- vaginosi batterica;
- diabete gestazionale;
- preeclampsia.

In particolare, una review del 2018¹⁸ ha valutato l'associazione del deficit di vitamina D durante la gravidanza con problemi di salute attraverso l'analisi della letteratura basata su studi osservazionali condotti in Paesi in via di sviluppo. Sono stati inclusi 13 studi, con una prevalenza di deficit di vitamina D che variava dal 51,3 al 100%. Dieci studi hanno mostrato almeno un'associazione significativa tra deficit di vitamina D e risultati avversi materni e/o neonatali dal punto di vista della salute, come preeclampsia, diabete gestazionale, depressione post-partum, cesareo di urgenza, basso peso alla nascita, neonato piccolo per l'età gestazionale, restrizione della crescita.

Allo stato attuale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) non raccomanda lo screening di routine o la supplementazione con vitamina D durante la gravidanza¹⁹, sulla base del fatto che non ci sono dati di alta qualità provenienti da trial randomizzati controllati con placebo (RCTs) che possano fornire un'evidenza scientifica adeguata per attivare procedure di questo tipo, ma vedremo come, effettivamente, la relazione tra livelli materni di vitamina D e varie condizioni spinge sempre di più a valutare sia lo status

vitaminico sia a prendere in considerazione l'opportunità della supplementazione nelle donne in gravidanza.

Passeremo ora in rassegna una serie di condizioni gravidiche che hanno una relazione con la vitamina D e i suoi livelli.

VITAMINA D E PREECLAMPسيا

Per ciò che riguarda la fisiopatologia della preeclampsia²⁰, classicamente si riconoscono alcuni passaggi: 1) inadeguata placentazione e invasione trofoblastica; 2) ischemia placentare; 3) danno endoteliale; 4) vasocostrizione + attivazione piastrinica - alterazione dell'emostasi; 5) preeclampsia. Bassi livelli di vitamina D sembrano essere associati a un alterato meccanismo di placentazione; inoltre, studi osservazionali mostrano come donne che hanno sviluppato preeclampsia presentavano livelli più bassi di vitamina D rispetto alle donne non affette da tale condizione; inoltre, un livello di 25(OH)D < 20 ng/ml è associato con un rischio aumentato di 5 volte di sviluppare una eclampsia grave^{20 21}.

In particolare, lo studio di Bodnar del 2007²¹ ha valutato gli effetti dei livelli materni di 25(OH)D sul rischio di preeclampsia e lo stato vitaminico D nei neonati da madre preeclamptica. È stato questo uno studio caso-controllo su donne gravide con un'osservazione iniziata da prima delle 16 settimane di gravidanza fino al parto; le pazienti oggetto dello studio erano donne gravide nullipare con gravidanza singola che avevano sviluppato una condizione di preeclampsia e che non avevano sviluppato tale condizione patologica. La preeclampsia era definita come ipertensione gestazionale di nuovo sviluppo associata a proteinuria per la prima volta dopo le 20 settimane di gestazione. In effetti, le concentrazioni di 25(OH)D all'inizio della gravidanza erano minori nelle donne che avrebbero in seguito sviluppato preeclampsia in confronto a quelle che non avrebbero sviluppato questa patologia. Si evidenziava anche una relazione dose-risposta tra i livelli di 25(OH)D prima delle 22 settimane e il rischio di preeclampsia; il valore soglia, dopo aggiustamento per fattori confondenti una riduzione a 20 ng/ml, comportava un rischio relativo di preeclampsia pari a 2,4 [intervallo di confidenza (IC) al 95%: 1,1-5,4]. Inoltre, i neonati di madri preeclamptiche avevano maggior rischio di avere un livello di 25(OH)D < 15 ng/ml [*adjusted odds ratio* (OR): 2,2; IC 95%: 1,2-4,1]. Le conclusioni di questo studio erano che il deficit di vitami-

na D era un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di preeclampsia e che la supplementazione con vitamina D sarebbe stata da provare per prevenire la preeclampsia e promuovere il benessere neonatale.

Lo studio caso-controllo di Baker²⁰, pubblicato nel 2010, aveva come scopo quello di valutare se il deficit di vitamina D verso la metà della gravidanza fosse associato allo sviluppo di preeclampsia severa. I livelli materni a metà della gravidanza di 25(OH)D erano più bassi nelle donne che avevano sviluppato una grave preeclampsia rispetto ai controlli; inoltre, un livello materno inferiore a 20 ng/ml era associato con una probabilità aumentata di quasi 4 volte (OR: 3,63; IC 95%: 1,52-8,65) rispetto a livelli di almeno 30 ng/ml. Dopo aggiustamento per fattori confondenti l'associazione diventava più evidente (*adjusted OR*: 5,41; IC 95%: 2,02-14,52). Le conclusioni dello studio erano che il deficit di vitamina D a metà gestazione era associato con un aumento del rischio di preeclampsia severa e che il deficit di vitamina D poteva essere un fattore di rischio modificabile.

In effetti, se si prendono in considerazione gli effetti che la vitamina D può esercitare nell'ambito della fisiopatologia della preeclampsia (Tab. I), si può apprezzare come a vari livelli essa sia in grado di ridurre i meccanismi principali attraverso cui questa condizione viene a realizzarsi.

In maniera interessante, una review della Cochrane²² pubblicata nel 2012 ha indicato come le donne che hanno ricevuto una supplementazione con vitamina D e calcio in gravidanza avessero un minore rischio di preeclampsia rispetto a quelle che non avevano ricevuto alcuna terapia con un rischio relativo di 0,51 (IC 95%: 0,32-0,80).

In uno studio più recente²³ è stato valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D (4.400 vs 400 UI/die), iniziata precocemente in gravidanza (8-10 settimane) sullo sviluppo di preeclampsia. Inoltre, sono stati studiati gli effetti dei livelli sierici di vitamina D [25(OH)D] sull'incidenza di preeclampsia all'entrata dello studio e nel terzo trimestre (28-32 settimane). I risultati mostravano come una supplementazione iniziata in corrispondenza delle settimane di gravidanza 10-18 non riduce l'incidenza di preeclampsia; comunque, un livello di vitamina D di 30 ng/ml o maggiore all'entrata nello studio e nei periodi tardivi della gravidanza era associato con un rischio minore

TABELLA I.
Patogenesi della preeclampsia ed effetti della vitamina D.

MECCANISMI PATOGENETICI	EFFETTI DELLA VITAMINA D
Placentazione anomala legata a meccanismi infiammatori	Riduzione della predisposizione alla risposta infiammatoria
	Regolazione dei geni associati all'invasione placentare e dell'impianto
Disfunzione endoteliale vascolare	Regolazione della struttura vascolare, dell'elasticità e dello spessore medio-intimale
	Riduzione della pressione arteriosa (regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone)
Proteinuria mediata dal <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF) a livello renale	Aumento della proliferazione delle cellule vascolari della muscolatura liscia attraverso l'incremento della trascrizione del gene per VEGF

di preeclampsia.

Una *review*²⁴ pubblicata nel 2018 ha valutato la letteratura per l'associazione tra bassi livelli di vitamina D materna e aumentato rischio di ipertensione. Tale *review* ha incluso nell'analisi tutti gli studi di tipo interventistico, osservazionale e dietetico, fornendo quindi un'ampia valutazione dei dati. I risultati di questa analisi indicavano un effetto protettivo della combinazione di vitamina D e calcio verso lo sviluppo di preeclampsia. I dati conflittuali riportati per gli studi osservazionali in questo campo sarebbero dovuti a una serie di motivazioni, come l'alta eterogeneità tra i disegni degli studi, la mancanza di aderenza alle definizioni dell'outcome ostetrico, la qualità variabile degli esami di laboratorio per la determinazione della 25(OH)D e il fatto che non sia ben noto lo status vitaminico D.

VITAMINA D E BASSO PESO ALLA NASCITA

I livelli di vitamina D materni sono stati correlati con il peso alla nascita in maniera positiva. Peraltro il "basso peso alla nascita" (*Low Birth Weight*, LBW) si riferisce a neonati a termine o pretermine con peso alla nascita < 2.500 g. Questi neonati possono essere piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA) o avere una restrizione di crescita intrauterina; in maniera importante il tasso di mortalità in questi neonati è aumentato rispetto a quelli di peso normale²⁵. D'altro canto, la vitamina D recita un ruolo importante nella crescita fetale sia per il suo rapporto con il paratormone, sia per l'omeostasi fosfo-calcica; infatti, alcuni studi hanno mostrato come livelli insufficienti di vitamina D prenatali e postnatali abbiano un effetto significativo sull'insufficiente mineralizzazione e una significativa associazione con neonati SGA, i quali sono riportati con maggior frequenza nelle gravidanze che si

verificano durante la stagione invernale con un deficit di vitamina D^{26,27}.

Uno studio cinese²⁸ ha valutato l'associazione tra deficit materno di vitamina D durante la gravidanza e il rischio di SGA e basso peso alla nascita (LBW); in questo studio è stata rilevata una correlazione positiva tra il livello sierico materno di 25(OH)D e il peso dei neonati ($r = 0,477$; $p < 0,001$). Un'ulteriore analisi ha mostrato che il 4,98% dei neonati erano LBW tra i soggetti con deficit di vitamina D (RR = 12; IC 95%: 4,37-33) e l'1,32% tra i soggetti con insufficienza di vitamina D (RR = 3,18; IC 95%: 1,07-9,48). Dopo aggiustamento per i fattori confondenti, il RR per LBW era 12,31 (IC 95%: 4,47-33,89) tra i soggetti con deficit di vitamina D e 3,15 (IC 95%: 1,06-9,39) tra i soggetti con insufficienza. Quindi da questo studio emerge ancora una volta l'associazione tra bassi livelli di vitamina D nella madre e il rischio di LBW.

Un altro studio cinese²⁹ ha esaminato l'associazione tra stato materno della vitamina alla prima visita prenatale, da una parte, e le misure del neonato e il peso della placenta, dall'altro, in una coorte di donne con gravidanza singola ($n = 747$); in questo gruppo di donne il 76,9% (IC 95%: 74-78%) presentava un deficit di vitamina D; l'incidenza di SGA era del 13,3% (IC 95%: 10,8-15,7%); inoltre è stata trovata una relazione non lineare tra livelli di 25(OH)D e peso alla nascita e circonferenza cranica ($p < 0,01$). In maniera interessante, il peso alla nascita e la circonferenza cranica aumentavano di 69 g (IC 95%: 38-122) e 0,31 cm (IC 95%: 0,22-0,40), rispettivamente, per ogni ng/ml di aumento nei livelli di 25(OH)D, per poi livellarsi. Dividendo i livelli di 25(OH)D in quartili, la distribuzione dei casi di SGA era del 3,7% nel quarto quartile e del 24,1% nel primo quartile. Inoltre, per la diminuzione di ogni unità della

concentrazione plasmatica di 25(OH)D, il rischio non aggiustato e aggiustato di SGA aumentava del 19% [OR = 1,19 (IC 95%: 1,13-1,25), $p = 0,001$] e del 9% [1,08 (1,03-1,16), $p = 0,009$], rispettivamente. Attraverso l'analisi con un modello in multivariata utilizzando il deficit di vitamina vs le altre variabili cliniche, il rischio aggiustato di SGA aumentava del 205% [OR: 3,05 (IC 95%: 2,24-4,40), $p = 0,001$].

Anche studi in Europa indicano un'associazione analoga.

Uno studio condotto in Olanda³⁰ ha valutato la presenza di associazione tra status vitaminico D materno misurato nelle prime fasi della gravidanza e il peso alla nascita, la prevalenza di neonati SGA e la crescita postnatale (peso e lunghezza); i dati derivavano da una coorte multi-etnica presente in Olanda, composta da 3.730 donne con gravidanza singola. La vitamina D è stata misurata nelle prime fasi della gravidanza (mediana a 13 settimane) per indicare la presenza di deficit, insufficienza o adeguatezza. Sono stati individuati sei gruppi etnici: olandese, surinamese, turco, marocchino, altri dall'ovest e altri non dall'ovest. Le associazioni con i dati neonatali sono stati valutati con analisi di regressione multipla. I dati mostravano come le donne con deficit di vitamina D, rispetto a quelle con normali livelli, avessero neonati con basso peso alla nascita (-114,4 g; IC 95%: -151,2, -77,6) e un maggiore rischio di SGA (OR: 2,4, IC 95%: 1,9-3,2). I neonati nati da donne con deficit di vitamina D mostravano un accelerato tasso di crescita in termini di peso e lunghezza durante i primi anni di vita. Uno stato di deficit vitaminico D, sebbene influenzasse il peso alla nascita, il rischio di SGA e la crescita neonatale, non riusciva a spiegare le differenze etniche.

Anche un altro studio, condotto in Australia³¹, ha mostrato un'associazione tra bassi

livelli di vitamina D materni e basso peso alla nascita.

VITAMINA D E PARTO PRETERMINE

I livelli di vitamina D possono influenzare i meccanismi fisiopatologici del parto pretermine, attraverso la modulazione dell'infiammazione e degli aspetti immunologici³²; la vitamina D entra nell'attivazione dei *toll-like receptors* che danno inizio alla risposta immunitaria innata, quindi con un aumento del rischio di infezione quando vi sia un deficit di vitamina D, a causa di una riduzione della produzione della catelicidina, un peptide con proprietà antimicrobiche prodotto dai macrofagi³³. D'altra parte, vari studi osservazionali non hanno trovato un'associazione significativa tra livelli di vitamina D materna e parto pretermine³⁴⁻³⁶.

Uno studio³⁷ ha confrontato i livelli di vitamina D in 120 donne americane che hanno partorito a termine e in 40 donne che hanno partorito tra la 23^a e la 35^a settimana di gravidanza, senza osservare differenze tra i due gruppi, mentre un altro studio³², che ha valutato un gruppo di gravidanze gemellari in donne gravide americane di diversa etnia, ha trovato livelli significativamente minori di vitamina D nelle donne che hanno partorito prima delle 35 settimane rispetto a quelle che hanno partorito dopo le 35 settimane di gravidanza; le donne che avevano livelli di vitamina D < 30 ng/ml hanno partorito prematuramente nel 49,4% in confronto al 26,2% di parti pretermine nelle donne che presentavano concentrazioni > 30 ng/ml. Bisogna considerare come alcuni di questi studi abbiano preso in considerazione donne con storie particolari, come precedenti parti pretermine, gravidanze gemellari e donne a rischio di preeclampsia. Interessante notare come una metanalisi³⁸ non abbia mostrato un'associazione tra livelli materni di vitamina D e parto pretermine; tale metanalisi ha preso in considerazione studi osservazionali con alta eterogeneità (tipo di dosaggio, epoche diverse alle quali è stata misurata la vitamina D ecc.) e questo potrebbe spiegare tale risultato.

Invece, uno studio americano³⁹ sulla supplementazione in una popolazione a etnia mista ha mostrato una relazione inversa tra livelli di vitamina D materna e parto pretermine; in questo studio, la vitamina D veniva misurata alla prima visita e veniva proposta una supplementazione con capsule contenenti 5.000 UI di vitamina D. A 24 e

28 settimane di gravidanza erano effettuate ulteriori misurazioni dei livelli di vitamina D. È stato evidenziato un rischio minore del 62% di parto pretermine in donne con concentrazioni di vitamina D > 40 ng/ml al momento del parto rispetto a quelle che avevano concentrazioni < 20 ng/ml. Inoltre, nelle donne che avevano alla prima visita livelli sotto i 40 ng/ml, il raggiungimento di concentrazioni superiori a 40 ng/ml alla visita di follow-up riduceva il rischio di parto pretermine del 60%. In maniera interessante, in questo studio, la relazione inversa tra livelli di vitamina D e rischio di parto pretermine è stata trovata in tutti i gruppi etnici, suggerendo la possibilità che adeguati livelli di vitamina D potrebbero essere utili in tutte le donne, a prescindere dalla differente etnia.

Questo risultato è stato confermato anche da un altro studio effettuato negli Stati Uniti¹².

VITAMINA D E VAGINOSI BATTERICA

La vaginosi batterica resta un problema in gravidanza e vari studi ne hanno valutato il rapporto con la vitamina D, visto che tale vitamina è in grado di indurre la produzione di proteine antibatteriche e aumentare l'attività battericida a livello di vari tessuti⁴⁰. Uno studio in USA ha analizzato 469 donne gravide per metà caucasiche e per metà di etnia nera⁴¹. La vitamina D è stata misurata prima della 16^a settimana di gravidanza e, nello stesso tempo, è stato effettuato uno striscio vaginale. In questo studio si è trovata l'associazione tra bassi livelli di vitamina D e vaginosi batterica nelle donne di etnia nera, ma non nelle caucasiche. Una metanalisi su studi osservazionali ha riportato una relazione inversa tra vitamina D materna e rischio di vaginosi batterica³⁸.

Due studi randomizzati non hanno riportato un effetto positivo della supplementazione con vitamina D sulla presenza o sulla ricorrenza di vaginosi batterica in gravidanza^{5,14}.

VITAMINA D E TAGLIO CESAREO

Per ciò che riguarda il rapporto tra vitamina D e taglio cesareo in donne con basso livello di vitamina D, è stato ipotizzato che la forza dei muscoli pelvici sia ridotta con aumento dei tempi di travaglio⁴².

Uno studio condotto in USA ha mostrato come in donne di etnia mista vi fosse un rischio significativamente maggiore di taglio cesareo per concentrazioni di vitamina D

sotto 15 ng/ml, dopo aver tenuto presenti razza, età e livello educativo⁴³. Anche in un altro studio americano veniva posta la relazione tra bassi livelli di vitamina D in una coorte di 1.153 donne di basso livello socio-economico, mostrando come vi fosse un aumentato rischio di taglio cesareo nelle donne che avevano una vitamina D < 12 ng/ml tra la 8^a e la 18^a settimana di gravidanza⁴².

Uno studio inglese ha analizzato le indicazioni per il taglio cesareo elettivo e quello di urgenza⁴⁴. Aggiustando i risultati per vari cofattori, come BMI, etnia ed età, non si sono trovate differenze nelle concentrazioni di vitamina D misurate tra la 11^a e la 13^a settimana di gravidanza in donne che hanno partorito per via vaginale, con taglio cesareo elettivo o di emergenza.

CONCLUSIONI

Bassi livelli di vitamina D sono frequenti nella popolazione generale e sono frequenti in gravidanza e allattamento.

Lo status della vitamina D della madre lungo il corso della gravidanza appare in grado di influenzare i processi di accrescimento scheletrico del feto e del neonato, anche nelle epoche successive dello sviluppo, fino al momento del raggiungimento del picco di massa ossea (tali dati rappresentano un'ulteriore, importante, motivazione a una strategia di profilassi con vitamina D in gravidanza).

Basse concentrazioni di vitamina D sono state associate con un ampio spettro di condizioni sfavorevoli, sia sul versante materno sia sul versante fetale e infantile, sulla base di risultati di studi osservazionali di tipo epidemiologico e sulla base di metanalisi.

Nelle donne a rischio di deficit di vitamina D che sono in gravidanza, o che allattano, le dosi per la supplementazione debbono essere di almeno 600 IU/die di vitamina D, anche se possono essere necessarie 1.500-2.000 IU/die di vitamina D per mantenere un livello sierico di 25(OH) D sopra i 30 ng/ml. I dati riportano fino a 4.000 IU al giorno di supplementazione con vitamina D in gravidanza.

Attualmente, in base agli studi disponibili, appare adeguato iniziare la profilassi con vitamina D dall'inizio della gravidanza, per poi proseguire per tutta la durata della gravidanza e dell'allattamento.

Bibliografia

- 1 Heaney RP. Is vitamin D inadequacy in early life an instance of the "Barker Hypothesis"? *Nutr Today* 2016;51:14-7.
- 2 Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984;74:1966-71.
- 3 Steichen JJ, Tsang RC, Gratton TL, et al. Vitamin D homeostasis in the perinatal period: 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal, cord, and neonatal blood. *N Engl J Med* 1980;302:315-9.
- 4 Heaney RP, Armas LA, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1738-42.
- 5 Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26:2341-57.
- 6 Carneiro RM, Prebhalla L, Tedesco MB, et al. Lactation and bone turnover: a conundrum of marked bone loss in the setting of coupled bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1767-76.
- 7 Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology* 2014;25:207-14.
- 8 Liu NQ, Ouyang Y, Bulut Y, et al. Dietary vitamin D restriction in pregnant female mice is associated with maternal hypertension and altered placental and fetal development. *Endocrinology* 2013;154:2270-80.
- 9 Lello S, Capozzi A, Scambia G. La Vitamina D nelle varie fasi della vita femminile. *Giorn It Ost Gin* 2017;38:1-6.
- 10 Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidua function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:263-71.
- 11 Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:362-70.
- 12 Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155:245-51.
- 13 Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int* 2013;92:128-39.
- 14 Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:313-20.
- 15 Sablok A, Batra A, Thariani K, et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:536-41.
- 16 Mojibian M, Soheilykhah S, Fallah Zadeh MA, et al. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2015;13:687-96.
- 17 Zhang Q, Cheng Y, He M, et al. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Exp Ther Med* 2016;12:1889-95.
- 18 van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients* 2018;10:640. doi:10.3390/nu10050640.
- 19 World Health Organisation. Vitamin D supplementation during pregnancy: guidance summary. In: *e-Library of evidence for nutrition actions (eLENA)*. WHO: Geneva, Switzerland 2017.
- 20 Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105-9.
- 21 Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517-22.
- 22 De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Version 2). *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
- 23 Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest* 2016;126:4702-15.
- 24 O'Callaghan K, Kiely M. Systematic review of vitamin D and hypertensive disorders of pregnancy. *Nutrients* 2018;10:294.
- 25 Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. Philadelphia: Mosby 2005.
- 26 Karim S, Nusrat U, Aziz S. Vitamin D deficiency in pregnant women and their newborns as seen at a tertiary-care center in Karachi, Pakistan. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:59-62.
- 27 Ford J. Preconception factors and SGA babies; papilloma virus, omega 3 and fat soluble vitamin deficiencies. *Early Human Development* 2011;87:785-9.
- 28 Chen Y-H, Fu L, Hao J-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;100:1912-9.
- 29 Wang H, Xiao Y, Zhang L, et al. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:146-50.
- 30 Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *Br J Nutr* 2010;104:108-17.
- 31 Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:372-7.
- 32 Bodnar LM, Rouse DJ, Momirova V, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD); Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Maternal 25-Hydroxyvitamin D and preterm birth in twin gestations. *Obstet Gynecol* 2013;122:91-8.
- 33 Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol* 2014;179:168-76.
- 34 Thorp JM, Camargo CA, McGee PL, et al. Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high-risk women. *BJOG* 2012;119:1617-23.
- 35 Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014;99:287-95.

- ³⁶ Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, et al. *Spanish vitamin D and women's health research group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome.* *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:6-9.
- ³⁷ Baker AM, Haeri S, Camargo CA, et al. *A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth.* *Am J Perinatol* 2011;28: 667-72.
- ³⁸ Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, et al. *Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review.* *Health Technol Assess* 2014;18:1-190.
- ³⁹ McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, et al. *Maternal 25(OH)D concentrations \geq 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center.* *PLoS ONE* 2017;12:e0180483.
- ⁴⁰ Hewison M. *Antibacterial effects of vitamin D.* *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:337-45.
- ⁴¹ Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. *Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy.* *J Nutr* 2009;139:1157-61.
- ⁴² Scholl TO, Chen X, Stein P. *Maternal vitamin D status and delivery by cesarean.* *Nutrients* 2012;4:319-30.
- ⁴³ Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. *Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section.* *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:940-5.
- ⁴⁴ Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, et al. *First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery.* *Br J Nutr* 2012;108:1972-5.