

Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara
OSTETRICA e GINECOLOGIA
2022



8,9 aprile 2022
Hotel Astra
V.le Cavour, Ferrara
10 Crediti E.C.M. per
Medici Ginecologi e Ostetriche

Vitamina D: quanto è davvero importante l'assunzione in gravidanza?

Dott.ssa Germana Gotti
Salute donna
Area materno-infantile
distretto Ovest
ASL Ferrara



Vitamina o ormone?
...nel caos si è creato
l'universo....

concert with the other known prime regulators of calcium homeostasis, parathyroid hormone and calcitonin, and (v) is effective in alleviating some of the pathological conditions of vitamin D-resistant rickets, osteomalacia, sarcoidosis, and uremia, all diseases which have been postulated to be due to abnormalities in CC metabolism.

It is possible that 1,25-dihydroxycholecalciferol should be reclassified as a steroid hormone. Certainly its secretion by the kidney followed by its selective accumulation in the target intestinal mucosa where it exerts its characteristic physiological effect on calcium metabolism satisfies the minimal definitions of a hormone. Norman has previously commented on the analogies in the mode of action of CC to that of several other steroid hormones, particularly aldosterone, testosterone, and estrogen (16).

ANTHONY W. NORMAN
JAMES F. MYRTLE, RONALD J. MIDGETT
HENRY G. NOWICKI
Department of Biochemistry, University
of California, Riverside 92502

VINCENT WILLIAMS, G. POPJÁK
Department of Biological Chemistry,
School of Medicine, University
of California, Los Angeles 90024

1,25-Dihydroxycholecalciferol: Identification of the Proposed Active Form of Vitamin D₃ in the Intestine



(Norman et al., 1971)

NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA E DURANTE L'ALLATTAMENTO

REALIZZATO DALLA FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI



Vitamina D - La supplementazione con vitamina D in Italia non sembra essere necessaria in tutte le donne e può essere consigliata, dopo una valutazione caso per caso, solo nelle donne a rischio di ipovitaminosi per questioni ambientali o carenze alimentari (I B).

Chi sono le donne a rischio?

Vitamina D

La necessità di supplementazione con vitamina D, va valutata caso per caso, anche in considerazione del periodo dell'anno e del paese (o regione) in cui vivono, o del paese di origine o di eventuali carenze alimentari.

Sei a particolare rischio di carenza di vit D se:

- Sei di origine sud-asiatica, africana, caraibica o del Medio Oriente
- Il tuo IMC è ≥ 30
- Non ti esponi mai o raramente alla luce solare.
- Segui una dieta povera di vitamina D (senza uova, formaggi, cereali, carne)

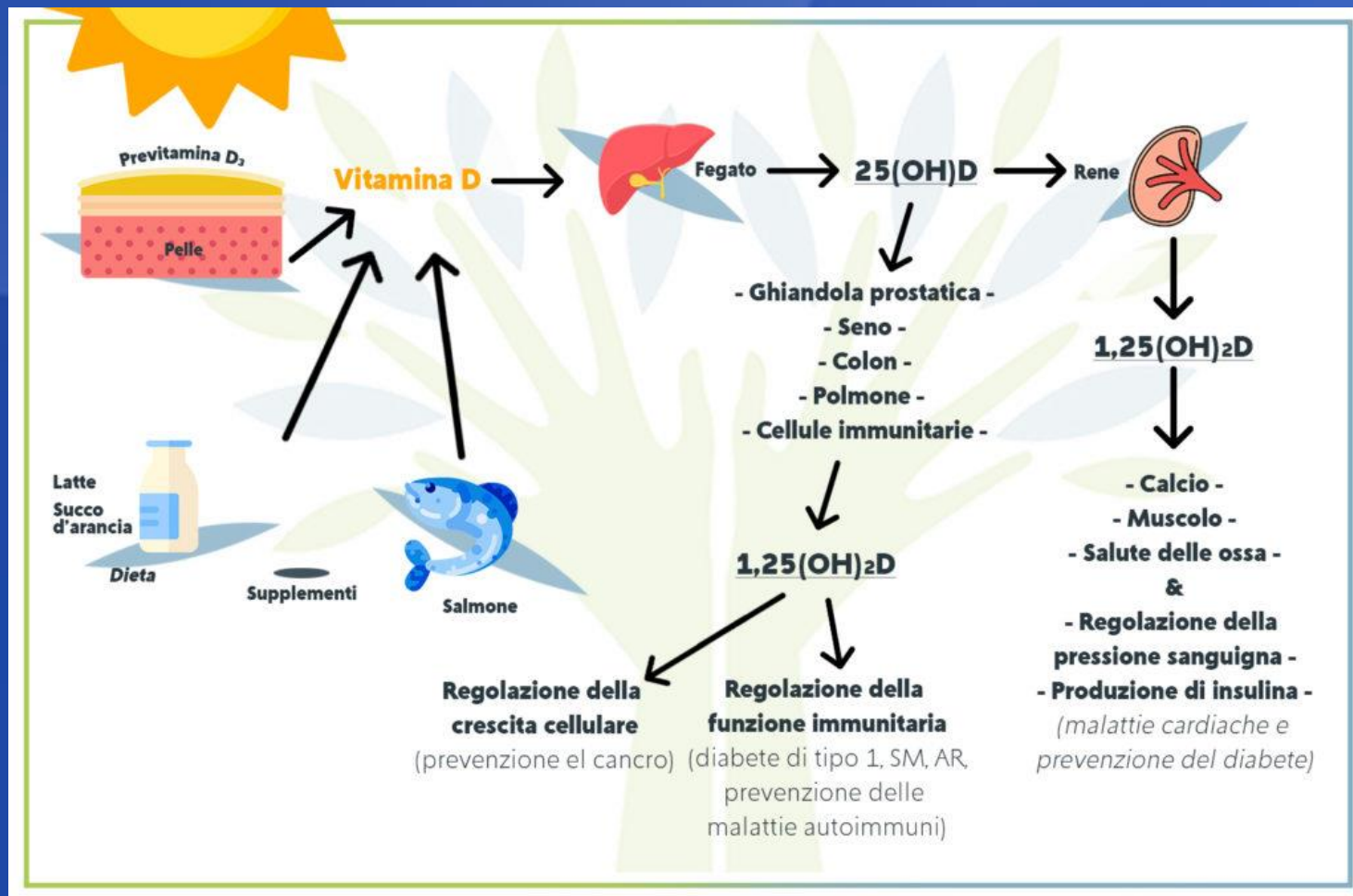
In queste situazioni è necessaria una supplementazione di vitamina D.

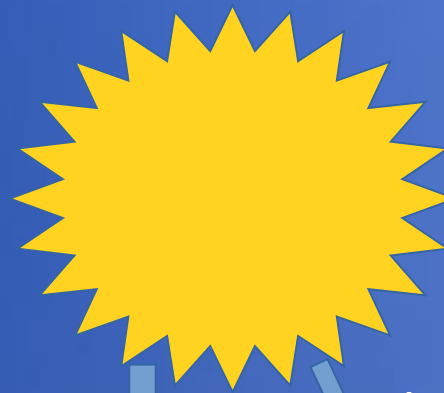
Vitamina D

La vitamina D è prodotta nell'organismo in seguito all'esposizione al sole ed è influenzata da diversi fattori:

in parte legati alle caratteristiche dell'individuo, come il sesso e il fenotipo,

in parte di tipo ambientale, come l'attività fisica, il peso, il tempo di esposizione alla luce solare, la latitudine, la stagione, l'inquinamento, l'uso di filtri solari

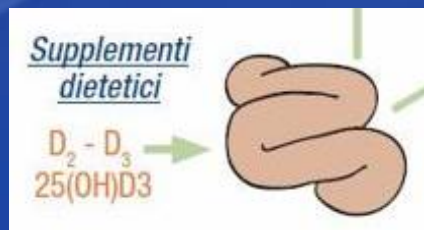
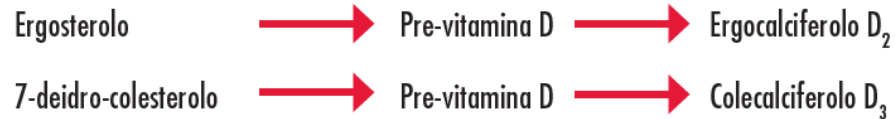




Isomerizzazione termica

A.

PRINCIPALE VIA SINTETICA VITAMINA D
IN NATURA



Gli alimenti fonti principali di vitamina D sono rappresentati da latte e derivati, uova e pesci (soprattutto i pesci grassi come l'aringa e il salmone).



Prima
idrossilazione

1,25 (OH) D_3
CALCITRIOLO



seconda
idrossilazione



Alimenti a maggior contenuto di vitamina D



Contenuto di
vitamina D ($\mu\text{g}/100\text{g}$)

Aringa	19,0
Tonno	16,3
Pesce spada	11,0
Salmone	8,0
Acciughe sott'olio	5,0
Tonno sott'olio sgocciolato	4,9
Funghi porcini	3,1



Patologie che inducono **malassorbimento intestinale**, come la celiachia, il morbo di Crohn, la fibrosi cistica, la rettocolite ulcerosa, l'insufficienza renale ed alcuni farmaci, possono contribuire allo sviluppo di una carenza di vitamina D.

Nei **soggetti obesi** si sviluppa più facilmente una carenza di vitamina D rispetto ai soggetti normopeso, in quanto la vitamina D si deposita nel tessuto adiposo e quindi i livelli circolanti si ritrovano in quantità ridotta.



raccomandazione

Il NICE consiglia una supplementazione di **10 µg/die** di vitamina D durante la gravidanza e l'allattamento in tutte le donne.

Tuttavia la supplementazione di vitamina D in Italia non sembra essere necessaria in tutte le donne e può essere consigliata, dopo una valutazione caso per caso, solo in quelle a rischio di ipovitaminosi per questioni ambientali o con carenze alimentari

Raccomandazione

- I LARN consigliano un introito giornaliero di 1.000 mg di calcio e di 15mg di vitamina D come nelle donne non gravide⁸ (I A).

Vitamine

	In una compressa	VNR	LARN
Acido folico	400 mcg	200%	67%
Acido Pantotenico	6 mg	100%	100%
Beta-carotene	3 mg	*	*
Biotina	35 mcg	70%	100%
Niacina **	22 mg	138%	100%
Vitamina B1 (Tiamina)	1,4 mg	127%	100%
Vitamina B2 (Riboflavina)	1,7 mg	121%	100%
Vitamina B6	1,9 mg	136%	100%
Vitamina B12	2,6 mcg	104%	100%
Vitamina C	100 mg	125%	100%
Vitamina D	12,5 mcg	250%	83%
Vitamina E ***	12 mg	100%	100%

Minerali

Calcio	140 mg	18%	12%
Cromo	40 mcg	100%	133%
Ferro	27 mg	193%	100%
Iodio	175 mcg	117%	87%
Magnesio	60 mg	16%	25%
Manganese	2 mg	100%	87%
Rame	500 mcg	50%	42%
Selenio	30 mcg	55%	50%
Zinco	11 mg	110%	100%

Altri nutrienti specifici

	In una capsula molle	VNR	LARN
DHA	200 mg	*	*
Vitamina E ***	12 mg	100%	100%

INFORMAZIONI NUTRIZIONALI

Componenti	Apporti medi per dose giornaliera (1 bustina)	% VNR
Vitamina PP	16 mg	100
Acido pantotenico	6 mg	100
Vitamina B2	1,4 mg	100
Vitamina B6	1,4 mg	100
Vitamina B1	1,1 mg	100
Folato	400 µg	200
Vitamina H	50 µg	100
Vitamina D	15 µg	300
Vitamina B12	2,5 µg	100
Calcio	250 mg	31
Magnesio	240 mg	64
Ferro	30 mg	214
Zinco	10 mg	100
Manganese	10 mg	500
Iodio	220 µg	147
Selenio	55 µg	100

VNR: Valori Nutritivi di Riferimento
ai sensi del Regolamento (EU)1169/2011.

	Per una capsula softgel
Vitamina A	300 mcg
Vitamina D	10 mcg
Vitamina E	5 mg
Vitamina C	110 mg
Tiamina	1,2 mg
Riboflavina	1,5 mg
Niacina	15 mg
Vitamina B6	1,9 mg
Acido Folico	400 mcg
Vitamina B12	3,5 mcg
Biotina	60 mcg
Acido pantotenico	6 mg
Ferro	15 mg
Zinco	5 mg
Iodio	150 mcg
DHA	200 mg

Guideline:

Vitamin D supplementation in pregnant women



Who 2012

Vitamin D Supplementation in Pregnancy

Document Information

Document Type:	Guideline						
Valid From:	28/04/2016						
Date of Review:	28/04/2019						
Appraisal Score:	Domain	1	2	3	4	5	Overall
	Score (%)	92	86	88	92	92	89%
Ratification Date & Body:	28/04/2016, Women's Clinical Governance Committee						

Key Recommendations

- Vitamin D supplementation should be discussed with all pregnant and breastfeeding women
- All pregnant/breastfeeding women should receive **at least 400 units/day** cholecalciferol from OTC preparations or "Healthy Start" if eligible.
- Women should be assessed for their risk of vitamin D deficiency at their booking appointment.
- 'At risk' groups for vitamin D deficiency or insufficiency should be started on **1000 units cholecalciferol daily** (Figure 1)
- Women at moderate or high risk of vitamin D deficiency should be tested with their booking blood tests.
- All pregnant women with Vitamin D deficiency should have their Vitamin D replaced according to the level of insufficiency to ensure it is adequately replaced by the third trimester.
- All babies should have 400 units per day unless fully formula fed.

All pregnant and breastfeeding women should have at least 400 units (10mcg) cholecalciferol a day.	Antenatal vitamins should be included in the medications history of the antenatal notes.
Women who belong to the 'at risk' group should have a higher dose of Vitamin D supplementation. • Non-white skin • Obese BMI ≥ 30 kg/m² • Housebound women or who remain covered • Women with delivery date in November to March • At risk of pre-eclampsia	Recommendations for OTC cholecalciferol 1,000 units daily and be documented in the antenatal notes.
Women with high risk conditions should have their Vitamin D levels quantified and adequately replaced. • Possible osteomalacia (bone pain, insufficiency or fragility fractures or proximal muscle weakness) • Known previous Vitamin D deficiency • Multiple sclerosis • Malabsorption due to inflammatory bowel disease, gluten enteropathy, gastric surgery, biliary disease, or intestinal overgrowth. • Inflammatory rheumatic diseases. • Drugs that impair Vitamin D e.g. steroids, antacids, antiepileptics, tacrolimus, rifampicin, anti-retrovirals, cholestyramine, diuretics	Vitamin D levels should be documented and replacement commenced according to the guideline. (see flowchart) Levels should be rechecked if indicated.

La carenza di vitamina D dipende dalla latitudine, e quindi dall'esposizione solare, dall'alimentazione o dalla condizione socio-economica della donna.

Dipende anche da un aumento del fabbisogno di vitamina D a cui la donna va incontro durante la gravidanza e l'allattamento.

Durante la gravidanza il metabolismo della vitamina D si modifica per far fronte all'aumentato fabbisogno di calcio necessario per la mineralizzazione dello scheletro fetale. Il feto dipende quasi completamente dalla madre per quanto riguarda i livelli di vitamina D. Per garantire al feto un apporto di calcio sufficiente per la crescita e il suo sviluppo, senza penalizzare la mamma (sottraendo calcio dal suo scheletro), è importante pertanto mantenere adeguati i livelli materni di vitamina D (livelli di 25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml).

Livelli sierici di 25-OH-Calciferolo

- ↳ Deficit severo <10 ng/ml
- ↳ Deficit 10-20 ng/ml
- ↳ Insufficienza 21-29 ng/ml
- ↳ **Valori normali 30-150 ng/ml**
- ↳ Tossicità >150 ng/ml

(Ross et al, J Clin Endocrinol Metab 2011)



In realtà anche sui livelli di normalità le società scientifiche non sono concordi

Secondo le indicazioni di AIFA, le donne in gravidanza fisiologica dovrebbero assumere almeno

600 UI/die di vitamina D (15 mcg/die)



**QUANDO È INDICATA L'INTEGRAZIONE FARMACOLOGICA
DELLA VITAMINA D INDIPENDENTEMENTE DAL DOSAGGIO?**

- Anziani ospiti di residenze sanitario-assistenziali
- Donne in gravidanza o in allattamento
- Persone con osteoporosi o osteopatie per cui non è indicata una terapia remineralizzante

In Italia

NOTA 96 RIMBORSABILITÀ DEL COLECALCIFEROLO A CARICO NUOVI CRITERI

SCENARI

- PERSONE ISTITUZIONALIZZATE
- DONNE IN GRAVIDANZA
- DONNE IN ALLATTAMENTO
- PERSONE AFFETTE DA OSTEOPOROSI DA QUALSIASI CAUSA O OSTEOPATIE ACCERTATE NON CANDIDATE A TERAPIA REMINERALIZZANTE (VEDI NOTA 79)

COLECALCIFEROLO è rimborsato dal SSN

INDIPENDENTEMENTE
dalla determinazione della 25(OH)D

NOTA 96 DEL SSN NELLA POPOLAZIONE ADULTA (>18 ANNI)² REGOLATORI

CLINICI

- PERSONE CON SINTOMO PERSISTENTE ATTRIBUIBILE ALLA CARENZA DI VITAMINA D
Sintomi di osteomalacia come dolenzia in sedi ossee o dolore lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante. Dolori diffusi di lunga durata. Propensione alle cadute immotivate
- PERSONE CON PREVISTA TERAPIA DI LUNGA DURATA CON FARMACI INTERFERENTI COL METABOLISMO DELLA VITAMINA D
(es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat ecc.)
- PERSONE CON PATOLOGIA OSSEA ACCERTATA CANDIDATE A TERAPIA REMINERALIZZANTE E CHE POSSONO BENEFICIARE DEL TRATTAMENTO CON VITAMINA D
- PERSONE CON MALASSORBIMENTO
(es. fibrosi cistica, celiachia, morbo di Crohn, chirurgia bariatrica ecc.)
- PERSONE CON PTH ELEVATO E CALCEMIA NORMALE O BASSA

COLECALCIFEROLO è rimborsato dal SSN

PREVIA
determinazione della 25(OH)D

STATO VITAMINICO D		
0-12 ng/ml	13-20 ng/ml	>20 ng/ml
COLECALCIFEROLO	COLECALCIFEROLO	COLECALCIFEROLO
Dose cumulativa di 300.000 UI suddivisibile in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza) in un periodo massimo di 12 settimane	Dose giornaliera di 750-1000 UI o in alternativa dosi corrispondenti settimanali o mensili	Rimborsato solo per le patologie ossee riconosciute

Verifica dei livelli della 25(OH)D a tre mesi nel caso non vi sia risoluzione del quadro clinico di partenza

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale di 3 mesi, prevede:

- l'interruzione del trattamento a correzione avvenuta dei sintomi da carenza salvo ricomparsa degli stessi;
- la prosecuzione per tutta la durata delle terapie remineralizzanti;
- la prosecuzione per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vitamina D (antiepilettici ecc.);
- la prosecuzione in caso di osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget.

Nota 96

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci con indicazione "**prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D**" nell'adulto (> 18 anni) è limitata alle seguenti condizioni:

Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici:

indipendentemente dalla determinazione della 25(OH) D

- persone istituzionalizzate
- donne in gravidanza o in allattamento
- persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79)

previa determinazione della 25(OH) D (vedi algoritmo allegato)

- persone con livelli sierici di 25OHD < 20 ng/mL e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate)
- persone con diagnosi di iperparatiroidismo secondario a

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

- colecalciferolo
- colecalciferolo/Sali di calcio
- calcifediolo

cor
ter,

* L₁
cor

9. Perché è importante attenersi alla corretta posologia? Quali effetti sfavorevoli sulla salute può provocare un eccesso di vitamina D? Perché è sempre importante rivolgersi al medico prima di assumere farmaci a base di vitamina D?

La vitamina D è liposolubile e pertanto tende ad accumularsi nell'organismo umano. L'assunzione per lunghi periodi ad alte dosi, può **provocare effetti gravi per la salute**, ad esempio ipercalcemia e nefrolitiasi (calcoli renali), nonché aumentare il rischio di fratture nei mesi successivi alla somministrazione di boli di

vitamina D (Sanders KM et al. 2010) e il rischio di alcune neoplasie nelle popolazioni con livelli di 25(OH)D > 40-50 ng/mL (IOM 2011). Per tali motivi è sempre importante rivolgersi al medico prima di assumere farmaci a base di vitamina D e attenersi alla corretta posologia prescritta. Inoltre, è necessario ricordare che il **sovradosaggio di vitamina D durante i primi 6 mesi di gravidanza può avere effetti tossici** nel feto e pertanto anche in questo caso l'assunzione in gravidanza di tali medicinali non può prescindere dalla prescrizione medica.

L'uso dei Farmaci in gravidanza Rapporto Nazionale



Figura 2.1.2. Prevalenza d'uso (%) di vitamina D e acido folico nei periodi prima, durante e dopo la gravidanza

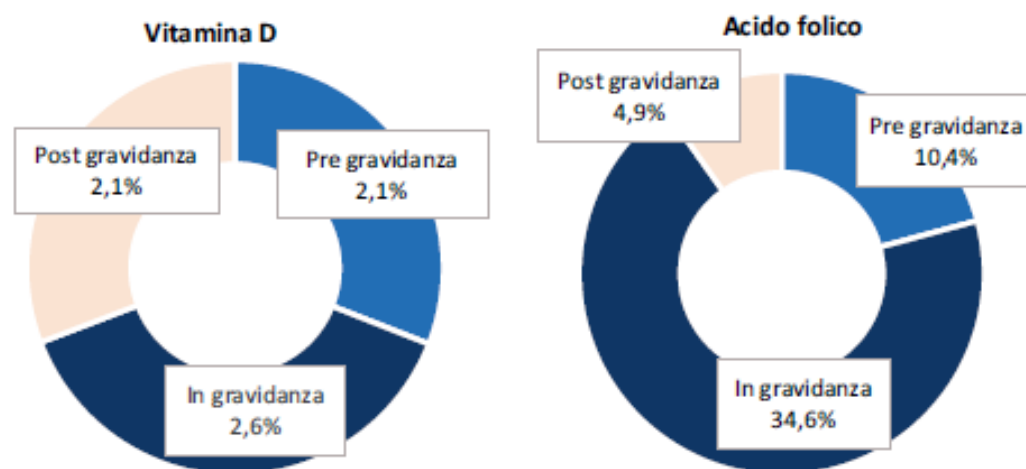


Figura 2.1.3. Prevalenza d'uso (%) di preparazioni antianemiche e vitamine e minerali nei trimestri prima, durante e dopo la gravidanza

■ Preparazioni antianemiche ■ Vitamine e minerali

Take-home points

Evidently Cochrane

Sharing health evidence you can trust



Carter E. "Vitamin D supplements in pregnancy: what's the latest evidence?" Evidently Cochrane blog, 23 August 2019, updated 06 January 2022
<https://evidentlycochrane.net/vitamin-d-supplements-in-pregnancy-whats-the-latest-evidence>

"Vitamin D supplements in pregnancy: what's the latest evidence?"

Take-home points

- Pregnant women may require higher doses of some vitamins, including vitamin D, from conception or early pregnancy. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recommends supplementing all pregnant women with vitamin D and high-risk women with high-dose vitamin D
- Evidence shows that vitamin D supplementation probably reduces common risks associated with pregnancy including pre-eclampsia and gestational diabetes, and may reduce the risk of having a low-birthweight baby or bleeding after birth
- Taking vitamin D alongside calcium supplementation probably reduces the risk of pre-eclampsia, but may increase the risk of pre-term delivery. If you are pregnant, you may wish to discuss this with your midwife or obstetrician

Supplementare tutte le gravidanze e con alte dosi le donne ad alto rischio



Deficit di vit. D sembra implicato in numerose patologie ostetriche

Ma è così importante la vitamina D in gravidanza?

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

- parto pretermine
- Small for Gestational Age (SGA)
- vaginosi batterica;
- diabete gestazionale;
- preeclampsia

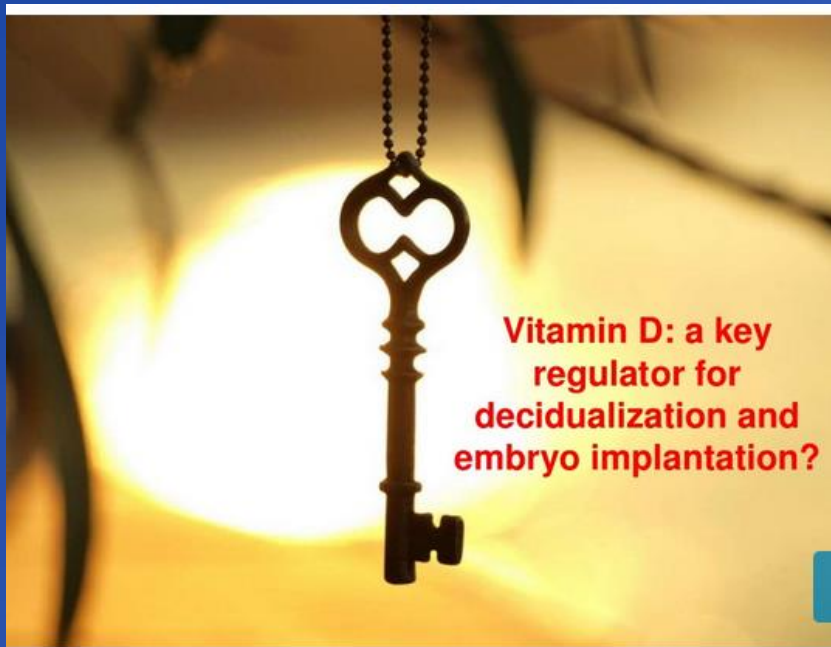


Nella prima fase della gestazione la vitamina D è coinvolta nella modulazione del sistema immunitario, mediante la regolazione del rilascio di diverse citochine, contribuendo a favorire l'impianto embrionale, oltre che alla regolazione della secrezione di diversi ormoni.

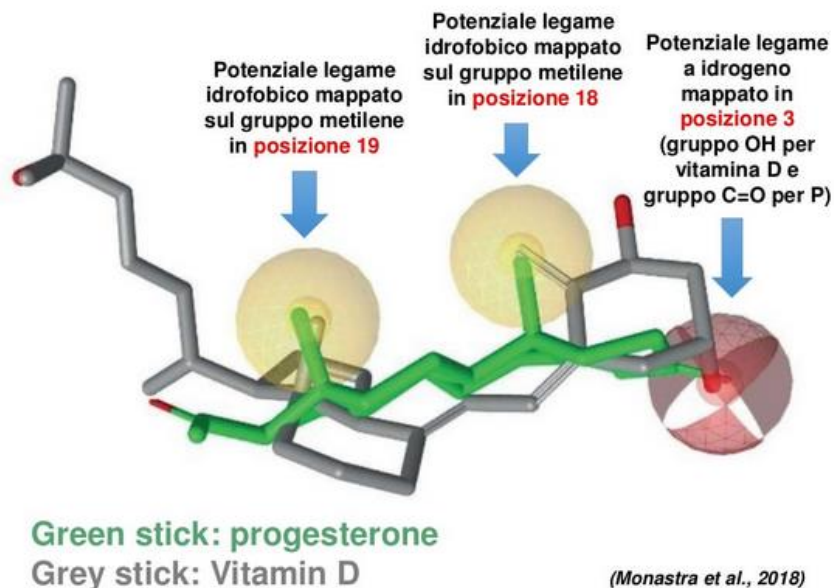
Secondo una recente revisione sistematica della letteratura, la supplementazione materna durante la gravidanza, riduce il rischio di pre-eclampsia, oltre che di parto pretermine e di basso peso alla nascita.

MECCANISMI PATOGENETICI	EFFETTI DELLA VITAMINA D
Placentazione legata a citochine e interleuchine pro-infiammatorie	Riduzione della risposta infiammatoria
	Regolazione dei geni associati all'invasione placentare e dell'impianto
Funzione dell'endotelio vascolare	Regolazione della struttura vascolare, dell'elasticità e dello spessore medio-intimale
	Riduzione della pressione arteriosa (regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone)

**COINVOLTA NELLA REGOLAZIONE DELLA
PATOGENESI DELLA PRE-ECLAMPSIA**



Durante il ciclo ovarico, la vitamina D, di concerto con gli estrogeni ed il progesterone, controlla il processo di decidualizzazione che rende l'endometrio recettivo per l'embrione, grazie all'ispessimento di quest'ultimo da parte degli estrogeni e ad un incremento dell'irrorazione sanguigna, regolato dal progesterone e dalla vitamina D.



Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity

G. MONASTRA¹, S. DE GRAZIA², L. DE LUCA³, S. VITTORIO³, V. UNFER⁴

¹Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

²Department of Research and Development, Lo.Li. Pharma, Rome, Italy

³Department of Chemical, Biological, Pharmaceutical and Environmental Sciences, Polo Universitario SS. Annunziata, University of Messina, Messina, Italy

⁴Faculty of Medicine and Psychology, Department of Developmental and Social Psychology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

La vitamina D si comporta come un **ormone ad azione simil-progestinica**, poiché, come il progesterone, aumenta progressivamente durante la gravidanza e viene attivata oltre che a livello renale anche dalla placenta.

La placenta è riconosciuta essere il maggior sito extra-renale di conversione dal precursore al metabolita attivo.

DISTRIBUZIONE TISSUTALE DEI VDR

SITI DEI RICETTORI DELLA VITAMINA "D"

SISTEMA	TESSUTO
Epatociti Gastrointestinali	Esofago, stomaco, intestino, colon
Cellule Cardiovascolari	Cardiomiociti, cellule muscolari lisce vascolari, endotelio
Renale	Tubuli prossimali e distali, duto collettore
Endocrino	Paratiroide, cellule pancreatiche, tiroidee
Riproduttivo	Testicolo ovaio, placenta, utero, endometrio
Immunologico	Timo, midollo osseo, cellule B e T
Respiratorio	Cellule alveolari del polmone
Scheletrico	Osteoblasti, osteociti, condrociti
Muscoli/Tessuto Connettivo	Muscoli striati, fibroblasti, stroma
Cute	Epidermide, mammella, follicoli piliferi
Sistema nervoso centrale	Neuroni, glia, astrociti

LIVELLI DI VITAMINA D IN GRAVIDANZA

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 gravidanza



NIH Public Access

Author Manuscript

J Bone Miner Res. Author manuscript; available in PMC 2012 October 1.

Published in final edited form as:

J Bone Miner Res. 2011 October ; 26(10): 2341–2357. doi:10.1002/jbmr.463.

Vitamin D Supplementation during Pregnancy: Double Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness

Bruce W. Hollis, Ph.D.¹, Donna Johnson, M.D.³, Thomas C. Hulsey, Sc.D.², Myla Ebeling, RA², and Carol L. Wagner, M.D.¹

¹ Division of Neonatology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425

² Division of Epidemiology, Dept. of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425

³ Division of Maternal-Fetal Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425

L'aumento dei livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a livello materno e fetale è stato interpretato come un meccanismo per regolare i livelli 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, in quanto, a partire dalla dodicesima settimana non si ha aumento del fabbisogno materno o fetale di calcio.

Invece, l'aumento dei livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mantenuto durante la gravidanza non viene sostenuto durante l'allattamento, momento nel quale la richiesta di calcio è simile a quella presente in gravidanza .

Quindi, l'aumento della $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nella madre e nel feto è dipendente dalla disponibilità del substrato, cioè della $25(\text{OH})\text{D}$, ma largamente indipendente dalla omeostasi del calcio.

Il fatto che il metabolismo del calcio sia disaccoppiato 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 D .

Inoltre, studi su animali hanno mostrato come il deficit di vitamina D sia potenzialmente correlato a **disfunzione placentare** (uno dei meccanismi patogenetici della preeclampsia)

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;

la 1,25(OH)₂D non attraversa la barriera placentare, mentre la 25(OH)D appare in grado di passare dalla madre al feto

Original Research | [Published: 24 May 2012](#)

Vitamin D and Pregnancy: Skeletal Effects, Nonskeletal Effects, and Birth Outcomes

[Bruce W. Hollis](#)  & [Carol L. Wagner](#)

[Calcified Tissue International](#) **92**, 128–139 (2013) | [Cite this article](#)

2505 Accesses | **135** Citations | **13** Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

The function and requirement of vitamin D during pregnancy for both mother and fetus have **remained a mystery**. This fact was highlighted by *The Cochrane Review* in 2000, which reported a lack of randomized controlled trials (RCTs) with respect to vitamin D requirements during pregnancy. Unfortunately, during the past decade only a single RCT has been performed with respect to vitamin D requirements during pregnancy. In this review we will discuss vitamin D metabolism during pregnancy as well as the consequences of vitamin D deficiency on skeletal, nonskeletal, and birth outcomes using birth observational data and data from our recent RCT. New RCT data strongly support previous observational studies in that improving nutritional vitamin D status will improve birth outcomes. The new RCT data indicate that 4,000 IU/day vitamin D₃ during pregnancy will “normalize” vitamin D metabolism and improve birth outcomes including primary cesarean section and comorbidities of pregnancy with no risk of side effects.

Guideline:
**Vitamin D supplementation
in pregnant women**



Vitamina D: quanto è davvero importante l'assunzione in gravidanza?

Quali risposte per noi clinici?



Vitamin D, a lipid-soluble vitamin and prohormone, is known to play an important role in bone metabolism through regulation of calcium and phosphate homeostasis.

Although relatively few countries have nationally representative data available on the vitamin D status of their population, vitamin D deficiency is suspected to be a public health problem in many parts of the world

In addition, vitamin D deficiency or insufficiency is common in pregnancy in some populations

The main risk factors of vitamin D deficiency are those that inhibit the body's production of vitamin D in the skin, including dark pigmentation, too little exposure to sunlight, clothing that limits exposure of skin to sunlight, living in latitudes above 40° (both north and south), the season of the year, environmental pollution, use of sunscreen and ageing

Vitamin D status is also affected by dietary consumption of vitamin D and factors affecting its absorption or metabolism , as well as obesity.



Ruolo importante nell'omeostasi calcio-fosforo
In molti paesi il deficit è problema di salute pubblica soprattutto in gravidanza
Vanno identificati i soggetti a maggior rischio

Vitamin D status is most commonly assessed through measurement of serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D or calcidiol) levels, which reflect the vitamin D produced cutaneously and that obtained from foods or supplements .

There is still controversy regarding adequate or optimal levels of serum 25(OH)D for overall health. The United States Institute of Medicine has recently defined levels of serum 25(OH)D greater than 50 nmol/L (or 20 ng/mL) as adequate for pregnant women; however, other investigators argue that optimal levels should be set higher (>75 nmol/L or 30 ng/mL).



Il deficit di vit D sarebbe documentabile con esame ematico
Non è ancora unanime quale sia il livello ottimale in gravidanza

...ma...

Royal College Obstet Gynaecol, 2014

SCREENING OF VITAMIN D DEFICIENCY DURING PREGNANCY

- Routine screening of Vitamin D levels are not advisable.
- Even screening in all high risks (like on the basis of skin colour or coverage, obesity, risk of pre-eclampsia, or gastroenterological conditions limiting fat absorption) is not cost effective.
- Measurement of vitamin D levels is recommended only in a hypocalcaemic or symptomatic woman.



The World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO/FAO) recommended nutrient intake (RNI) for vitamin D in pregnant women is 5 µg (200 IU) per day.

Dietary sources of vitamin D include both food and dietary supplements. Vitamin D occurs naturally in oily fish such as salmon, mackerel and herring, cod liver oil, and egg yolk. Some countries also fortify food products with vitamin D, such as milk, margarine, vegetable oils and ready-to-eat breakfast cereals.

Vitamin D supplements exist in two forms, (vitamin D₂) and cholecalciferol (vitamin D₃). Supplementation with cholecalciferol appears to be more efficacious at increasing serum vitamin D concentrations than that with ergocalciferol.

Vitamin D is also included in a multiple micronutrient supplement formulation developed by WHO, the United Nations Children's Fund (UNICEF) and the United Nations University (UNU), for use in pregnant and lactating women.

Supplementation has been shown to have minimal toxicity in adults receiving doses of up to 10 000 IU per day (41–43). Vitamin D toxicity generally becomes evident at doses of 20 000 IU per day and can lead to hypercalcaemia, hypercalciuria, and elevated (200 nmol/L) levels of serum 25(OH)D. There are few safety studies in pregnant women, however, in one recent study up to 4000 IU vitamin D₃ was provided to pregnant women from the twelfth to sixteenth weeks of pregnancy until delivery with no reported cases of hypercalcaemia or hypercalciuria.

Esistono livelli minimi da assumere con la dieta
E' maggiormente efficace la supplementazione con colecalciferolo
La tossicità è minima e solo per lunghi periodi ad alte dosi

Who, 2012

Table Supplementation and treatment recommendations

Supplementation

	Daily units	Combined with
Vitamin D	400 ^a 800 ^b 1000 ^c	N/A Calcium ⁶⁷ N/A
Treatment		
Cholecalciferol	2800	20 000 iu a week
Ergocalciferol	2800 ^d	10 000 iu 2x weekly

^a Recommended for all pregnant women

^b Recommended for women with high risk of pre-eclampsia

^c Recommended for women at high risk of vitamin D deficiency

^d To be taken through and after the high-dose supplementation



DONNE in GRAVIDANZA



PREVENZIONE/ MANTENIMENTO

1 cps a
giorni alterni
(ultimo trimestre)

IN CASO DI FATTORI DI RISCHIO DI CARENZA

1 cps/die
(ultimo trimestre)

1.000 U.I.

2.000 U.I.

DONNE in GRAVIDANZA



PREVENZIONE/ MANTENIMENTO

4 gtt/die (ultimo trimestre)

In caso di fattori di
rischio di carenza: 8 gtt/die

10.000 U.I./ml

Vitamina D e salute in gravidanza



Vitamina D ed esiti della gravidanza

livelli adeguati di vitamina D nelle donne in gravidanza hanno dimostrato di migliorare gli esiti della gravidanza e sono collegati alla riduzione dei rischi di alcune complicanze come: depressione, autismo, pertosse neonatale etc...

Raccomandazioni sulla quantità di vitamina D

- livelli ottimali di vitamina D: 40-60 ng / ml o 100-125 ng / ml
- l'esposizione al sole: uscire al sole a mezzogiorno almeno per mezz'ora stando attenti a non scottarsi
- integrazione: 4.000 UI
- limite massimo da non superare: 10.000 UI

PREECLAMPSIA

la preeclampsia aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ed è la causa del 15% delle nascite pretermine.

Gli studi hanno dimostrato che il rischio aumenta del 12% nei casi di grave carenza di vitamina D.

La vitamina D aiuta a regolare la pressione sanguigna nelle donne con preeclampsia.

NASCITE PREMATURE

gli studi hanno dimostrato che oltre il 90% dei neonati pretermine sono carenti di vitamina D

I livelli di vitamina D maggiori di 40 ng / ml riducono il rischio di parto pretermine di quasi il 60% e le infezioni batteriche dell'utero, la 1° causa di mortalità infantile.

SINDROME OVAIO POLICISTICO

è il disturbo endocrino più diffuso che colpisce le donne in età riproduttiva

Aumenta il rischio di diabete di tipo II mentre la vitamina D aiuta a migliorare la sensibilità all'insulina.

La vitamina D può anche aiutare ad addensare il rivestimento endometriale, aumentando le possibilità di fecondazione.



Prima dell'assunzione chiedi consiglio al tuo medico curante o ginecologo.

Nell'ultimo trimestre!

Dosaggi!!!!

In conclusione

Bassi livelli di vitamina D sono associati a numerosi effetti sulla salute materna e fetale

È importante identificare le categorie a rischio per garantire una corretta supplementazione

La supplementazione di vitamina D durante la gravidanza, e la quantità di supplementazione, è un argomento alquanto controverso.

Per la supplementazione si indicano 600 UI di vitamina D (15 mcg) per tutte le donne in età riproduttiva, comprese le donne in gravidanza, sulla base di informazioni preliminari.

Tuttavia, i benefici della supplementazione sono ancora in studio

Grazie per l'attenzione