



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea Magistrale in

Scienze della Nutrizione e dell'Alimentazione

**DIETA MEDITERRANEA IN GRAVIDANZA:
UN FOCUS SULLA VITAMINA D E CORRELAZIONE CON GLI
OUTCOME MATERNO-FETALI**

**MEDITERRANEAN DIET DURING PREGNANCY: A FOCUS ON
VITAMIN D AND ITS ASSOCIATION WITH MATERNAL AND
FETAL OUTCOMES**

**Tesi di Laurea Magistrale di:
AURORA LAVINIA
TALONE**

**Relatrice: Chiar.ma
Prof.ssa ARIANNA VIGNINI**

**Correlatori:
Prof. Stefano Raffaele Giannubilo
Chiar.ma Dott.ssa Tiziana Di Crescenzo**

Sessione estiva Luglio 2026

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 La Dieta Mediterranea: origine, definizione e validazione scientifica	4
1.1.1 La Dieta Mediterranea – origine storica	4
1.1.2 La Dieta Mediterranea – definizione e validazione scientifica	8
1.2 Nutrizione in gravidanza: fisiologia e implicazioni cliniche	10
1.2.1 Adattamenti fisiologici, ormonali e metabolici in gravidanza	10
1.2.2 Nutrizione materna	20
1.3 Vitamina D: fisiologia, metabolismo e ruolo in gravidanza	24
1.3.1 Fonti, forme e metabolismo della Vitamina D	24
1.3.3 Ruolo biologico della Vitamina D nel metabolismo del calcio e del fosforo	32
1.4 Ipovitaminosi D in gravidanza: implicazioni cliniche materne e fetali	37
1.4.1 Ipovitaminosi in gravidanza	37
1.4.2 Ipovitaminosi e preeclampsia	39
1.4.3 Ipovitaminosi e diabete gestazionale	40
1.5 Ipovitaminosi neonatale	42
1.5.1 Effetti dell'ipovitaminosi sul neonato	44
2. SCOPO DELLA TESI	46
3. MATERIALI E METODI	49
3.1 Popolazione di studio	50
3.2 Disegno dello studio	51
3.3 Dosaggio 25(OH)D	52
3.4 Analisi Statistica	53
4. RISULTATI	54
Analisi descrittiva del campione	55
Stato vitaminico materno	56
Stato vitaminico neonatale	57
5. DISCUSSIONE	65
6. CONCLUSIONI	74
RINGRAZIAMENTI	78

1. INTRODUZIONE

1.1 La Dieta Mediterranea: origine, definizione e validazione scientifica

1.1.1 La Dieta Mediterranea – origine storica

La nutrizione rappresenta un determinante fondamentale della salute in tutte le fasi della vita e assume un ruolo particolarmente rilevante durante la gravidanza, periodo in cui può influenzare il benessere materno, lo sviluppo fetale e gli esiti perinatali. Negli ultimi decenni, numerosi studi (Moreira A, 2026) hanno evidenziato che modelli alimentari ricchi di nutrienti di origine vegetale e poveri di grassi saturi contribuiscono a ridurre il rischio di malattie croniche, in particolare cardiovascolari.

A introdurre e teorizzare il primo modello tradizionale della Dieta Mediterranea fu il biologo, fisiologo ed epidemiologo statunitense Ancel Keys che a partire dal 1958 coordinò uno studio di coorte osservazionale, il ‘Seven Countries Study’, con l’obiettivo di indagare la relazione tra lo stile di vita, in particolare la dieta (ad alto/basso contenuto di grassi saturi), e l’incidenza delle malattie cardiovascolari in diverse popolazioni.

La scelta dei Paesi inclusi nello studio fu dettata dalla volontà di rappresentare popolazioni caratterizzate da differenti abitudini

alimentari e da diversi livelli di rischio cardiovascolare. Furono pertanto selezionati la Jugoslavia, caratterizzata da un'alimentazione ricca di grassi di origine vegetale; l'Italia, con una dieta ricca di cereali, pasta, frutta, legumi, verdura, olio extravergine di oliva (EVO), pane e vino; la Grecia, caratterizzata da un elevato consumo di olio d'oliva e da un ridotto apporto di grassi saturi; la Finlandia, con una dieta ricca di grassi saturi e un'elevata incidenza di malattie cardiovascolari; i Paesi Bassi, rappresentativi di un modello alimentare intermedio; gli Stati Uniti, caratterizzati da un modello alimentare occidentale ricco di carne, latticini e grassi saturi; e il Giappone, contraddistinto da un ridotto apporto di grassi e da una dieta prevalentemente basata su cereali, pesce e derivati della soia. Lo studio ha coinvolto 12.763 uomini, di età compresa tra i 40 e i 59 anni, con l'obiettivo di analizzarne le abitudini alimentari e i principali fattori di rischio cardiovascolare attraverso visite cliniche ed esami standardizzati. Le valutazioni hanno incluso il consumo di tabacco, lo stato ponderale, il livello di attività fisica, la frequenza cardiaca a riposo, la funzionalità respiratoria, i livelli di colesterolo ematico, la pressione arteriosa e le abitudini alimentari. I risultati emersi dal Seven Countries Study hanno evidenziato una marcata differenza nei

tassi di mortalità per cardiopatia coronarica tra le diverse popolazioni esaminate. In particolare, le coorti provenienti dalla Finlandia e dagli Stati Uniti, caratterizzate da un elevato consumo di grassi saturi di origine animale, presentavano livelli medi di colesterolemia significativamente più alti e una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. Al contrario, le popolazioni dell'Italia meridionale e della Grecia mostravano tassi di mortalità coronarica nettamente inferiori, associati ad un'alimentazione prevalentemente vegetale, ricca di olio EVO, cereali integrali, legumi, frutta e verdura, e con un ridotto apporto di grassi saturi. L'analisi dei dati ha consentito di individuare nel colesterolo sierico uno dei principali mediatori biologici della relazione tra dieta e malattia cardiovascolare. Inoltre, l'ipertensione arteriosa e l'abitudine al fumo sono state riconosciute come ulteriori fattori di rischio rilevanti, evidenziando che l'infarto miocardico ha un'origine multifattoriale. Tali evidenze hanno mostrato che un'elevata assunzione di grassi saturi è associata a un aumento dei livelli di colesterolo plasmatico, favorendo lo sviluppo dell'aterosclerosi.

A distanza di diversi decenni, tali osservazioni sono state confermate e ampliate dallo studio INTERHEART, coordinato dal Prof. Yusuf S.

e pubblicato su The Lancet (2004). Questo studio caso-controllo internazionale ha dimostrato che nove fattori di rischio modificabili sono responsabili di oltre il 90% del rischio di infarto miocardico acuto a livello globale, indipendentemente dall'area geografica, dal sesso o dall'etnia. Tra questi, oltre all'alterazione del profilo lipidico, sono stati identificati il diabete mellito, il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa e l'obesità addominale. Parallelamente, il consumo regolare di frutta e verdura, l'attività fisica e un moderato consumo di alcol si sono dimostrati fattori protettivi.

Nel loro insieme, i risultati dei due studi hanno consolidato l'idea che la maggior parte degli eventi cardiovascolari sia prevenibile attraverso interventi mirati sullo stile di vita, in particolare sull'alimentazione. In tale contesto, la Dieta Mediterranea si è affermata come modello nutrizionale di riferimento per la prevenzione delle principali malattie croniche non trasmissibili. (Wright C.M, 2011)

1.1.2 La Dieta Mediterranea – definizione e validazione scientifica

La Dieta Mediterranea, strettamente legata alle aree tradizionali di coltivazione dell'olivo nella regione mediterranea, si caratterizza per un modello alimentare prevalentemente vegetale. Essa prevede un'assunzione giornaliera di alimenti di origine vegetale, quali cereali poco raffinati, patate, frutta, verdura, legumi, frutta secca, olio EVO, semi e latticini. Il consumo di prodotti di origine animale è previsto con frequenza settimanale e in quantità moderate: pesce, crostacei e molluschi (3-4 porzioni a settimana); pollame (1-2 porzioni settimanali); uova (1-2 porzioni settimanali), carne rossa (meno di due porzioni a settimana) e formaggi (circa due porzioni settimanali). È inoltre raccomandato un consumo limitato di dolci, salumi e alimenti fritti.

Gli effetti cardioprotettivi attribuiti alla Dieta Mediterranea risultano dall'azione sinergica dei suoi componenti caratteristici. L'olio EVO, principale fonte lipidica di questo modello alimentare, è ricco di acidi grassi monoinsaturi e composti fenolici, che contribuiscono al miglioramento della funzione endoteliale, alla riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e alla diminuzione dello stress ossidativo. La frutta a guscio, come noci e mandorle, è associata a un

miglioramento del profilo lipidico, a una minore ossidazione delle LDL e a un incremento della sensibilità insulinica. Il consumo regolare di pesce, in particolare quello ricco di acidi grassi omega-3, è correlato alla riduzione dei trigliceridi plasmatici, a effetti antinfiammatori e a un minor rischio di aritmie cardiache. Legumi e cereali integrali apportano quantità significative di fibra alimentare, favorendo il controllo glicemico, la riduzione del colesterolo LDL e un maggiore senso di sazietà. Frutta e verdura, grazie all'elevato contenuto di antiossidanti, potassio e polifenoli, contribuiscono al controllo della pressione sanguigna e alla modulazione dell'infiammazione vascolare. Per quanto riguarda il consumo moderato di vino, il suo ruolo rimane oggetto di dibattito; tuttavia, alcuni studi (Weaver S.R, 2021) suggeriscono che i polifenoli in esso contenuti, come il resveratrolo, possano esercitare effetti favorevoli sulla funzione endoteliale e sui livelli di colesterolo HDL. Nel complesso, l'interazione tra questi elementi alimentari determina una riduzione globale del rischio cardiovascolare.

Oltre agli effetti diretti sui fattori di rischio cardiometabolico, i benefici della Dieta Mediterranea sembrano essere mediati anche da modificazioni favorevoli del microbiota intestinale. Un'elevata

assunzione di fibre provenienti da frutta, verdura, legumi e cereali integrali fornisce substrati fermentabili che stimolano la produzione di acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), in particolare butirrato, contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e alla riduzione dell'infiammazione sistemica. I polifenoli presenti nell'olio EVO, nella frutta a guscio, nel vino rosso e nei prodotti vegetali sembrano inoltre esercitare un effetto prebiotico, favorendo la crescita selettiva di microrganismi benefici e modulando i processi ossidativi e infiammatori (Guasch-Ferré M, 2021).

1.2 Nutrizione in gravidanza: fisiologia e implicazioni cliniche

1.2.1 Adattamenti fisiologici, ormonali e metabolici in gravidanza

Durante la gravidanza si verificano complessi processi di sviluppo associati a significativi cambiamenti nel metabolismo e nella fisiologia materna, finalizzati a sostenere la crescita e lo sviluppo del feto, nonché a preparare l'organismo materno al parto e al successivo periodo di allattamento (Brink LR, 2022).

I cambiamenti che il corpo della donna attraversa durante questa fase sono numerosi e coinvolgono molteplici sistemi dell'organismo tra cui quello endocrino, cardiovascolare, metabolico e renale, e si manifestano in modo progressivo nel corso dei tre trimestri di gravidanza, riflettendo le diverse esigenze materno-fetali nelle varie fasi della gestazione (Muñoz J.L, 2024).

Durante questa fase vitale l'organismo materno subisce una riprogrammazione radicale orchestrata da complessi segnali endocrini che permettono lo sviluppo di adattamenti volti a garantire il successo della gestazione e lo sviluppo neonatale.

Avvenuta la fecondazione, l'impianto avviene entro 6-12 giorni dall'ovulazione (Varghese J, 2023). Inizialmente, la sopravvivenza dell'embrione dipende dalla gonadotropina corionica umana (hCG), secreta dalle cellule trofoblastiche della blastocisti in via di sviluppo. L'hCG è molto importante per il mantenimento del corpo luteo, il quale è implicato nella produzione di progesterone; inoltre, presenta una somiglianza strutturale con il TSH e ne determina una diminuzione a livello sierico, nel primo trimestre di gravidanza (Glinoe D, 1997).

Con l'avanzare della gestazione, la placenta emerge come l'organo endocrino dominante. La produzione di progesterone ed estrogeni aumenta esponenzialmente.

Il progesterone svolge un ruolo importante nell'ispessimento del rivestimento uterino e compie un'azione miorilassante sulla muscolatura liscia; se da un lato questo garantisce la quiescenza uterina, dall'altro rallenta la motilità gastrointestinale del ~30-50%, aumentando i tempi di transito e favorendo un assorbimento più completo dei nutrienti (Costantine M.M, 2014); inoltre livelli elevati di progesterone servono anche a inibire l'ovulazione durante la gravidanza. Gli **estrogeni** supportano la formazione e la funzionalità della placenta, favoriscono l'accrescimento uterino, lo sviluppo delle ghiandole mammarie e incrementano il flusso sanguigno verso la placenta contribuendo allo sviluppo del feto (Pellicer A, 2024). L'azione sinergica degli ormoni steroidei e placentari oltre a preparare i tessuti materni, contribuisce a rimodellare la funzione endocrina pancreatico. In particolare, l'aumento dei livelli sierici di estrogeni, progesterone e hCG, agisce direttamente sulle isole di Langerhans, determinando l'iperplasia delle cellule β pancreatiche. Questo adattamento strutturale comporta un aumento della secrezione

insulinica, più evidente dalla decima settimana di gestazione, e una maggior sensibilità dei tessuti periferici a quest'ormone, favorendo così l'utilizzo del glucosio ematico (Salazar-Petres ER, 2022).

Durante il **primo trimestre** si osserva quindi una riduzione della glicemia a digiuno (circa il 10–20% rispetto ai livelli pregravidici) (Varghese J, 2023). Dal punto di vista nutrizionale, durante il primo trimestre di gravidanza gli ormoni sopra citati promuovono un aumento della sensibilità insulinica e, di conseguenza, una maggiore capacità di captazione del glucosio da parte dei tessuti materni. Tali adattamenti favoriscono l'accumulo di riserve energetiche, in particolare sotto forma di tessuto adiposo e glicogeno. Nel complesso, tali modificazioni configurano uno stato anabolico materno, fondamentale per costruire le riserve energetiche necessarie a sostenere le successive fasi di crescita fetale (Kanimozhi N.V, 2026) (Figura 1).

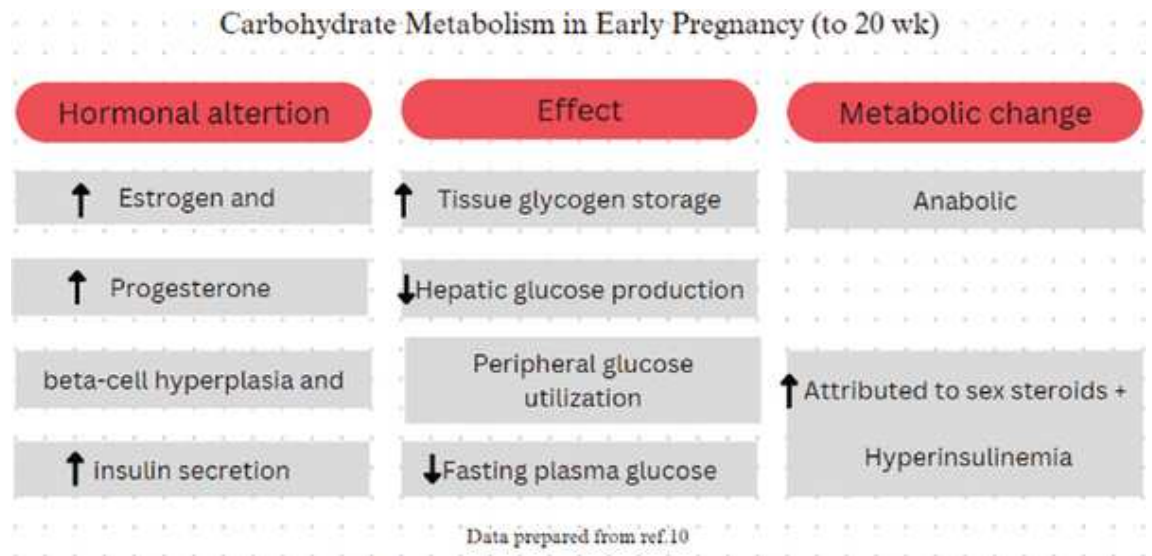


Figura 1- Adattamenti Ormonali e Metabolici nel primo trimestre di gravidanza (Varghese J, 2023)

Alcuni ormoni placentari, come il lattogeno placentare umano (hPL), e altri ormoni come il cortisolo svolgono un ruolo chiave nella regolazione degli adattamenti metabolici che avvengono nel **secondo trimestre** di gravidanza. In questa fase incomincia a instaurarsi una condizione di insulino-resistenza fisiologica che riduce la captazione periferica del glucosio da parte dei tessuti materni, favorendone la disponibilità per il feto secondo il cosiddetto meccanismo di “risparmio di glucosio” (Kampmann U, 2019).

Parallelamente, si osserva un aumento dell’attività lipolitica, con conseguente incremento dei livelli circolanti di trigliceridi e colesterolo. Questi substrati lipidici forniscono l’energia necessaria

per l'accrescimento fetale e contribuiscono a sostenere la sintesi degli ormoni steroidei (Duttaroy AK, 2022).

Inoltre, i processi di crescita placentare, espansione uterina e aumento del volume ematico sono supportati da un incremento della sintesi proteica materna (Kanimozhi N.V, 2026). Entro **il terzo trimestre** di gravidanza il metabolismo vira verso uno stato catabolico. I depositi di tessuto adiposo vengono utilizzati come fonte primaria di energia, mentre il glucosio viene risparmiato e indirizzato preferenzialmente al feto attraverso la placenta. Parallelamente, il catabolismo proteico consente di rendere disponibili gli amminoacidi necessari allo sviluppo della muscolatura e degli organi fetali (Kanimozhi N.V, 2026).

Il principale mediatore endocrino di questa transizione metabolica è l'hPL che determina una progressiva riduzione della sensibilità insulinica nei tessuti materni. Tale resistenza all'insulina limita l'uptake di glucosio da parte delle cellule materne, con conseguente innalzamento della glicemia e maggiore disponibilità di substrato per il trasferimento transplacentare. Per sopperire al ridotto utilizzo di carboidrati, il metabolismo materno si orienta verso la β -ossidazione degli acidi grassi liberati dal tessuto adiposo (Kampmann U, 2019).

Per far fronte a tali adattamenti fisiologici, un adeguato apporto nutrizionale riveste un ruolo fondamentale, in quanto consente di soddisfare l'aumentato fabbisogno materno, supportare il corretto sviluppo fetale e contribuire alla prevenzione di possibili complicanze materno-fetali.

Il fabbisogno energetico durante la gravidanza non è uguale per tutte le donne, ma varia in base a diversi fattori individuali. Tra questi, assumono particolare importanza le condizioni corporee prima del concepimento, come peso e composizione corporea, il livello abituale di attività fisica e le specifiche esigenze metaboliche, che cambiano progressivamente nel corso della gestazione (SINU, 2024) (Figura 2).



Figura 2 – Copertina LARN, V revisione

Per comprendere meglio queste variazioni, è utile fare riferimento al dispendio energetico giornaliero totale (TDEE), che rappresenta la quantità complessiva di energia consumata dall'organismo nell'arco della giornata. Esso è costituito da tre componenti principali: il metabolismo basale o a riposo (MB), la termogenesi indotta dalla dieta (TID) e il dispendio energetico legato all'attività fisica. Il MB, che costituisce la quota predominante (circa il 60–80% del TDEE), è influenzato da fattori come massa corporea, età e sesso. La TID, ovvero l'energia necessaria per digerire, assorbire e metabolizzare i nutrienti, contribuisce per circa il 10%. Infine, la componente più variabile è rappresentata dall'attività fisica, che include sia i movimenti quotidiani sia l'esercizio strutturato (SINU, 2024).

Nel corso della gravidanza, tutte queste componenti possono subire modificazioni. L'aumento del dispendio energetico rappresenta, infatti, uno dei cambiamenti nutrizionali più rilevanti: se nel primo trimestre il fabbisogno calorico tende a rimanere relativamente stabile, dal secondo trimestre si osserva un incremento più significativo. Questo aumento è legato principalmente alla crescita accelerata del feto, allo sviluppo dei tessuti materni (come la massa grassa, il tessuto mammario, la placenta e l'utero) e agli adattamenti

fisiologici dell'organismo. Inoltre, anche fattori come la qualità della dieta e il livello di attività fisica possono influenzare il bilancio energetico complessivo, contribuendo a determinare le reali necessità caloriche della donna in gravidanza (Most J, 2019).

Nelle donne con un indice di massa corporea (BMI) tra 18,5 e 24,9 kg/m², le linee guida dell'Institute of Medicine (2009) indicano che un incremento ponderale compreso tra 11,5 e 16 kg nel corso della gravidanza sia adeguato, associando questo intervallo di peso, a una riduzione del rischio di complicanze come parto cesareo non programmato, ritenzione di peso dopo il parto, nascita pretermine e anomalie della crescita fetale, oltre a un minor rischio di obesità nel bambino.

Le raccomandazioni relative all'aumento di peso variano in funzione del BMI materno pregravidico e seguono un andamento inverso: le donne sottopeso sono incoraggiate a un incremento maggiore (12,5–18 kg), mentre per quelle in sovrappeso (7–11,5 kg) e con obesità (5–9 kg) si suggeriscono aumenti più contenuti. Per quanto riguarda l'obesità, l'Institute of Medicine, non ha potuto fornire raccomandazioni specifiche differenziate per le diverse classi di obesità a causa della limitata disponibilità di dati. Studi

epidemiologici più recenti suggeriscono tuttavia che, nelle donne con obesità severa ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), gli esiti materno-fetali migliori si osservano quando l'aumento di peso è molto contenuto, inferiore ai 5 kg, o addirittura quando il peso corporeo viene mantenuto stabile durante la gravidanza.

1.2.2 Nutrizione materna

Nelle donne sane con BMI compreso tra 18,5 e 24,9, condizione che - come indicato dalle Linee Guida per una sana Alimentazione del CREA- dovrebbe essere raggiunta prima della gravidanza al fine di ridurre il rischio di esiti avversi della riproduzione (quali diabete e ipertensione gestazionale, preeclampsia, parto cesareo, aborto spontaneo, natimortalità, prematurità, malformazioni congenite, difetti del tubo neurale e macrosomia), l'apporto energetico durante il primo trimestre dovrebbe rimanere invariato a quello del periodo pre-gravidico (Brink LR, 2022).

In questo trimestre, il MB mostra un incremento medio di circa 60 kcal giornaliere fino alla 13^a settimana di gestazione; tuttavia, quando questo aumento viene corretto per le variazioni del peso corporeo, si riduce a circa 20 kcal al giorno. Ciò suggerisce che l'aumento del

tasso metabolico sia modesto e che questa variazione può essere attribuita ad adattamenti fisiologici come l'incremento della gittata cardiaca e alle modificazioni ormonali caratteristiche di questa fase, tra cui l'aumento dei livelli di progesterone e della gonadotropina corionica umana. (Most J, 2019).

Secondo i LARN (2024) (SINU, 2024), durante la gravidanza l'apporto di carboidrati dovrebbe rappresentare circa il 45–60% dell'energia totale giornaliera, in linea con quanto raccomandato per la popolazione adulta. All'interno di questa quota, la maggior parte (circa l'85–90%) dovrebbe provenire da carboidrati complessi, mentre il consumo di zuccheri semplici dovrebbe essere mantenuto al di sotto del 15%.

Per quanto riguarda la fibra alimentare, l'assunzione raccomandata è pari a circa 25 g al giorno (SINU, 2024). Tale fabbisogno può essere soddisfatto attraverso una dieta varia che includa quotidianamente alimenti ricchi di fibra, come cereali integrali, frutta e verdura, oltre a un consumo regolare di legumi nel corso della settimana (CREA, 2018).

Le linee guida CREA suggeriscono di prediligere il consumo di cereali integrali in quanto associati a effetti benefici sia per la salute

materna sia per quella fetale. In particolare, il loro consumo è correlato a una riduzione del rischio di basso peso alla nascita, eccessivo incremento ponderale materno, preeclampsia e diabete in gravidanza. Inoltre, le evidenze scientifiche hanno smentito le ipotesi secondo cui diete povere di carboidrati e ad alto contenuto proteico siano associate a un minor rischio di diabete gestazionale; al contrario, tali regimi alimentari possono determinare una ridotta crescita fetale e un aumento del rischio di ipertensione in età adulta (Centro di Ricerca alimenti e nutrizione, 2018).

Dopo il primo trimestre di gravidanza il fabbisogno nutrizionale della donna subisce importanti modificazioni. Sia l'European Food Safety Authority (EFSA) che i LARN, stabiliscono un aumento delle richieste energetiche di 260 kcal/die e 500 kcal/die rispettivamente nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Al fine di preservare e accrescere la massa proteica materna e fetale e di supportare la sintesi proteica nel feto è necessario aumentare l'apporto proteico di 1g/die nel primo trimestre, 8g/die nel secondo trimestre e 26g/die nel terzo trimestre. È importante attenersi a queste quantità perché un apporto proteico insufficiente durante la gravidanza è stato associato a una ridotta crescita fetale e a una

maggior predisposizione della prole all'accumulo di grasso addominale (Maslova E, 2017).

Per quanto riguarda i lipidi, i LARN 2024 raccomandano un'assunzione compresa tra il 20% e il 35% dell'introito energetico giornaliero, analogamente a quanto previsto nel periodo preconcezionale. A cambiare invece è la richiesta di acidi grassi essenziali, i quali vengono trasferiti al feto tramite la placenta. In particolare, l'assunzione di acido docosaesaenoico (DHA) raccomandata in gravidanza è di circa 200 mg/die; una delle principali fonti alimentari di questo nutriente è rappresentata dal pesce grasso. Il DHA, appartenente alla famiglia degli omega-3, svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo neurologico e visivo del feto. Questo acido grasso inizia ad essere accumulato nel cervello già durante la vita intrauterina e costituisce una quota rilevante degli acidi grassi presenti nella retina (Alvino G, 2008).

È stato dimostrato che la supplementazione materna di DHA è positivamente correlata allo sviluppo del sistema visivo del nascituro (Uauy R, 2003) e a una riduzione del rischio di parto pretermine.

Inoltre, l'integrazione con DHA e acido arachidonico (AA) è stata associata a valori pressori più bassi nei bambini all'età di 6 anni e

considerando che i livelli di pressione arteriosa in età pediatrica tendono a mantenersi anche nell'età adulta, questo effetto potrebbe avere implicazioni favorevoli nella prevenzione dell'ipertensione e nella riduzione del rischio cardiovascolare futuro (Forsyth JS, 2003).

1.3 Vitamina D: fisiologia, metabolismo e ruolo in gravidanza

1.3.1 Fonti, forme e metabolismo della Vitamina D

In molte popolazioni a livello globale si osserva una prevalenza di ipovitaminosi D in tutte le fasi della vita, condizione che rappresenta oggi un rilevante problema di sanità pubblica. Le principali fonti di vitamina D sono rappresentate dall'esposizione alla radiazione ultravioletta solare e dall'alimentazione; tuttavia, solo una limitata quantità di alimenti ne contiene livelli significativi (Mansur JL, 2022).

La vitamina D si presenta in due forme principali, che differiscono per la struttura della catena laterale e mostrano attività biologica simile, sebbene con differente efficacia metabolica:

La vitamina D2 (ergocalciferolo) deriva dall'irradiazione UV dell'ergosterolo, uno sterolo presente principalmente nei funghi e nei lieviti. Per questo motivo rappresenta la forma di vitamina D tipica degli alimenti di origine vegetale e di numerosi prodotti fortificati. La vitamina D2, rispetto alla D3, presenta una minore affinità per la vitamin-D binding protein (DBP), è meno abbondante e viene rapidamente catabolizzata a livello epatico. Di conseguenza, la sua attività biologica è generalmente considerata inferiore in confronto al colecalciferolo (Tripkovic L, 2012)

La vitamina D3 (colecalciferolo) deriva dalla trasformazione cutanea del 7-deidrocolesterolo, un intermedio della sintesi del colesterolo. Tale processo avviene a livello epidermico ed è indotto dall'esposizione alle radiazioni UVB, che determinano una modificazione strutturale della molecola con apertura dell'anello B. Il prodotto intermedio così formato va successivamente incontro a un'isomerizzazione dipendente dalla temperatura, un processo che

può richiedere fino a tre giorni e che consente la stabilizzazione della molecola nella forma di vitamina D3 (Khundmiri S.J, 2016).

La vitamina D3 può essere introdotta anche attraverso la dieta, la troviamo principalmente in alimenti di origine animale, quali pesci grassi, olio di fegato di merluzzo, fegato e tuorlo d'uovo. Dopo esser stata assorbita a livello intestinale, grazie all'azione dei sali biliari e alla formazione di micelle, viene incorporata nei chilomicroni e trasportata al fegato attraverso il sistema linfatico e la circolazione sanguigna.

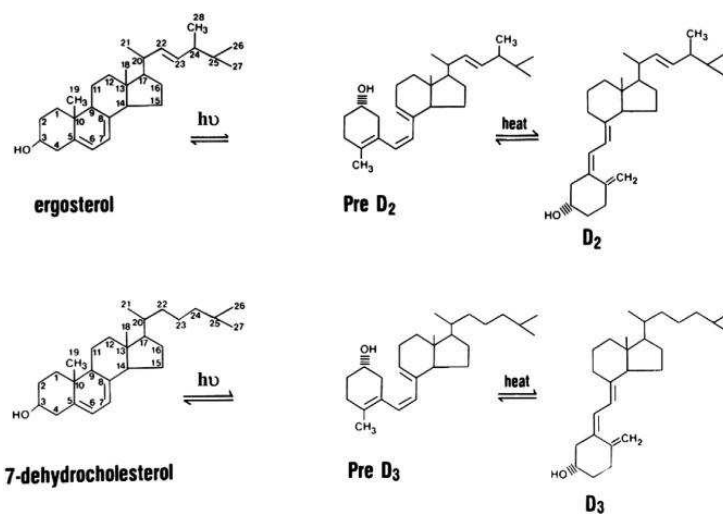


Figura 3 - La produzione e il metabolismo della Vit D2 e D3 (Bikle D.D, 2014)

Una volta immesso in circolo, indipendentemente dalla via di acquisizione, il colecalciferolo va incontro a una serie di trasformazioni metaboliche che ne consentono l'attivazione biologica.

Nel fegato:

Una volta sintetizzata a livello cutaneo o introdotta con la dieta, la vitamina D₃ viene trasportata al fegato dalla DBP, dove va incontro alla prima fase di attivazione metabolica, la 25-idrossilazione, con formazione del calcidiolo. Questo passaggio è mediato da un insieme di enzimi appartenenti al sistema del citocromo P450, localizzati sia nel reticolo endoplasmatico sia nei mitocondri, tra cui il *CYP2R1* riveste il ruolo predominante. Il prodotto risultante, la 25-idrossivitamina D [25(OH)D], costituisce la principale forma circolante dell'ormone ed è comunemente utilizzato come indicatore dello stato nutrizionale della vitamina D (Bikle D.D, 2014).

Nel rene:

La successiva fase metabolica avviene prevalentemente a livello renale, dove la 25(OH)D, in funzione dei livelli sierici di calcio e

fosfato e dell'azione di specifici ormoni regolatori, può andare incontro a uno dei seguenti destini metabolici (Figura 4):

- *l'attivazione biologica*, mediante conversione in 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D] (calcitriolo) catalizzata dall'enzima CYP27B1 (1 α -idrossilasi);
- *l'inattivazione* attraverso la 24-idrossilazione catalizzata da CYP24A1 e di ulteriori metaboliti ossidati, tra cui la 1,24,25-triidrossivitamina D. Il processo prosegue fino alla produzione dell'acido calcitroico, un composto altamente polare e idrosolubile, eliminato prevalentemente per via urinaria (Khundmiri S.J., 2016).

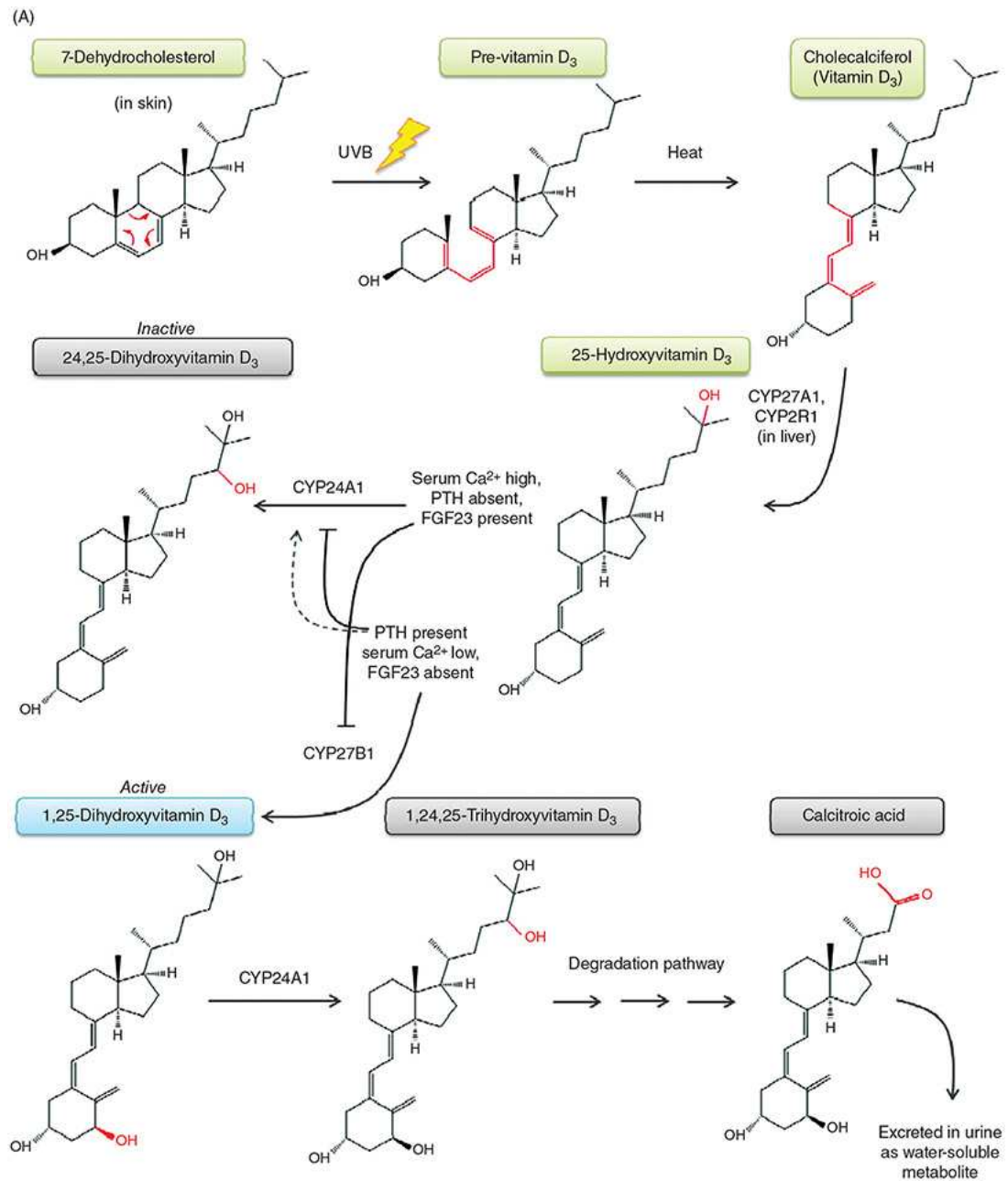


Figura 4- Sintesi e attivazione della Vitamina D3 (Khundmiri S.J, 2016)

L'attività di questi enzimi è sottoposta a un controllo ormonale e minerale altamente coordinato. In particolare, il paratormone (PTH) promuove l'attività del CYP27B1, mentre il Fattore di Crescita dei Fibroblasti 23 (FGF23), insieme a livelli elevati di calcio e fosfato, esercita un effetto inibitorio. In maniera complementare, CYP24A1 viene attivato in condizioni di eccesso di vitamina D, favorendo i processi di degradazione e catabolismo.

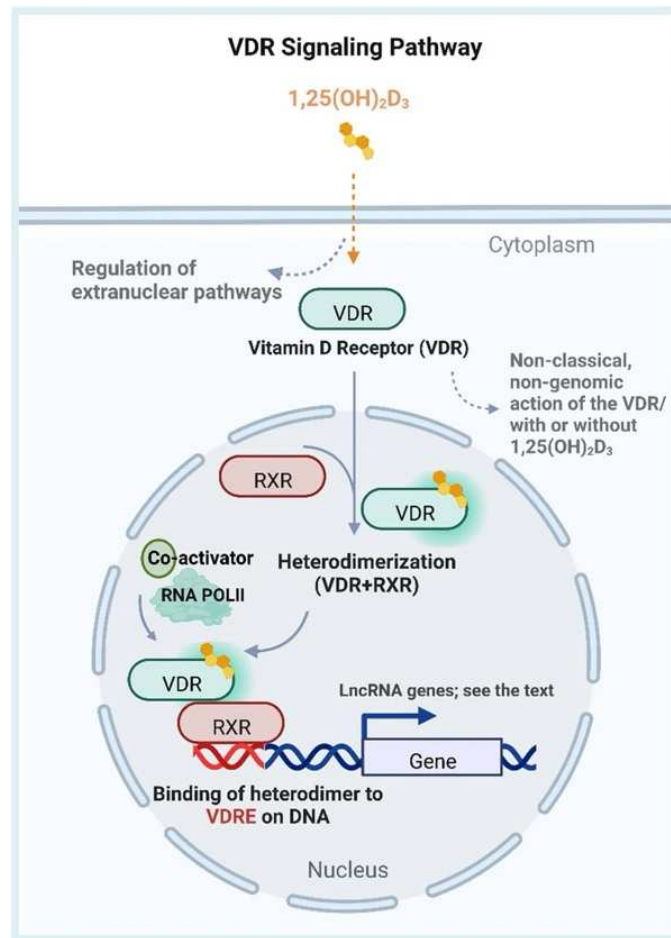
Il sistema è inoltre regolato da meccanismi a feedback: la forma attiva $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ contribuisce al controllo della propria omeostasi modulando negativamente la secrezione di PTH e inducendo l'espressione di FGF23 e CYP24A1. Questo insieme di interazioni consente un fine equilibrio del metabolismo della vitamina D, garantendo la stabilità dei suoi livelli biologicamente attivi (Bikle D.D, 2014).

1.3.2 Meccanismo d'azione del calcitriolo e regolazione dell'espressione genica

Una volta formatosi, il calcitriolo esercita i propri effetti attraverso un meccanismo di regolazione dell'espressione genica mediato dal recettore della vitamina D (VDR). Dopo essere entrato nella cellula, il calcitriolo si lega al VDR, favorendone una modificazione

conformazionale che ne determina l'eterodimerizzazione con il recettore X dei retinoidi (RXR, Retinoid X Receptor). Il complesso così formato trasloca nel nucleo, dove riconosce e si lega a specifiche sequenze regolatorie del DNA denominate Vitamin D Response Elements (VDRE), localizzate nelle regioni promotrici dei geni bersaglio (Christakos S, 2016).

A seguito del legame dell'eterodimero VDR-RXR ai VDRE, il complesso recluta coattivatori e corepressori trascrizionali che modulano l'espressione di geni coinvolti nell'omeostasi di calcio e fosforo, nel rimodellamento osseo, nella proliferazione e differenziazione cellulare e nella regolazione della risposta immunitaria. Attraverso questo meccanismo, il calcitriolo svolge un ruolo fondamentale nella crescita e nel rimodellamento osseo mediato da osteoblasti e osteoclasti, nella modulazione della risposta infiammatoria, nella regolazione della funzione neuromuscolare, immunitaria e del metabolismo del glucosio (National Institutes of Health, 2025).



*Figura 5- Meccanismo d'azione cellulare e nucleare della
Vitamina D (Yazarlou F, 2024)*

1.3.3 Ruolo biologico della Vitamina D nel metabolismo del calcio e del fosforo

La vitamina D svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosforo, regolando le concentrazioni plasmatiche di questi minerali e contribuendo alla normale

mineralizzazione dello scheletro. La forma biologicamente attiva della vitamina D, l'1,25(OH)₂D, esercita la propria azione principalmente a livello di intestino, rene e tessuto osseo, in stretta collaborazione con il paratormone (PTH), secreto in risposta a una riduzione della calcemia. Al contrario, la calcitonina, prodotta dalle cellule C della tiroide, interviene quando i livelli di calcio ematico risultano elevati, favorendone la riduzione.

La regolazione del calcio da parte della vitamina D avviene:

1) a livello intestinale, dove favorisce l'assorbimento di calcio e fosforo (Christakos S, 2010).

L'azione della vitamina D si esplica attraverso meccanismi:

- rapidi: il calcitriolo induce il reclutamento di trasportatori di calcio (canali CaT1 o TRPV6) sulla superficie cellulare delle cellule intestinali;

- genomici: aumento dell'espressione della calbindina-D9k, che facilita il trasporto intracellulare del calcio, e della pompa PMCA1b (Plasma Membrane Ca²⁺-ATPase), responsabile dell'estrusione del calcio verso il circolo ematico (Christakos S, 2016) (Figura 6).

Grazie a questi meccanismi, la vitamina D aumenta l'efficienza

dell'assorbimento intestinale del calcio e contribuisce al mantenimento dell'equilibrio minerale dell'organismo.

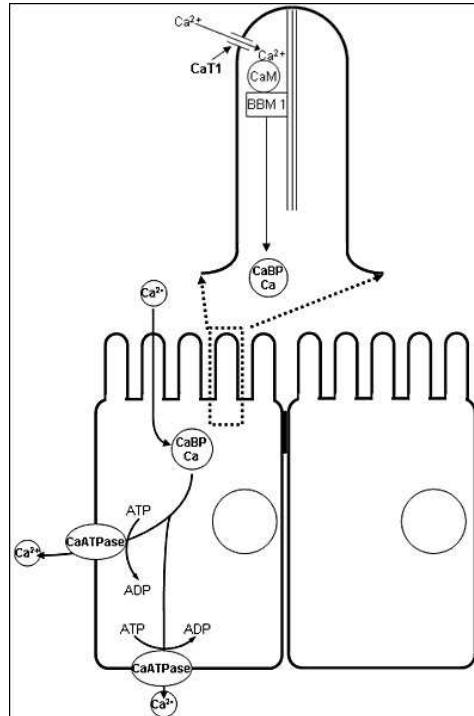


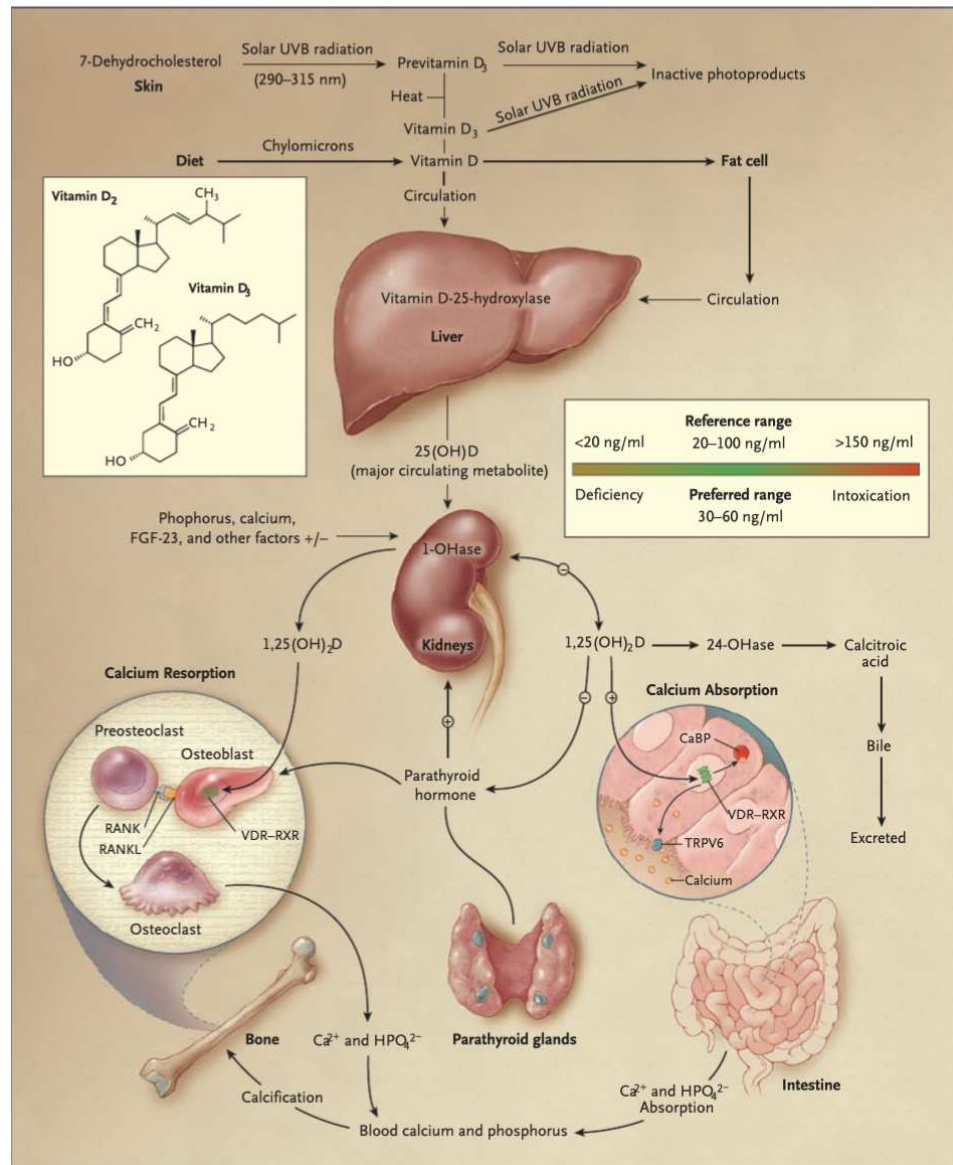
Figura 6 - Meccanismo di trasporto transcellulare del calcio nell'enterocita (Bikle D, 2025)

2) a livello renale, il calcitriolo favorisce il riassorbimento tubulare del calcio e del fosforo, contribuendo a limitarne l'escrezione urinaria (Bikle D, 2025).

3) a livello del tessuto osseo, invece, la vitamina D promuove la normale mineralizzazione dell'osso assicurando un adeguato apporto di calcio e fosforo. In condizioni di ipocalcemia, essa agisce in sinergia con il PTH stimolando il riassorbimento osseo e

la mobilitazione dei minerali necessari al ripristino della normale calcemia (Bikle D, 2025).

Con il progressivo instaurarsi di una carenza di vitamina D, l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo diminuisce, determinando una riduzione della concentrazione di calcio ionizzato nel sangue. Tale condizione induce un aumento della secrezione di paratormone (PTH), che rappresenta un meccanismo compensatorio volto a mantenere la calcemia entro l'intervallo fisiologico. Il PTH incrementa la produzione renale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, stimola il riassorbimento del calcio a livello renale, favorisce l'escrezione del fosfato e aumenta il rimodellamento osseo, promuovendo la mobilitazione del calcio dallo scheletro. Sebbene questi meccanismi consentano inizialmente di preservare la calcemia, nel lungo termine l'iperparatiroidismo secondario determina un aumento del turnover osseo e una progressiva perdita di massa minerale, con conseguente compromissione della salute dello scheletro (Mulligan M.L, 2010) (Figura 7).



*Figura 7 - Sintesi e metabolismo della vitamina D
nella regolazione del metabolismo del calcio,
del fosforo e dell'osso (Holick M, 2007)*

1.4 Ipovitaminosi D in gravidanza: implicazioni cliniche materne e fetali

1.4.1 Ipovitaminosi in gravidanza

La carenza di vitamina D durante la gravidanza è associata a conseguenze negative per la salute delle madri e dei loro bambini (Krieger JP, 2018).

La supplementazione con vitamina D, durante la gravidanza e l'allattamento, si propone di prevenire l'eventuale carenza di questa vitamina. Il deficit della vitamina D, durante la gravidanza, può infatti alterare il normale meccanismo di preservazione dello scheletro materno e impedire la corretta formazione dello scheletro fetale. Inoltre, la carenza di vitamina D in gravidanza è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare patologie ostetriche come preeclampsia, parto pretermine, basso peso alla nascita e una maggiore incidenza di diabete gestazionale e taglio cesareo (Moon RJ, 2016) (Figura 8). I fattori di rischio di ipovitaminosi D più importanti in gravidanza sono: elevata pigmentazione cutanea, ridotta esposizione alla luce solare, obesità pregravidica, presenza di patologie che causano malassorbimento, età adolescenziale, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D, precedente figlio affetto da rachitismo. Le donne che ad

inizio gravidanza presentano uno o più fattori di rischio di ipovitaminosi D devono assumere una dose maggiore di questa vitamina per assicurare uno status vitaminico D adeguato al neonato (Moon RJ, 2016). Diverse società scientifiche italiane e internazionali concordano sulla necessità che tutte le donne fin dall'inizio della gravidanza e per tutto il periodo dell'allattamento ricevano una profilassi con la vitamina D, sebbene la dose giornaliera ottimale non sia ancora ben chiara. L'apporto giornaliero di vitamina D raccomandato per le donne gravide e che allattano è pari a 600 UI/die (15 µg/die), ma in presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D il dosaggio dovrebbe essere aumentato fino a 1000/2000 UI/die. Nelle donne gravide con un accertato grave rischio di questo deficit è stato suggerito l'impiego di dosi più elevate (2000-10000 UI/die) fino al raggiungimento di livelli di 25(OH)D >30 ng/ml (Mulligan ML, 2010). Questo livello è stato associato alla prevenzione delle manifestazioni ossee causate da un deficit di vitamina D (rachitismo e osteomalacia), oltre al normale sviluppo osseo sia materno che fetale. Non vi è un accordo comune per definire un livello sufficiente di vitamina D. Lo IOM raccomanda livelli di 25(OH)D > 50nmol/L, Osteoporosis Canada e Endocrine

Society impostano come target ottimale un valore >75 nmol/L, e altri esperti hanno suggerito concentrazioni >80 nmol/L (Aghajafari F, 2016).

La vitamina D è presente in diversi alimenti di uso comune ma, solo ad eccezione di alcuni pesci grassi, la quantità di micronutriente presente non è sufficiente per garantire l'apporto auspicabile durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, per evitare uno stato di ipovitaminosi, è importante che le donne in questo periodo della vita seguano una dieta varia e ricca di vitamina D che comprenda almeno 2-3 porzioni di pesce alla settimana, uova, latte e una profilassi con micronutriente.

1.4.2 Ipovitaminosi e preeclampsia

Una carenza di vitamina D è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare pre-eclampsia (nuova insorgenza di ipertensione e proteinuria dopo la 20[°] settimana gestazionale). Da diversi studi risulta che le donne affette da questa patologia abbiano livelli circolanti di 25(OH)D inferiori rispetto alle donne con normale pressione sanguigna. Bassi livelli di calcio urinario, nelle donne con preeclampsia, possono essere causati da una riduzione

dell'assorbimento intestinale di calcio compromesso da bassi livelli di vitamina D. Preeclampsia e carenza di vitamina D, inoltre, sono direttamente e indirettamente correlate attraverso meccanismi biologici che includono disfunzione immunitaria, impianto placentare, anormale angiogenesi, eccessiva infiammazione e ipertensione. La vitamina D può influenzare lo sviluppo placentare precoce e quindi, lo sviluppo della pre-eclampsia attraverso il suo ruolo nella regolazione e nell'espressione genica (De-Regil LM, 2016).

1.4.3 Ipovitaminosi e diabete gestazionale

Una carenza di vitamina D può essere correlata con un aumentato rischio di sviluppare il diabete gestazionale. La concentrazione sierica di 25(OH)D risulta essere inferiore nelle persone che hanno il diabete gestazionale rispetto a chi ha normali livelli di glucosio (Amraei M, 2018). Le evidenze mostrano come la vitamina D contribuisca in vari fattori associati alla propensione di sviluppare un'alterata tolleranza al glucosio come l'insensibilità dell'insulina alle cellule funzionali Beta e la sintesi di insulina. La disfunzione immunologica attraverso la disregolazione infiammatoria, come la

carenza di vitamina D può compromettere la tolleranza materno fetale e l'aumento del rischio di GDM (Curtis EM, 2018).

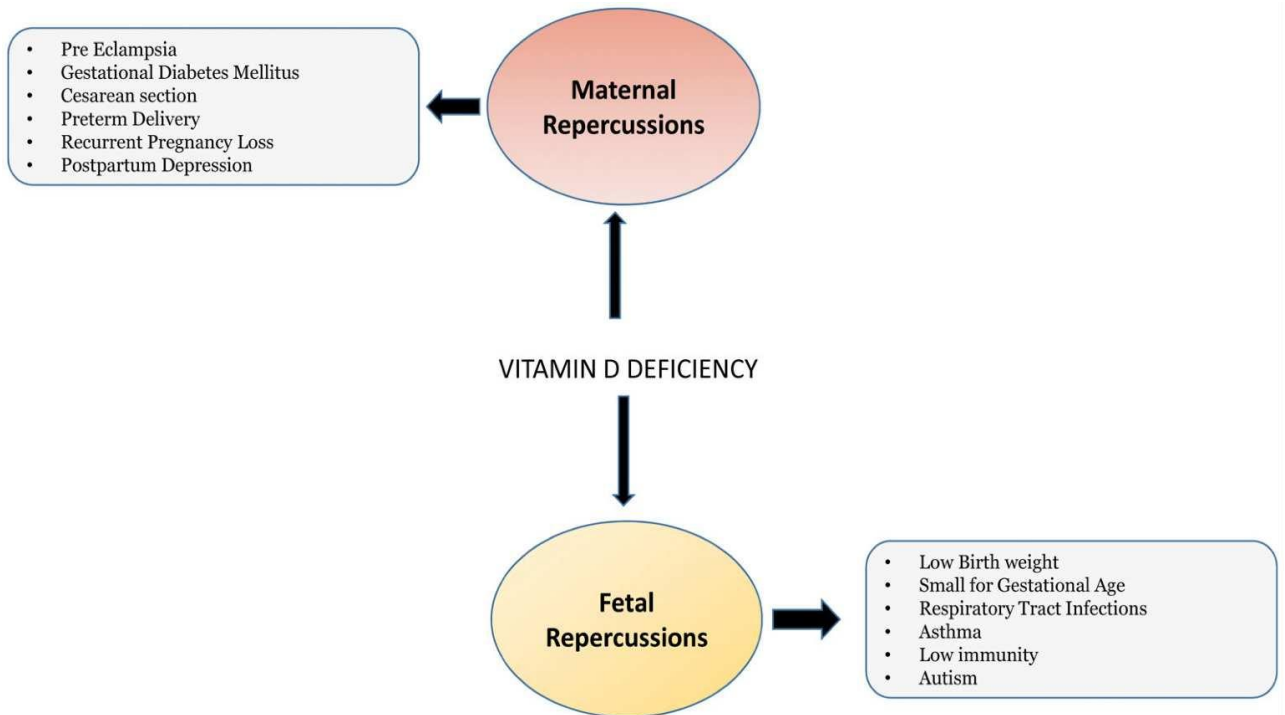


Figura 8 Effetti avversi materno-fetali associati alla carenza di vitamina D (Agarwal S, 2018)

1.5 Ipovitaminosi neonatale

Nei neonati lo stato vitaminico D è influenzato dall'etnia, dalla stagione di nascita e dall'eventuale profilassi materna durante la gravidanza e l'allattamento. Infatti, le scorte di vitamina D nel neonato sono direttamente proporzionali allo stato vitaminico D materno, come dimostrato dalla correlazione positiva tra i livelli di 25-idrossivitamina [25(OH)D] materni valutati durante la gravidanza o in prossimità del parto ed i livelli cordonali o neonatali di 25(OH)D (Sablok A, 2015). Si raccomanda la profilassi con vitamina D a tutti i bambini indipendentemente dal tipo di allattamento in quanto, il latte materno contiene livelli di vitamina D insufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D (≤ 50 UI/l). Lo stesso vale per il latte in formula se il contenuto di questa vitamina è ≤ 400 UI/die. L'insufficiente apporto di vitamina D con il latte, sia materno che mediante formula, espone il lattante al rischio di rachitismo carenziale. L'ipovitaminosi è tanto più precoce quanto minori sono le scorte di vitamina D alla nascita e quindi quanto più è carente lo stato vitaminico D materno. Per il primo anno di vita l'Institute of Medicine ha confermato come apporto adeguato (*adequate intake*) 400 UI/die di vitamina D e come apporto massimo 1000 UI/die di

vitamina D tra 0 e 6 mesi e 1500 UI/die tra 6 e 12 mesi. In presenza di neonati con fattori di rischio di deficit di vitamina D, sono raccomandati apporti giornalieri fino a 2000 UI/die. Si raccomanda di iniziare la profilassi con questa vitamina fin dai primi giorni di vita e di proseguirla per tutto il primo anno in modo da garantire uno stato di vitamina D adeguato e quindi di prevenire l'ipovitaminosi. È opportuno ricordare che nel primo anno di vita la velocità di crescita staturale è particolarmente elevata rispetto alle epoche successive, condizione che può facilitare lo sviluppo di ipovitaminosi D. Altri fattori di rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro in questo periodo possono essere un'elevata pigmentazione cutanea in soggetti di etnia non caucasica, trattamenti cronici con farmaci, diete particolari (vegana). I nati da madri immigrate presentano, nei primi giorni di vita, una prevalenza di deficit grave di vitamina D significativamente superiore rispetto ai nati da madri italiane (Cadario F, 2015). È noto che le donne con pigmentazione della pelle scura abbiano un rischio maggiore di sviluppare una carenza di vitamina D (Pligt P, 2018).

1.5.1 Effetti dell'ipovitaminosi sul neonato

Uno studio australiano afferma che il deficit materno di vitamina D durante la gravidanza può essere associato ad un alterato sviluppo polmonare a sei anni, difficoltà neuro cognitive a 10 anni, aumento del rischio di disordini alimentari nell'adolescenza e ad un ridotto picco di massa ossea a 20 anni (Rodda CP, 2015).

Durante il primo anno di vita la profilassi con vitamina D è raccomandata essenzialmente per la prevenzione del rachitismo carenziale. La carenza di questa vitamina, in gravidanza, può aumentare nel neonato il rischio di sviluppare alcune malattie croniche principalmente a carico del sistema immunitario e respiratorio. È stato dimostrato un rapporto inversamente proporzionale tra i livelli di 25(OH)D sul cordone ombelicale e il rischio di infezioni respiratorie nel primo anno di vita. Inoltre, c'è una relazione tra latitudine, ipovitaminosi D e incremento dell'asma allergica nei bambini. Maggiormente a rischio di ipovitaminosi D risultano essere i bambini affetti da diabete mellito di tipo 1 (Infante M, 2019) o con problemi di obesità (il tessuto adiposo è il deposito della 25(OH)D che di conseguenza si trova in concentrazioni ridotte nel siero). Infine, vi è in letteratura una correlazione tra i livelli di

25(OH)D e l'aumentata incidenza di dermatite atopica, depressione e malattie allergiche, ma ad oggi non si conosce ancora bene il ruolo che la vitamina D svolge nell'insorgenza di queste patologie (Di Mauro G, 2015; Infante M, 2019).

2. SCOPO DELLA TESI

È noto che la vitamina D sia un fattore nutrizionale fondamentale per la regolazione del metabolismo osseo, per l'assorbimento di calcio e fosforo e per il mantenimento della funzione muscolare. La vitamina D è essenziale per lo svolgimento di diversi processi fisiologici, quindi è necessario assumerne un apporto adeguato.

In gravidanza sufficienti concentrazioni di 25(OH)D sono necessarie per far fronte all'aumentata richiesta fetale di calcio, durante la sua crescita e il suo sviluppo (Perez-Lopez FR, 2015). Una carenza di questa vitamina, nelle donne in gravidanza, può avere conseguenze negative sulla salute sia della madre sia del neonato, in quanto studi osservazionali in diversi paesi dimostrano che vi è una forte correlazione tra i livelli materni e quelli fetali di 25(OH)D durante la gestazione, al parto e a 24-48h dal parto (Sotunde OF, 2019). Una maggiore incidenza di ipovitaminosi D si verifica nelle madri e nei rispettivi neonati con pigmentazione più scura, provenienti da paesi ad elevata latitudine e con una mancanza di supplementazione con vitamina D. Inoltre, esiste una correlazione inversa tra obesità e bassa concentrazione di 25(OH)D materna (Dix CF, 2017). Una carenza di vitamina D nella madre, durante la gravidanza, può comportare un aumentato rischio di sviluppare complicanze sia materne come

GDM, preeclampsia e parto pre-termine, sia fetali come SGA e basso peso alla nascita (Agarwal S, 2018).

Sulla base delle evidenze riportate, questo studio ha l'obiettivo di confrontare i livelli sierici di vitamina D (25-OH-D3) del sangue materno rispetto al sangue cordonale al momento del parto. Inoltre, si pone l'obiettivo di valutare quali siano i fattori di rischio che possano determinare uno stato di ipovitaminosi D nella madre e nel neonato. Quindi di valutare il rapporto tra lo stato di vitamina D materno con i fattori di rischio materni (BMI, aumento ponderale, fumo, uso di farmaci, etnia, uso di supplementazione, grado di istruzione, professione svolta, tipo di parto), e il rapporto tra lo stato vitaminico neonatale e le caratteristiche auxologiche dei neonati (lunghezza, circonferenza cranica, peso alla nascita) e l'indice Apgar alla nascita.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione di studio

Studio prospettico osservazionale condotto sulle pazienti che hanno partorito presso il reparto “Clinica di Ostetricia e Ginecologica a prevalente indirizzo ostetrico e gravidanza ad alto rischio” dell’Università Politecnica delle Marche.

I **criteri di inclusione** comprendevano:

Gravidanza a termine (>37+0 settimane gestazionali)

Gravidanza a basso rischio o ad alto rischio unicamente per pregresso taglio cesareo

Gravidanza singola

I **criteri di esclusione** erano rappresentati da:

Gravidanza gemellare

Patologia ostetrica (diabete gestazionale, disordini ipertensivi della gravidanza, colestasi gravidica, isoimmunizzazione materno - fetale)

Comorbidità materne (obesità, diabete mellito di tipo 1 e 2, ipertensione cronica, disordini tiroidei, coagulopatie)

Anomalie fetali (IUGR, macrosomia, anomalie congenite)

Patologia ginecologica concomitante o pregressa (fibromatosi uterina, endometriosi)

Richiesta di donazione SCO

3.2 Disegno dello studio

È stato eseguito, previa somministrazione del consenso informato, un prelievo ematico da cordone ombelicale al parto, finalizzato a definire il valore di 25(OH)D nel neonato; invece, nelle rispettive madri, per definire il valore di 25(OH)D è stato effettuato un prelievo ematico nel controllo del post-partum (24h dal parto). Oltre al valore di vitamina D, nelle madri, sono stati considerati altri parametri quali: età, etnia (caucasica/non caucasica), BMI pregravidico, BMI al momento del parto, aumento ponderale, uso di integratori contenenti vitamina D in gravidanza, abitudine tabagica in gravidanza, numero di precedenti gravidanza e tipo di parto. Nel neonato oltre al dosaggio di vitamina D sono stati valutati altri parametri quali: peso (gr), lunghezza (cm), circonferenza cranica (cm) e punteggio Apgar al 1° e 5° minuto di vita. Per la raccolta di questi dati sono state consultate le cartelle cliniche cartacee. Lo stato vitaminico D delle madri e dei neonati è stato definito tenendo conto dei livelli circolanti di 25(OH)D in relazione ai cut off di riferimento a livello internazionale

(carezza grave ≤ 10 ng/ml; carezza 11-19 ng/ml; insufficienza 20 - 29 ng/ml; valori normali ≥ 30 ng/ml).

3.3 Dosaggio 25(OH)D

I livelli di Vitamina D Totale sono stati misurati nel plasma dei soggetti in studio (madri e relativi neonati) mediante il metodo ELISA a sandwich fornito da DRG Instruments GmbH (Marburg, Germany) basato sul principio del legame competitivo. Nel primo passaggio i campioni vengono pretrattati con un tampone denaturante per estrarre l'analita, dal momento che la maggior parte del 25-OH Vit D circolante è legato al VDBP *in vivo*. Dopo l'estrazione, vengono aggiunti l'enzyme conjugate e l'enzyme complex. Il campione così ottenuto è trasferito nei pozzetti insieme agli standard. Il 25-OH Vit D endogeno di ciascun campione compete con il 25-OH Vit D coniugato con la biotina per legare il VDBG che si trova immobilizzato sulla piastra. Il legame del 25-OH Vit D coniugato con la biotina viene rilevato in seguito all'aggiunta di streptavidina marcata con la perossidasi. L'incubazione è seguita da lavaggi per eliminare i componenti non legati. La reazione colorimetrica viene innescata dall'aggiunta del substrato e terminata dopo un tempo

definito. L'intensità del colore, letto ad una lunghezza d'onda di 450 nm, è inversamente proporzionale alla concentrazione di 25-OH Vitamina D nel campione. Il saggio è stato condotto su micropiastre a 96 pozzetti utilizzando un lettore per micropiastre (Synergy HT, Bio-tek, Winooski, VT, USA). Le concentrazioni dei campioni e dei controlli sono espresse in ng/mL.

3.4 Analisi Statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software Medcalc Versione 12.7.0.0.

La normalità delle variabili continue è stata valutata mediante il test D'Agostino-Pearson. Le variabili a distribuzione normale sono state riportate come media $\pm$ deviazione standard (DS), le restanti come mediana (range interquartile, IQR). Le variabili dicotomiche sono state riportate come numero (percentuale, %). I test utilizzati per i confronti sono stati il t-test, il test chi-quadro, il Mann-Whitney, l'one-way ANOVA o il Kruskal-Wallis, come appropriato. Una analisi multivariata lineare è stata condotta per valutare le associazioni con i livelli di vitamina D materni/neonatali e la differenza tra gli stessi.

4. RISULTATI

Analisi descrittiva del campione

Nel periodo di studio un totale di **30 pazienti** che rientravano nei criteri di inclusione e di esclusione sono state incluse nell'analisi finale, insieme con i rispettivi **30 neonati**.

L'età media $\pm$ DS al momento del parto è stata di 32.0 ± 4.8 anni e il BMI medio $\pm$ DS pregravidico è stato di 23.1 ± 3.9 . Le pazienti presentavano un incremento ponderale medio $\pm$ DS di 11.6 ± 4.6 kg fino al momento del parto, con un BMI medio $\pm$ DS di 27.3 ± 4.0 .

Un totale di 11 (36.7%) pazienti aveva utilizzato integratori contenenti vitamina D durante il corso della gravidanza e 7 (23.3%) riferivano di aver fumato durante la gestazione.

Il numero mediano (IQR) di pregresse gravidanze è stato di 0 (0-1), 5 (16.7%) pazienti riportavano un pregresso parto vaginale e 3 (10.0%) un pregresso taglio cesareo.

Le gravidanze delle pazienti incluse risultavano a basso rischio in 27 (90.0%) casi e la modalità del parto è stata per via vaginale, senza complicanze intrapartum o nel post-partum/puerperio. Le restanti 3 (10.0%) pazienti presentavano come unico fattore di rischio un pregresso taglio cesareo. Tali pazienti non risultavano elegibili per

travaglio di prova dopo pregresso taglio cesareo e sono pertanto state sottoposte a taglio cesareo iterativo.

L'epoca gestazionale media $\pm$ DS al momento del parto è stata di 40.0 ± 1.0 settimane gestazionali. I valori mediani (IQR) di Apgar al 1° e al 5° sono stati rispettivamente di 9 (9-9) e 10 (10-10). Il peso neonatale medio $\pm$ DS alla nascita è stato di 3447 ± 330 g, la lunghezza media $\pm$ DS di 51.1 ± 1.7 cm e la circonferenza cranica media $\pm$ DS di 34.3 ± 1.0 cm.

Stato vitaminico materno

Il livello medio $\pm$ DS di vitamina D materno al momento del parto era di 30.2 ± 13.0 ng/ml mentre il livello medio $\pm$ DS da sangue cordonale era di 34.4 ± 13.9 ng/ml ($p = 0.23$).

Uno stato di “ipovitaminosi D” (valori < 30 ng/ml) è stato riscontrato in 15 (50%) pazienti; in particolare, 9 (30.0%) presentavano una “insufficienza” (valori 20-29 ng/ml), 5 (16.7%) una “carenza” (valori 10-19 ng/ml) e una paziente (3.3%) uno stato di “grave carenza” (valori < 9 ng/ml) (Figura 9).

In queste pazienti il valore di 25(OH)D più basso riscontrato è stato pari a 4.7 ng/ml, mentre il valore di 25(OH)D più alto riscontrato è stato pari a 59.8 ng/ml.

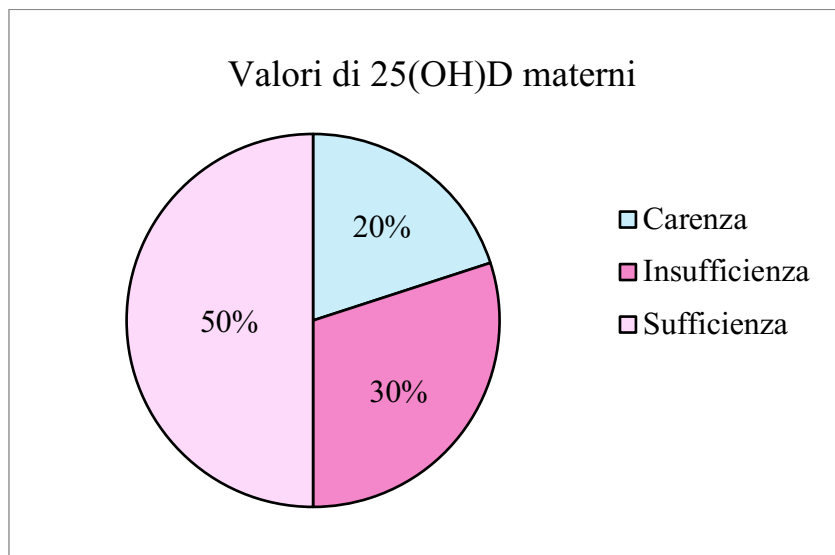


Figura 9 Percentuali dei livelli di 25(OH)D materni.

Stato vitaminico neonatale

Il livello medio $\pm$ DS da sangue cordonale era di 34.4 ± 13.9 ng/ml. Uno stato di “ipovitaminosi D” (valori < 30 ng/ml) è stato riscontrato in 9 (30%) pazienti; in particolare, 5 (16,7 %) presentavano una “insufficienza” (valori 20-29 ng/ml), 3 (10.0%) una “carenza” (valori 10-19 ng/ml) e un paziente (3.3%) uno stato di “grave carenza” (valori < 9 ng/ml) (Figura 10).

In questi pazienti il valore di 25(OH)D cordonale più basso riscontrato è stato pari a 6.4 ng/ml, mentre il valore di 25(OH)D cordonale più alto riscontrato è stato pari a 69.7 ng/ml.

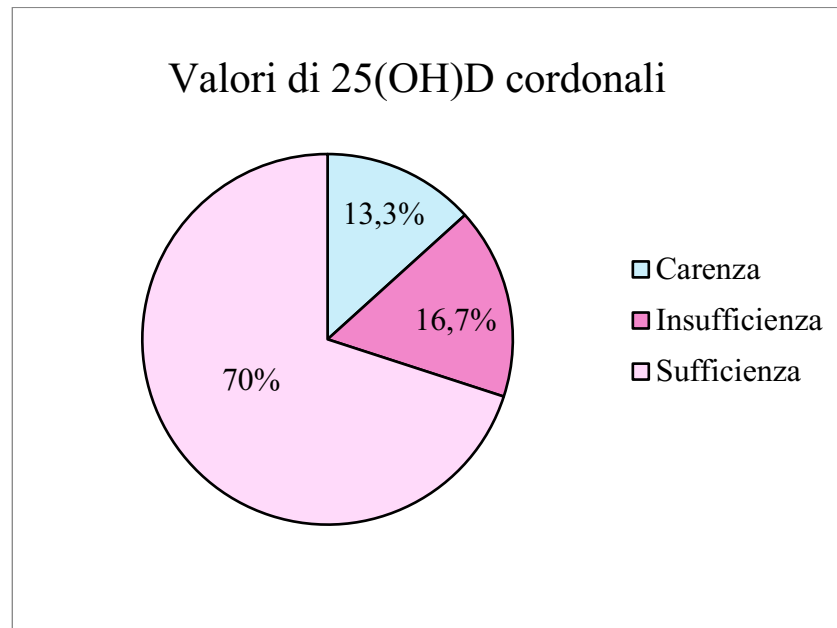


Figura 10 Percentuali dei livelli di 25(OH)D cordonali.

La differenza mediana (IQR) dei valori tra neonato e madre era di 2.8 (1.7–9) ng/ml.

Esiste una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di 25(OH)D materno e quelli di 25(OH)D neonatale ($r= 0.77$; $p<0.01$) (Figura 11).

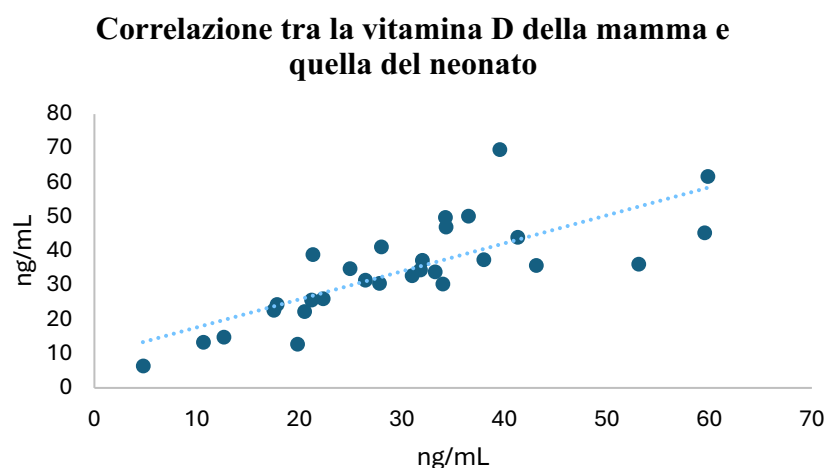


Figura 11 Correlazione tra livelli di 25(OH)D materni e i livelli di 25(OH)D neonatali.

In tabella 1 sono riportati la percentuale di neonati con valori normali di vitamina D e la differenza dei valori neonato-madre a seconda della classe di livello di vitamina D di appartenenza della madre.

Tabella 1 Livelli di vitamina D materna e neonatale alla nascita

Livelli di Vitamina D	Pazienti (n = 30)	Neonati con valori normali	Differenza neonato - madre
Valori normali	15 (50.0)	15/15 (100%)	2 (-2.7 – 11.0)
Insufficienza	9 (30.0)	6/9 (66.7%)	5.2 (3.6 – 10.9)
Carenza/grave carenza	6 (20.0)	0/6 (-)	2.6 (1.7 – 5.3)
			p = 0.18

La tabella 2 riporta l'analisi multivariata lineare considerando come variabili dipendenti i livelli di vitamina D materni, i livelli di vitamina D neonatali e la differenza tra neonato e madre, rispettivamente.

Tabella 2 – Analisi multivariata lineare

Caratteristica	Vitamina D materna		Vitamina D neonatale		Differenza neonato-madre	
	r	p	r	p	r	p
Età	-0.37	0.18	-0.32	0.25	0.01	0.98
Etnia non caucasica	-0.36	0.18	-0.60	0.02	-0.42	0.12
N° precedenti gravidanze	0.11	0.70	0.46	0.08	0.44	0.10
BMI pregravidico	-0.48	0.07	-0.44	0.11	-0.02	0.96
BMI finale	0.48	0.07	0.44	0.11	0.02	0.95
Incremento ponderale	-0.48	0.07	-0.46	0.09	-0.05	0.86
Fumo	-0.39	0.15	- 0.07	0.82	0.33	0.23
Integratori con vit. D	0.64	<0.01	0.29	0.30	-0.44	0.10
Epoca gestazionale	-0.12	0.67	-0.15	0.60	-0.05	0.85
Peso neonatale	0.40	0.15	0.46	0.08	0.17	0.54
Circonferenza cranica	-0.34	0.21	-0.16	0.57	0.18	0.53
Lunghezza neonato	0.06	0.84	0.13	0.63	0.10	0.72

Riguardo i livelli di vitamina D materni, l'unico fattore risultato associato in maniera significativa e indipendente è stato l'utilizzo in gravidanza di integratori contenenti vitamina D ($r = 0.64$, $p < 0.01$) (Figura 11 e 12).

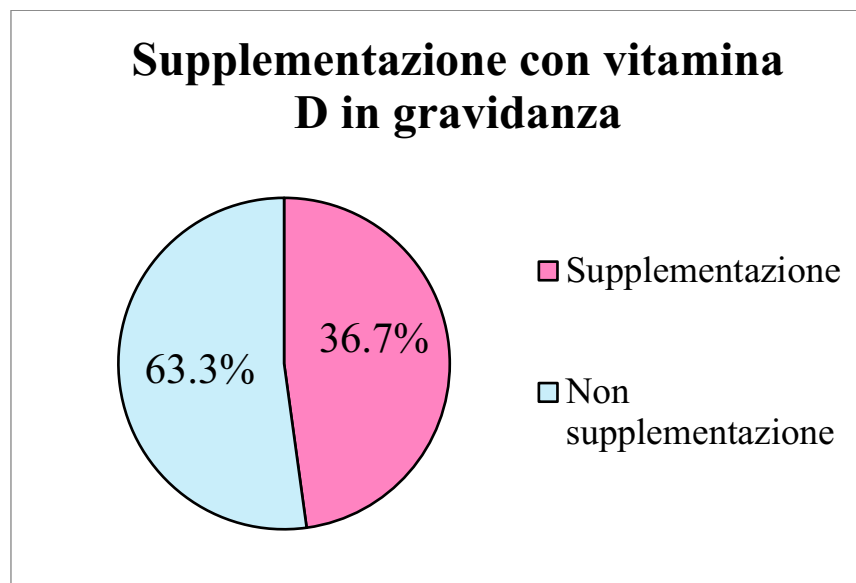


Figura 11 Uso di supplementazione con vitamina D in gravidanza.

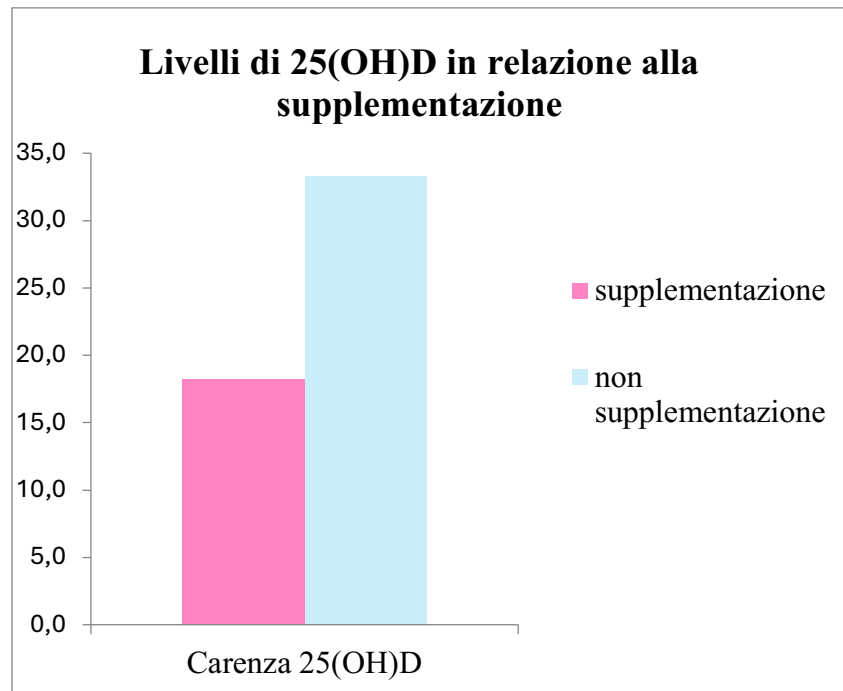


Figura 12 Livelli di 25(OH)D in relazione alla supplementazione
materna con vitamina D

L'unico fattore associato in maniera significativa e indipendente ai livelli di vitamina D neonatali è stata l'etnia non caucasica del neonato ($r = -0.60$, $p = 0.02$) (Figura 13).

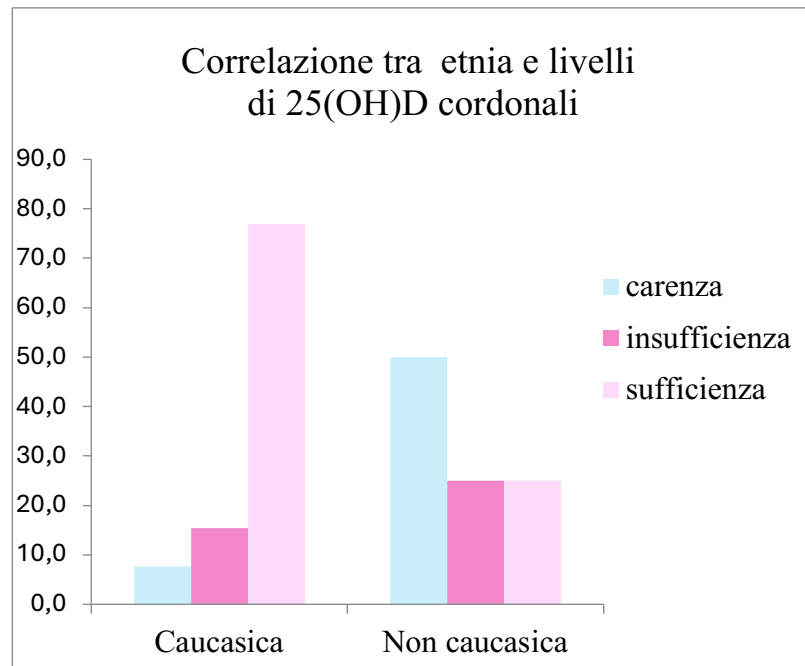


Figura 13 Livelli di 25(OH)D cordonali in relazione al tipo di etnia.

Dai risultati ottenuti si può evincere che non esiste una correlazione statisticamente significativa tra il valore di 25(OH)D materno al momento del parto e l'età materna ($p=0.18$), l'etnia non caucasica ($p=0.18$), il numero di precedenti gravidanze ($p=0.70$), il BMI pregravidico e finale ($p=0.07 - p=0.07$), l'incremento ponderale ($p=0.07$), il fumo in gravidanza ($p=0.15$), l'epoca gestazionale ($p=0.67$), il peso neonatale ($p=0.15$), la circonferenza cranica ($p=0.21$) e la lunghezza neonatale ($p=0.84$).

Nei neonati non è stata rilevata una associazione statisticamente significativa tra i valori di 25(OH)D cordonali al parto ed età materna

($p=0.25$), numero di precedenti gravidanze ($p= 0.08$), il BMI pregravidico e finale ($p=0.11$ - $p=0.11$), l'incremento ponderale ($p=0.09$), il fumo in gravidanza ($p=0.82$), l'epoca gestazionale ($p=0.60$), l'integrazione con vitamina D ($p= 0.30$), il peso neonatale ($p= 0.08$), la circonferenza cranica ($p= 0.57$) e la lunghezza ($p= 0.63$).

5. DISCUSSIONE

La vitamina D riveste un ruolo fondamentale durante la gravidanza, in quanto contribuisce al mantenimento dell'omeostasi calcio-fosforo materna e allo sviluppo scheletrico fetale. Negli ultimi anni numerosi studi (Rajneeta S, 2016) hanno evidenziato come l'ipovitaminosi D rappresenti una condizione frequente anche nelle donne con gravidanza fisiologica, suscitando crescente interesse per le possibili ripercussioni sulla salute materna e neonatale. In questo contesto, il presente studio ha valutato lo stato vitaminico materno e neonatale al momento del parto e i principali fattori associati ai livelli di 25(OH)D.

Uno dei principali risultati emersi dal presente studio è l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nelle gestanti. Infatti, il 50% delle donne presentava concentrazioni sieriche di 25(OH)D inferiori a 30 ng/ml, comprendendo casi di insufficienza, carenza e grave carenza. Tale dato risulta in linea con quanto riportato dalla review di Saraf et al. (Rajneeta S, 2016), che analizzando studi condotti in diverse popolazioni, ha evidenziato come l'ipovitaminosi D rappresenti una condizione frequente durante la gravidanza, con una prevalenza elevata ma variabile in relazione alle caratteristiche della

popolazione studiata, alla latitudine, alla stagione e ai criteri utilizzati per definire la carenza.

Analogamente, Holick ha evidenziato (Holick M.F, 2017) come la carenza di vitamina D rappresenti un problema di salute pubblica globale, influenzato da molteplici fattori quali l'esposizione alla radiazione solare, la pigmentazione cutanea, le abitudini alimentari e l'eventuale supplementazione. L'autore sottolinea inoltre come l'ipovitaminosi D sia stata associata a numerose condizioni patologiche, comprese patologie scheletriche, malattie cardiovascolari, disordini autoimmuni, infezioni, diabete di tipo 2, disturbi neurologici e ad alcune complicanze della gravidanza.

Un altro risultato di particolare interesse è rappresentato dalla forte correlazione osservata tra le concentrazioni materne e quelle cordonali di 25(OH)D ($r = 0.77$; $p < 0.01$). Questo dato conferma come lo stato vitaminico del neonato dipenda strettamente da quello materno, essendo la 25(OH)D trasferita attraverso la placenta durante la gravidanza. I meccanismi biologici alla base di questa stretta interdipendenza sono descritti in dettaglio da Karras et al. (Karras S, 2017) i quali evidenziano che il tessuto placentare non si limita a esprimere il recettore VDR e la VDBP, ma presenta anche l'enzima

1- α -idrossilasi. L'attività di quest'ultimo risulta strettamente dipendente dalla disponibilità del substrato presente nel circolo materno. Di conseguenza, la produzione locale di calcitriolo a livello dell'interfaccia feto-materna, così come il suo trasferimento al feto, dipendono in modo diretto dallo stato nutrizionale materno per la vitamina D.

Anche Saraf et al. (Rajneeta S, 2016) evidenziano come la maggior parte degli studi riporti una correlazione positiva tra i livelli materni e quelli neonatali di 25(OH) in linea con quanto osservato nel presente studio.

I risultati ottenuti, inoltre, evidenziano che l'unico fattore associato in maniera significativa e indipendente ai livelli sierici di 25(OH)D nelle madri è l'utilizzo in gravidanza di integratori contenenti vitamina D ($r = 0.64$, $p < 0.01$). Tale risultato è coerente con quanto riportato da Amberntsson (Amberntsson A, 2023), secondo cui la supplementazione rappresenta uno dei principali determinanti modificabili dello stato vitaminico materno. Analogamente, Mir et al. (Mir SA, 2016) hanno dimostrato che la supplementazione di questa vitamina durante la gravidanza determini un incremento

significativo delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D rispetto all'assenza di integrazione.

Per quanto riguarda i livelli neonatali di vitamina D, l'unico fattore risultato significativamente associato è l'etnia non caucasica. Questo dato riflette una complessa interazione tra fattori biologici, ambientali e comportamentali. La sintesi cutanea di vitamina D₃ dipende dalla quantità di radiazione UVB che raggiunge l'epidermide; pertanto, qualsiasi fattore che ne riduca la penetrazione determina una diminuzione della produzione di colecalciferolo.

In questo contesto, la melanina cutanea rappresenta un importante filtro naturale, in grado di assorbire le radiazioni UVB e ridurre in modo significativo la sintesi cutanea di vitamina D₃ nei soggetti con elevata pigmentazione. Di conseguenza, gli individui con fototipo più scuro necessitano di tempi di esposizione solare più lunghi per produrre quantità equivalenti di vitamina D rispetto ai soggetti con pelle chiara (Maitra S, 2025).

Coerentemente con tali evidenze fisiologiche, analisi condotte su dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) hanno evidenziato marcate differenze etniche nei livelli di 25(OH)D, con una prevalenza di carenza significativamente più elevata nelle

donne afroamericane rispetto alle donne caucasiche negli Stati Uniti (Bodnar LM, 2007). Di conseguenza, durante la gravidanza, le donne appartenenti a tali gruppi presentano più frequentemente concentrazioni sieriche ridotte di 25(OH)D, condizione che può riflettersi direttamente sui livelli neonatali, in considerazione della stretta correlazione materno-fetale determinata dal trasferimento placentare della vitamina D (Mulligan ML, 2010). Oltre ai determinanti biologici, il rischio di ipovitaminosi D è influenzato anche da fattori socio-culturali e ambientali, tra cui una ridotta esposizione alla luce solare, l'utilizzo di un abbigliamento più coprente e differenti abitudini alimentari, elementi che possono contribuire ad aumentare la prevalenza della carenza di vitamina D nelle popolazioni non caucasiche (Mithal A, 2009) .

Nel presente studio non sono emerse associazioni significative tra i livelli materni di 25(OH)D e i principali parametri materni e neonatali analizzati, tra cui età materna, BMI pregravidico e finale, incremento ponderale gestazionale, abitudine tabagica e parametri antropometrici neonatali.

Sebbene la letteratura abbia evidenziato una possibile relazione inversa tra adiposità e livelli sierici di vitamina D, dovuta alla deposizione di quest'ultima nel tessuto adiposo (Wortsman J, 2000), tale associazione non è stata confermata nel nostro campione. Questo risultato è coerente con la variabilità dei dati presenti in letteratura e potrebbe essere attribuito alla ridotta numerosità campionaria e all'omogeneità della popolazione studiata (Palacios C, 2014).

In linea con quanto osservato in precedenza, gran parte dei parametri materno-infantili presi in esame non ha mostrato alcuna correlazione statistica rilevante con le concentrazioni di 25(OH)D alla nascita. In particolare, né il BMI materno pregravidico e finale né l'incremento ponderale gestazionale sono risultati associati ai livelli cordonali di 25(OH)D. Ciò suggerisce che, una volta disponibile nel circolo materno, il trasferimento della vitamina D al compartimento fetale sia regolato da complessi meccanismi placentari che contribuiscono a determinare lo stato vitaminico neonatale (Mao D, 2024).

La mancata correlazione tra peso alla nascita ($p=0.08$), la lunghezza ($p=0.63$) e la circonferenza cranica ($p=0.57$) con i livelli di 25(OH)D suggerisce che, nel campione esaminato, lo status vitaminico neonatale non abbia influenzato la crescita fetale a termine, come

supportato anche da diversi studi (Wierzejska R, 2018). Tali evidenze suggeriscono che, in assenza di stati di carenza severa, le variazioni standard dei livelli vitaminici non esercitano un effetto clinicamente rilevante sulle metriche di crescita fetale.

In merito alle caratteristiche materne, non è stata rilevata una significatività statistica in relazione all'età materna ($p=0.25$) e al numero di gravidanze precedenti ($p=0.08$). Analogamente, l'analisi del fumo in gravidanza ($p=0.82$) e dell'epoca gestazionale ($p=0.60$) non ha mostrato un impatto diretto sui livelli cordonali di vitamina D. Se per l'epoca gestazionale il dato è coerente con la composizione del campione (composto prevalentemente da nati a termine), l'assenza di effetto del fumo potrebbe essere legata a una bassa prevalenza o intensità dell'abitudine tabagica nella coorte esaminata, che non ha alterato i meccanismi di trasporto placentare del nutriente. Infine, un dato di particolare interesse clinico è rappresentato dalla mancanza di associazione tra la 25(OH)D cordonale e l'integrazione materna con vitamina D ($p=0.30$). Tale risultato suggerisce che, nel campione esaminato, la supplementazione non abbia determinato un incremento significativo dei livelli cordonali, probabilmente in relazione alla dose, alla durata dell'integrazione o alla limitata

numerosità del campione. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato che l'aumento dei livelli materni di vitamina D non si traduce necessariamente in un miglioramento degli esiti della crescita fetale. In particolare, Roth et al. (Roth DE, 2018) hanno osservato che la supplementazione materna dalla metà della gravidanza fino al parto non determinava benefici significativi sulla crescita fetale o infantile.

6. CONCLUSIONI

Il presente studio ha analizzato lo stato vitaminico materno e neonatale di vitamina D al momento del parto, evidenziando una elevata prevalenza di ipovitaminosi D nella popolazione esaminata, con una quota significativa di donne che presentavano insufficienza, carenza o grave carenza di 25(OH)D.

I risultati hanno mostrato una differenza mediana modesta tra i livelli materni e cordonali di vitamina D e una correlazione statisticamente significativa tra le due concentrazioni, confermando la stretta dipendenza dello stato vitaminico neonatale da quello materno.

L'analisi dei fattori associati ha evidenziato che l'unico determinante significativo dei livelli materni di 25(OH)D è risultato essere l'utilizzo di integratori durante la gravidanza, mentre per quanto riguarda i livelli cordonali l'unico fattore significativamente associato è stata l'etnia non caucasica.

Non sono emerse associazioni statisticamente significative tra i livelli di 25(OH)D e le principali variabili materne analizzate, tra cui età, BMI pregravidico e finale, incremento ponderale gestazionale, fumo in gravidanza ed epoca gestazionale. Analogamente, non è stata osservata alcuna correlazione tra lo stato vitaminico neonatale e i

parametri antropometrici alla nascita (peso, lunghezza e circonferenza cranica), suggerendo che, nel campione studiato, la vitamina D non abbia influenzato in modo significativo la crescita fetale a termine.

Infine, non è stata riscontrata un'associazione tra supplementazione materna e livelli cordonali di 25(OH)D, dato che potrebbe riflettere la variabilità individuale nella risposta all'integrazione, nonché la limitata numerosità del campione.

In conclusione, i risultati ottenuti confermano la diffusione dell'ipovitaminosi D in gravidanza e la forte correlazione tra stato vitaminico materno e neonatale. L'analisi dei fattori associati ha evidenziato come i principali determinanti dei livelli di 25(OH)D siano risultati la supplementazione materna durante la gravidanza e l'etnia non caucasica, rispettivamente per i livelli materni e neonatali. Al contrario, mentre tutte le altre variabili considerate non hanno mostrato un impatto significativo, emerge chiaramente il ruolo cardine della nutrizione e dell'integrazione nel periodo gestazionale. Se da un lato l'alimentazione rappresenta il pilastro per il benessere generale di madre e feto, dall'altro l'apporto dietetico di vitamina D

si rivela spesso insufficiente a colmare il fabbisogno della gravidanza. La supplementazione mirata rappresenta pertanto un importante strumento di prevenzione, fondamentale non solo per correggere il deficit materno, ma anche per favorire un adeguato trasferimento transplacentare della vitamina D e sostenere la salute del neonato.

RINGRAZIAMENTI

-

Desidero ringraziare infinitamente la mia relatrice, la **Prof.ssa Arianna Vignini**, per avermi accompagnata passo dopo passo in questo percorso. La sua costante disponibilità, la sua competenza e il suo supporto sono stati fondamentali per la realizzazione di questa tesi e hanno rappresentato un importante sostegno durante tutto il percorso.

Un sentito ringraziamento va al mio I Correlatore, il **Prof. Stefano Raffaele Giannubilo**, per aver reso possibile lo svolgimento dello studio e per aver messo a disposizione i dati clinici raccolti presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Un ringraziamento sincero va a **Tiziana Di Crescenzo**, mia seconda correlatrice, e a **Valentina Membrino** per il tempo che mi hanno dedicato, la loro costante disponibilità e il prezioso supporto che mi hanno fornito durante la stesura della tesi.

Bibliografia

- Agarwal S., Kovilam. O. (2018). Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 58(5): 755–69.
- Aghajafari F, Field CJ, (2016). The Current recommended vitamin D intake guideline for diet and supplements during pregnancy is not adequate to achieve vitamin D sufficiency for most pregnant women. *PLoS ONE* , 11(7): e0157262.
- Alvino G, Cetin I. (2008). Ruolo degli acidi grassi omega-3 LC-PUFA in gravidanza e nell'allattamento. *il Ginecologo. Rivista di Ostetricia e Ginecologia*, Vol.3, No.1.
- Amberntsson A, Bärebring L. (2023). Vitamin D intake and determinants of vitamin D status during pregnancy in The Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Front Nutr.*, 10:1111004. doi: 10.3389/fnut.2023.1111004. PMID: 37426186; PMCID: PMC10327547.
- Amraei M, Mohamadpour S, (2018). A effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers Endocrinology* , 9:7.

- Bikle D. (2025). Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. *Endotext*.
- Bikle D.D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, 21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529992; PMCID: PMC3968073.
- Bodnar LM, Simhan H, (2007). High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their newborns. . *J Nutr.* , 137(2):447-52. doi: 10.1093/jn/137.2.447. PMID: 17237325; PMCID: PMC4288960.
- Brink LR, Bender T, (2022). Ottimizzare la nutrizione materna: l'importanza di un approccio su misura. *National Library of Medicine*, 6(9):nzac118. doi: 10.1093/cdn/nzac118.
- Cadario F, Savastio S, (2015). Prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the north of Italy: a call to act with a stronger prevention program. *PLoS ONE*, 10(6): e0129586.
- Centro di Ricerca alimenti e nutrizione, C. (2018). La gravidanza: alimentazione, stili di vita e attività fisica. *Linee Guida per una sana alimentazione. Dossier Scientifico*.

- Christakos S, Dhawan P, (2010). Mechanisms involved in vitamin D mediated intestinal calcium absorption and in non-classical actions of vitamin. *Author Manuscript*, 21(1-2):183-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.005. Epub 2010 Mar 7. PMID: 20214989; PMCID: PMC2906645.
- Christakos S, Dhawan P, (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *physiological review*, 96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.
- Costantine M.M, (2014). Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.*, 5:65. doi: 10.3389/fphar.2014.00065. PMID: 24772083; PMCID: PMC3982119.
- .Curtis EM, Moon R, (2018). Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull.* , 126(1): 57–77.
- De-Regil LM, Palacios C, (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 1. Art. No.: CD008873.
- Di Mauro G, Saggese G, (2015). Vitamina D in età pediatrica. *Consensus*, :176-7. .

- Dix CF, Bauer J, (2017). Association of sun exposure, skin colour and body mass index with vitamin D status in individuals who are morbidly obese. *Nutrients* , 9:1094.
- Duttaroy AK, Basak S, (2022). Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol.*, 12:787848. doi: 10.3389/fphys.2021.787848. PMID: 35126178; PMCID: PMC8811195.
- Forsyth JS, Willatts P, (2003). Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow-up of randomized controlled trial. *bmj*.
- Glinioer D, (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997 Jun;18(3):404-33. doi: 10.1210/edrv.18.3.0300. PMID: 9183570.
- Guasch-Ferré M, Willet W.C, (2021). The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *wiley*.
- Holick M, (2007). Vitamin D Deficiency. *The New England journal of medicine.*, 357. 266-81. 10.1056/NEJMra070553.

- Holick M.F, (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*, 18, 153–165 <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- Infante M, Ricordi C, (2019). Influence of vitamin D on islet autoimmunity and Beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*, 11, 2185. .
- Kampmann U, Knorr S, (2019). Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.*, 5320156. doi: 10.1155/2019/5320156. PMID: 31828161; PMCID: PMC6885766.
- Kanimozhi N.V, Chinta S, (2026). Maternal nutrition and metabolic adaptations for healthy pregnancy and fetal programming, Food and Humanity,. *ScienceDirect*, Volume 6.
- Karras S, Wagner C, (2017). Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 2017; 86, 112-123.
- Khundmiri S.J, Murray R, (2016). PTH and Vitamin D. *Compr Physiol.*, 6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071. PMID: 27065162; PMCID: PMC11163478.

- Krieger JP, Cabaset S, (2018). Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in the third trimester of pregnancy: a multicentre study of Switzerland. *British Journal of Nutrition*, 119: 299-309.
- Maitra S, Arkopala B, (2025). Melanin and Vitamin D: Unravelling the Mechanism and Coalition of Two Archaic Biomolecules in Human Evolution and Health. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol*, 112, 235–242
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2025.155989>.
- Mansur JL, Oliveri B, (2022). Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*, 14(9):1900. doi: 10.3390/nu14091900. PMID: 35565867; PMCID: PMC9105305.
- Mao D, Yuen L, (2024). The Association of Prenatal Vitamin D Status With Pregnancy and Neonatal Outcomes. *Journal of the Endocrine Society*, bvad142, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad142>.
- Maslova E, Hensen S, (2017). Maternal protein intake in pregnancy and offspring metabolic health at age 9-16 y: results from a Danish cohort of gestational diabetes mellitus pregnancies and controls. *American journal of clinical nutrition*, 623-636.
- Mir SA, Masoodi S, (2016). Efficacy and safety of Vitamin D supplementation during pregnancy: A randomized trial of two different levels of dosing on maternal and neonatal Vitamin D outcome. *Indian J*

Endocrinol Metab., 20(3):337-42. doi: 10.4103/2230-8210.179991.

PMID: 27186550; PMCID: PMC4855961.

-Mithal A, Wahl D, (2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>.

-Moon RJ, Harvey N, (2016). Determinants of the Maternal 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D Supplementation During Pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(12): 5012-20.

-Moreira A, da Fonsesca P, (2026). Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. *ScienceDirect*.

-Most J, Dervis S, (2019). Energy Intake Requirements in Pregnancy. *Nutrients.*, 1812. doi: 10.3390/nu11081812. PMID: 31390778; PMCID: PMC6723706.

-Mulligan M.L, Felton S, (2010). Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Pages 429.e1-429.e9, ISSN 0002-9378, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.002>.

-Muñoz J.L, (2024). Physical changes during pregnancy. *MSD MANUAL*.

- National Institutes of Health, O. o. (2025). *Vitamin D – Fact Sheet for Health Professionals*. Tratto da Office of Dietary Supplements:
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- Palacios C, Gonzales L, (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 144 Pt A:138-45.
doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003. Epub 2013 Nov 12. PMID:
24239505; PMCID: PMC4018438.
- Pellicer A, (2024). *L'importanza degli estrogeni per la gravidanza*.
Tratto da iviitalia: https://ivitalia.it/blog/estrogeni-gravidanza/#Funzione_degli_estrogeni
- Perez-Lopez FR, Pasupuleti , (2015). Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Society for Reproductive Medicine*, ;104(5):0015-0282.
- Pligt P, Willcox J, (2018). Association of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. . *Nutrients* , 10, 640. .
- Rajneeta S, Morton S, (2016). Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.*,

12(4):647-68. doi: 10.1111/mcn.12210.Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373311; PMCID: PMC6860156.

-Rodda CP, Benson J, (2015). Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. . *Clinical Endocrinology* , 83, 363–8.

-Roth DE, Morris S, (2018). Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med.*, 379(6):535-546. doi:.

Sablok A, B. A. (2015). Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clinical Endocrinology* , 83: 536–41.

-Salazar-Petres ER, Sferruzzi P, (2022). Pregnancy-induced changes in β -cell function: what are the key players? . *J Physiol.* , ; 600(5):1089-1117).

-SINU (2024). *LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. Milano: Edra S.p.A.

-Sotunde OF, Laliberte A, (2019). Maternal risk factors and newborn infant vitamin D status: a scoping literature review. . *Nutrition research*, 63: 1-20. .

- Tripkovic L, Lambert H, (2012). Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.*, 95(6):1357-64. doi: 10.3945/ajcn.111.031070. Epub 2012 May 2. PMID: 22552031; PMCID: PMC3349454.
- Uauy R, Hoffman D, (2003). in- fant studies of DHA and ARA supplementa- tion on neurodevelopment: results of ran- domized controlled trials. . *J Pediatr.*
- Varghese J, Khajuria A, (2023). Endocrine changes during pregnancy (a clinical updated review for a time-bound prospective study). *Santosh University Journal of Health Sciences*, 9(2):p 204-208.
- Weaver S.R, Rendeiro C, (2021). Fine wine or sour grapes? A systematic review and meta-analysis of the impact of red wine polyphenols on vascular health. *European Journal of Nutrition*, Volume 60, pages 1–28.
- Wierzejska R, Jarosz M, (2018). Maternal and Cord Blood Vitamin D Status and Anthropometric Measurements in Term Newborns at Birth. . *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9:9. doi: 10.3389/fendo.2018.00009. PMID: 29472892; PMCID: PMC5810294.

- Wortsman J, Matsuoka L, (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. . *Am J Clin Nutr.*, 690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1342. PMID: 10966885.
- Wright C.M, (2011). Biographical notes on Ancel Keys and Salim Yusuf: origins and significance of the Seven Countries Study and the INTERHEART Study. *J Clin Lipidol.*, 5(6):434-40. doi: 10.1016/j.jacl.2011.09.003. Epub 2011 Sep 22. PMID: 22108146.
- Yazarlou F, Alizadeh F, (2024). Genes & Nutrition. *Springer Nature*, 19:5 <https://doi.org/10.1186/s12263-024-00739-4>.