

# ***INDICE***

## **0. ABSTRACT**

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 Definizione e ruolo della gravidanza**

1.1.1 Metabolismo della vitamina D

1.1.2 Metabolismo del calcio

1.1.3 Alimentazione e attività fisica

### **1.2 Patogenesi della fragilità ossea**

### **1.3 Metodiche per la diagnosi della fragilità ossea**

1.3.1 Diagnosi strumentale dell'osteoporosi

1.3.2 Diagnosi di laboratorio dell'osteoporosi

1.3.3 Rischio di fratture e densità ossea

### **1.4 La cura e la prevenzione in gravidanza**

### **1.5 Linee Guida alimentari in gravidanza**

## **2. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

## **3. MATERIALI E METODI**

3.1 Disegno di studio

3.2 Popolazione

3.3 Campione e campionamento

3.4 Setting e periodo di analisi

3.5 Variabili

3.6 Strumenti

## **4. RISULTATI**

## **5. DISCUSSIONE**

## **6. CONCLUSIONI**

## **7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

## ***0. Abstract***

***Introduzione.*** L'osso della donna è soggetto a cambiamenti significativi durante la gravidanza dovuti alla concorrenza di numerosi fattori. Si innesca, infatti, un complesso meccanismo di omeostasi del tessuto osseo, in cui competono ormoni, proteine e meccanismi cellulari, alcuni compresi nell'anabolismo, altri nel catabolismo scheletrico. Lo stile di vita potrebbe avere un impatto negativo sulla massa ossea durante la gravidanza: talvolta, infatti, l'attività fisica risulta insufficiente e l'alimentazione poco pertinente alle reali necessità di madre e bambino. A tal proposito, appare fondamentale introdurre le adeguate quantità di calcio e vitamina D attraverso la dieta, per evitare problematiche al feto, alla composizione ossea della donna e limitare il rischio di fratture. Da poco è stata introdotta nella pratica clinica la REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry), una innovativa tecnica basata su ultrasuoni, per una stima accurata della densità della massa ossea in siti anatomici come il collo del femore e la spina lombare. Questa si presta all'utilizzo sulle donne in gravidanza, poiché non le sottopone a radiazioni ionizzanti, come invece la DEXA. Recenti studi hanno dimostrato l'importanza dell'integrazione di vitamina D in gravidanza, analizzato i dosaggi da somministrare (6) (32) e l'assunzione di calcio con la dieta (38), ma sono necessari ulteriori approfondimenti sulla ripercussione di tali apporti sulla composizione minerale ossea e sul rischio di fratture nella madre.

***Obiettivo.*** Indagare l'esistenza di una correlazione tra l'introito di calcio e vitamina D con la dieta e lo stato di composizione ossea in donne in gravidanza, per valutare il rischio di fratture.

***Materiali e metodi.*** Studio osservazionale di tipo retrospettivo condotto sulle donne in gravidanza afferenti presso la SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'AOU delle Marche, nel periodo compreso tra maggio e agosto 2024. Nel campione sono state incluse 6 donne in gravidanza, con età compresa tra 25 e 40 anni, con gravidanza non a rischio. I dati sono stati ricavati dalla documentazione assistenziale del reparto, tramite consultazione delle cartelle cliniche elettroniche e cartacee delle pazienti, raggruppati in un database Excel ed analizzati con l'utilizzo del software R versione 4.4.1.

**Risultati.** Analizzando il campione composto da 6 madri è emerso che nessuna donna ha subito fratture precedentemente ai rilevamenti, e il 16,7% di esse riferisce familiarità per osteoporosi. Solo il 33,3% delle donne assume sufficiente calcio con la dieta; il restante 66,7%, invece, non soddisfa i propri fabbisogni dello stesso micronutriente. Di quest'ultimo gruppo di donne, in particolare, il 50% presenta anche una bassa calcemia. I dosaggi ematici di vitamina D, permettono di dividere il gruppo di studio in tre classi: la prima, in cui i valori rientrano nel normale range (50%), la seconda in cui viene identificata una insufficienza (33,3%) e la terza che sfocia in carenza (16,7%). I dosaggi ematici del CTX nel campione evidenziano un buon turnover osseo, dal momento in cui tutte le gestanti presentano valori assolutamente regolari per età e gravidanza. I livelli di PTH non si discostano dai valori ematici attesi. In seguito all'analisi degli esiti dell'esame REMS, solamente 1 donna su 6 ha presentato uno Z-score ed una BMD tendenti al limite inferiore di normalità, pur non sfociando in osteopenia. Tutte le gestanti che hanno preso parte allo studio possiedono valori di fosforemia nella norma.

**Conclusioni.** Dai risultati ottenuti è possibile affermare che esiste una corrispondenza tra l'intake di calcio con la dieta e i livelli di calcemia nel sangue. Nelle pazienti si è riscontrato con una frequenza del 50% un livello ematico di vitamina D inferiore ai 30ng/ml raccomandati in gravidanza: è stato evidenziato come lo stato di insufficienza appartenesse alle donne che non ne assumevano già una regolare integrazione al momento dei rilevamenti. A valori di PTH e CTX nella norma, ma in corrispondenza di una carente assunzione di calcio con gli alimenti o in assenza di supplementazione di vitamina D, si assiste ad un meccanismo di funzionamento osseo tendente verso il catabolismo.

## ***1.Introduzione***

L'osso, al contrario di quanto si possa pensare, è un tessuto metabolicamente attivo, continuamente sottoposto a rimodellamento durante tutta la vita dell'individuo. In un periodo così delicato come la gravidanza, l'osso è soggetto a notevoli cambiamenti dovuti alla concorrenza di molteplici fattori. (15) Infatti, nonostante la sua formazione sia favorita da un aumento dei livelli di estrogeni, la richiesta fetale di calcio per lo sviluppo scheletrico, l'aumento della proteina relativa all'ormone paratiroideo (PTHrP) e l'aumento dell'ossitocina inducono il riassorbimento dell'osso materno.

Un ruolo fondamentale per la conservazione della salute dell'osso è ricoperto dallo stile di vita, e quindi dall'attività fisica e da una corretta alimentazione, nonché da una sufficiente esposizione solare: tutti fattori che possono facilmente venire a mancare, specialmente con l'avanzare della gravidanza. Non essendo opportuno sottoporre la donna in gravidanza ad un esame come la DEXA, è stata recentemente introdotta, in ambito clinico, una innovativa tecnica basata su ultrasuoni grazie alla quale è possibile analizzare siti anatomici come il collo del femore e la spina lombare: essa è conosciuta come REMS, o Densitometria Ossea ad Ultrasuoni. (27)

Se l'apporto di calcio con la dieta risulta insufficiente, esso viene ritirato dall'osso e può causare importanti problemi per la donna e per il feto, specialmente se in concomitanza con altre carenze. Strettamente legato all'omeostasi del calcio, ed anzi assolutamente necessario per il suo corretto funzionamento, appare il ruolo della vitamina D, con la quale il calcio porta avanti un minuzioso lavoro di regolazione ossea. Risulta quindi fondamentale attenersi alle Linee Guida relative all'introito di tali micronutrienti, talvolta ricorrendo ad una supplementazione, che per quanto riguarda la vitamina D è già riconosciuta e regolamentata in gravidanza dalla Nota 96 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. (39) Sono tuttavia necessari ulteriori approfondimenti sulla ripercussione dell'apporto di calcio e vitamina D con la dieta sulla composizione minerale ossea, considerando la moltitudine di fattori che collaborano all'omeostasi in gravidanza. Per non correre il rischio di sottovalutare le conseguenze che un importante deficit potrebbe comportare a madre e bambino, accanto alla figura del medico endocrinologo appare fondamentale il supporto di un dietista.

## ***1.1. Definizione e ruolo della gravidanza***

La gravidanza, o gestazione, rappresenta nella donna il periodo che si estende dalla fecondazione alla nascita del bambino. In corrispondenza di questo importante momento, tutto l'organismo si adatta per accogliere una nuova vita, e di conseguenza si appresta ad importanti cambiamenti metabolici e fisiologici. A tal proposito, va riservata una particolare attenzione alla salute dell'osso, che funge da sostegno ma anche da deposito e riserva di importanti micronutrienti.

### ***1.1.1 Metabolismo della vitamina D***

La vitamina D, o colecalciferolo, è una vitamina secosteroide liposolubile, e svolge un ruolo fondamentale per garantire l'omeostasi dell'organismo. Nell'uomo essa è presente sottoforma di provitamina D, che può essere attivata solo in seguito all'esposizione solare (radiazioni UVB). La sua forma attiva, invece, è considerata un ormone pleiotropico, poiché viene prodotta dall'organismo e svolge fondamentali azioni biologiche che si estendono a differenti sistemi ed organi. Specialmente durante le prime settimane di gravidanza, il ruolo della vitamina D è quello di modulatore, nonostante essa non perda mai la sua funzione di regolatore del metabolismo fosfo-calcico. Alla vitamina D è riconosciuta, oltre che al metabolismo del calcio e dell'osso, anche l'espressione della varietà dei geni che controllano più vie metaboliche legate alla funzione immunologica.

La vitamina D viene immessa nel nostro organismo tramite alcune fonti alimentari, sebbene siano davvero pochi gli alimenti che ne forniscono una quantità significativa (*Tabella 1*). La maggior parte di questa, infatti, viene prodotta a livello delle cellule del derma grazie all'azione dei raggi UVB sul 7-diidrossicolesterolo (provitamina D), ottenendo quindi il colecalciferolo o vitamina D<sub>3</sub>. Tramite le proteine DBP, ossia le Vitamin D Binding Protein, questa raggiunge il fegato, dove viene convertita in 25-idrossicolecalciferolo, per poi essere sottoposta ad una seconda ed ultima idrossilazione nei reni, diventando vitamina D attiva o 1,25-diidrossicolecalciferolo. A capo del processo di regolazione dei livelli di vitamina D nel sangue, c'è un complesso meccanismo di feedback: nonostante le grandi variazioni derivanti dall'introduzione con la dieta, infatti, le concentrazioni di 25-idrossicolecalciferolo nel plasma in condizioni

normali restano costanti. Collabora a questo scopo anche il fegato, che riesce ad immagazzinare per alcuni mesi la vitamina D inattiva, per poi attivarla secondo necessità.

**Tabella 1 – Contenuto in vitamina D di alcuni alimenti.**

ALIMENTI (porzione da 100g)		Vitamina D (µg)
Latte e derivati	Latte intero	1,3
	Crescenza	0,5
	Formaggi stagionati (parmigiano reggiano, grana padano, pecorino, emmenthal, ecc.)	0,5
	Acciughe o alici	16,5
Pesce	Sgombro	4,4
	Olio di fegato di merluzzo	250
	Triglia	2
Verdure	Funghi	4,2
Uova	Tuorlo d'uovo	0,9

I valori derivano dalle seguenti banche dati: CREA, Centro di Ricerca Aliment e Nutrizione; Tabelle di composizione degli alimenti USDA – National Nutrient Database for Standard Reference.

Si può quindi riscontrare una carenza di vitamina D nel caso in cui si assista ad una combinazione di insufficiente intake dietetico e di una limitata esposizione solare, nonostante basterebbero 10 minuti affinché nella pelle si formi una sufficiente quantità di vitamina D3.

In ogni caso, il metabolismo della vitamina D è assolutamente unico: le differenze che si riscontrano tra la condizione di non gravidanza o pre gravidica sono davvero significative. Inoltre, dal momento in cui la madre è l'unica fonte di vitamina D per il feto, se lei ne presenta una carenza allora anche il bambino riporterà tale deficit alla nascita. (31) Il tasso di conversione della provitamina D nella sua forma attiva non è alterato in gravidanza, tuttavia aumentano i livelli sierici di 1,25(OH)2D, che non attraversa la placenta. A partire dalla dodicesima settimana di gestazione, la concentrazione di 1,25(OH)2D raggiunge

valori doppi o tripli rispetto ai valori basali, raggiungendo livelli che sarebbero tossici per una donna non gravida, ma che invece risultano fondamentali durante la gravidanza. Numerosi studi epidemiologici dimostrano l'importanza dell'assunzione e dell'attivazione della vitamina D, evidenziando la stretta relazione esistente tra un deficit di tale micronutriente e problematiche quali diminuita crescita fetale, parto pretermine, Small for Gestational Age (SGA), vaginosi batterica, diabete gestazionale e preeclampsia. (34) (32) La placenta rappresenta, al di fuori del rene, il più attivo sito di conversione della 25(OH)D in calcitriolo; proprio nella placenta, l'espressione del gene codificante l'enzima 24-idrossilasi, che catabolizza la forma attiva di vitamina D, appare ridotta. La calcitonina ed il PTHrP (Parathyroid Hormone-related Peptide) sembrano avere un ruolo fondamentale nel metabolismo della vitamina D durante la gravidanza, legato sicuramente anche a fattori quali IGF-1, lattogeni placentari, estradiolo e prolattina. Essi favoriscono il passaggio del calcio attraverso la placenta, stimolando l'attività dell'enzima CYP27B1 che aumenta la protezione delle ossa materne, assieme al PTHrP che invece inibisce gli osteoclasti. (6)

### ***1.1.2 Metabolismo del calcio***

La concentrazione del calcio nel plasma è di circa 9 mg/dl; di questi, il 40% è legato a proteine. Tra le funzioni biologiche a cui prende parte il calcio vi sono la contrazione dei muscoli, la mineralizzazione ossea, la trasmissione degli impulsi nervosi e la coagulazione del sangue. Ecco dunque che variazioni dei normali valori del calcio plasmatico, possono causare importanti conseguenze. Il 99% del calcio presente nel nostro corpo è immagazzinato nello scheletro; il calcio non mineralizzato invece fa parte dell'osteoides, riserva extracellulare di fondamentale importanza per la mineralizzazione ossea. L'ormone paratiroideo, PTH, è il principale responsabile dell'omeostasi del calcio nel plasma; questo infatti agisce sull'osso, sui reni e solo indirettamente a livello intestinale. A livello renale esso inibisce il riassorbimento di fosfato e aumenta il riassorbimento del calcio; a livello osseo il PTH ne aumenta il riassorbimento, così da rilasciare calcio nel sangue tramite il processo di osteolisi promossa da osteociti e osteoclasti. In conclusione si assiste ad un aumento di calcio e fosfato plasmatici, ma al contempo questo danneggia l'osso provocandone la demineralizzazione. Tuttavia, il PTH

regola principalmente i livelli plasmatici di calcio a breve termine. Nel lungo termine, invece, la gestione di tali concentrazioni viene ceduta in gran parte alla vitamina D, attivata dal PTH. Anche la vitamina D attiva, quindi, assume un ruolo fondamentale nel metabolismo del calcio. Essa media l'ingresso del calcio nell'osso, fornendo un substrato per la deposizione; aumenta il numero di osteoclasti e si occupa infine di regolare il trasporto attivo che permette l'assorbimento del calcio nell'intestino tenue. (22) Qui, infatti, l'1-25-diidrossicolecalciferolo attiva i geni per la sintesi delle proteine di trasporto del calcio negli enterociti e ne garantisce un sufficiente ingresso, nonostante la quantità di calcio che giunge effettivamente nel sangue ammonti a 100-200 mg netti, contro i 1000 mg che vengono introdotti quotidianamente con la dieta (*Tabella 2*).

**Tabella 2 – Contenuto in calcio di alcuni alimenti.**

ALIMENTI		Porzione (g)	Calcio (mg per porzione)
Latte e derivati	Latte intero	125	149
	Latte parzialmente scremato	125	150
	Yogurt intero	125	156
	Formaggi stagionati (parmigiano reggiano, grana padano, pecorino, emmenthal, ecc.)	50	522
	Mozzarella	100	160
Pesce	Acciughe o alici	150	222
	Calamaro/gamberi/polpo	150	199
	Sardine sott'olio	50	177
Verdure	Verdura ed ortaggi(media)	200	225
	Indivia	80	75
	Rughetta o rucola	80	128
Frutta secca a guscio	Mandorle	30	72
Acqua	Acqua di rubinetto (ml)	2000	140

I valori nutrizionali riportati sono tratti dalla Tabelle di Composizione degli Alimenti. Le porzioni sono definite come riportato dai LARN IV Revisione.

Da Linee Guida si ritiene sufficiente, pertanto, un fabbisogno minimo di 800 mg di calcio al giorno nell'adulto sano, e per garantire tale introito si consiglia una quota alimentare di 1000 mg. Quest'ultimo valore è raccomandato per le donne in gravidanza. Un deficit prolungato di calcio nella dieta, potrebbe far insorgere gravi sintomi dovuti alla demineralizzazione ossea. Se la concentrazione di calcio nel sangue si riduce, infatti, verrà stimolata la secrezione di PTH, che a sua volta aumenterà la produzione renale di vitamina D attiva. Di conseguenza, aumenterà il riassorbimento renale di calcio e diminuirà quello del fosfato, che per mantenere costanti i livelli plasmatici, verranno riassorbiti a livello osseo.

### ***1.1.3 Alimentazione e attività fisica***

La dieta possiede una posizione di rilievo all'interno della giornata, sia in condizioni fisiologiche che patologiche, sia in gravidanza che non. A maggior ragione, però, in un momento così delicato come quello che stiamo trattando, l'alimentazione diventa un vero e proprio alleato per prevenire o trattare particolari condizioni rischiose per madre e feto. La composizione in macronutrienti della dieta in gravidanza non subisce grandi variazioni rispetto alla popolazione generale, ma lo stesso non può essere affermato in relazione ai micronutrienti. Questi, così denominati in quanto necessari in piccole quantità costanti all'interno della dieta, comprendono vitamine e minerali ed hanno un ruolo fondamentale per il corretto svolgimento delle funzioni biologiche. (2)

Tra i micronutrienti, per la salute dell'osso, troviamo in primo piano il calcio e la vitamina D. Circa l'80-90% della vitamina D nel corpo è di origine endogena, viene sintetizzata in seguito all'esposizione ai raggi solari ed è influenzata da diversi fattori che variano da individuo a individuo, come il sesso, l'ambiente e il contesto sociale in cui si è inseriti, quindi il peso e la latitudine. Una piccola quantità di vitamina D deriva invece dalla dieta. Se, però, il nostro fabbisogno di calcio può essere garantito da una corretta ed equilibrata alimentazione, non si può dire lo stesso per la vitamina D. Questo perché la possiamo trovare in quantità significative solo in pochi alimenti, ma soprattutto perché la vitamina D che introduciamo con la dieta si trova in forma biologicamente inattiva e per la sua attivazione necessita di una doppia idrossilazione, epatica e renale. Tra le numerose funzioni biologiche garantite dalla vitamina D, spicca la regolazione del metabolismo del

calcio. Infatti, entrambi questi micronutrienti collaborano nel processo di mineralizzazione ed anche la carenza di uno solo dei due influisce notevolmente sul rimodellamento osseo. Ecco quindi che un apporto insufficiente di calcio durante la gravidanza potrebbe causare il riassorbimento osseo della madre, una mancata maturazione ossea del neonato ed alcune difficoltà nell'età avanzata, tra cui patologie della struttura dentale. (15) Tra le condizioni che aumentano il rischio di carenza di vitamina D si inserisce senza dubbio l'obesità poiché, trattandosi di una vitamina liposolubile, essa si deposita nel tessuto adiposo diminuendo i livelli circolanti. Tuttavia non è la sola condizione che contribuisce allo sviluppo di un tale deficit: infatti, altre problematiche frequenti all'interno della popolazione sono le patologie che inducono malassorbimento intestinale (la celiachia, il morbo di Crohn, la fibrosi cistica, la rettocolite ulcerosa, l'insufficienza renale) nonché alcuni farmaci. Di conseguenza, appare fondamentale garantire un adeguato introito di vitamina D e calcio con la dieta. All'interno dei LARN, i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (IV Revisione), sono chiaramente descritte sia le porzioni che la frequenza di assunzione per ciascun alimento. Di seguito, ad esempio, sono riportati gli alimenti con maggior contenuto di calcio e le relative frequenze: latte e yogurt (125g), 2 porzioni al giorno; formaggi freschi (100g) e stagionati (50g), 3 porzioni a settimana; pesce bianco o azzurro fresco (150g) o conservato (50g), 2-3 porzioni a settimana; verdure e ortaggi (200g), 2-3 porzioni al giorno; frutta secca (30g), 1 porzione al giorno.

Assieme ai due micronutrienti ritenuti i “colossi” della salute ossea, però, collaborano altri importanti elementi, quali magnesio e fosforo. Il magnesio è un catione intracellulare, presente nell'organismo in circa 20-28g, di cui il 60% nel tessuto osseo. Si trova in numerosi cibi: verdura a foglia (30-60 mg/100g), legumi (80-170 mg/100g) e cereali integrali (fino a 550 mg/100g). Nonostante questo, gran parte del magnesio viene disperso in seguito a raffinazione o cottura degli alimenti, e risulta quindi molto facile una carenza alimentare dello stesso. Questo costituisce un problema, in quanto al magnesio sono riconosciute importanti funzioni all'interno dell'organismo umano: basti pensare al bilancio elettrolitico, al metabolismo energetico, alla contrazione muscolare e al sistema dei neurotrasmettitori, nonché al mantenimento della salute ossea e dentale. (29) Una carenza di magnesio può comportare conseguenze dirette o secondarie per la salute ossea. Tra le prime rientrano l'aumento degli osteoclasti e la riduzione degli

osteoblasti; tra le seconde l'interferenza con il PTH e la vitamina D, a cui segue stress ossidativo e perdita di massa ossea. La vitamina D gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi del metabolismo del magnesio, aumentandone l'assorbimento a livello intestinale. Il fosforo è un minerale essenziale per ogni forma vivente sulla Terra; nell'organismo umano, in particolare, si presenta sottoforma di fosfato inorganico e non di fosforo poichè quest'ultimo è altamente reattivo con l'ossigeno. In questa sua versione svolge preziose funzioni, quali costituire le membrane cellulari e le molecole di DNA e RNA, ma ha anche un ruolo nella trasduzione del segnale e nella regolazione del PH. Nel tessuto osseo esso è fondamentale nella forma di apatite, per garantire stabilità. Infatti, dei 700g di fosforo presenti in un corpo umano, l'80% viene conservato nello scheletro e solo il 20% si trova nei tessuti molli e nel sangue. Ogni giorno, attraverso la dieta, si assumono in media 1.4 g di fosforo, di cui 0,9 g sono assorbiti a livello intestinale. Le fonti di fosfato con la dieta possono essere vegetali, nella forma organica di fitato, o animali, nella forma organica legata a proteine. La forma inorganica di fosfato, invece, viene assunta principalmente attraverso i sali di fosfato che si trovano negli additivi alimentari. L'interazione più importante del fosfato avviene con il calcio, con il quale interagisce funzionalmente e chimicamente nel metabolismo fosfo-calcico. (30)

Accanto ad una corretta alimentazione, per mantenere un buon metabolismo dell'osso e promuovere la salute in gravidanza, è di fondamentale aiuto lo svolgimento di regolare attività fisica. Questo non significa solamente fare sport o frequentare una palestra, ma sfruttare tutte le occasioni che si hanno per fare movimento, come una lunga passeggiata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, pertanto, definisce attività fisica *“ogni movimento corporeo prodotto da muscoli scheletrici che comporti un dispendio energetico”* (12). Questo non deve essere confuso con il concetto di esercizio, che viene invece definito come *“sottocategoria dell'attività fisica caratterizzata dal fatto di essere pianificata, strutturata, ripetitiva e volta a migliorare o mantenere uno o più aspetti della forma fisica”* (12). Come per la popolazione generale, alle donne in gravidanza si consiglia di svolgere 30 minuti di attività fisica moderata per 5 volte a settimana, per un totale di 150 minuti. Mantenendo questa sana abitudine, non solo si riesce a gestire il proprio peso ed equilibrio energetico, ma anche a mantenere la massa muscolare, la massa ossea e sostenere tutto l'apparato osteo-articolare. L'attività fisica prevede infatti delle contrazioni muscolari e delle sollecitazioni dei tendini sulle ossa, che favoriscono il

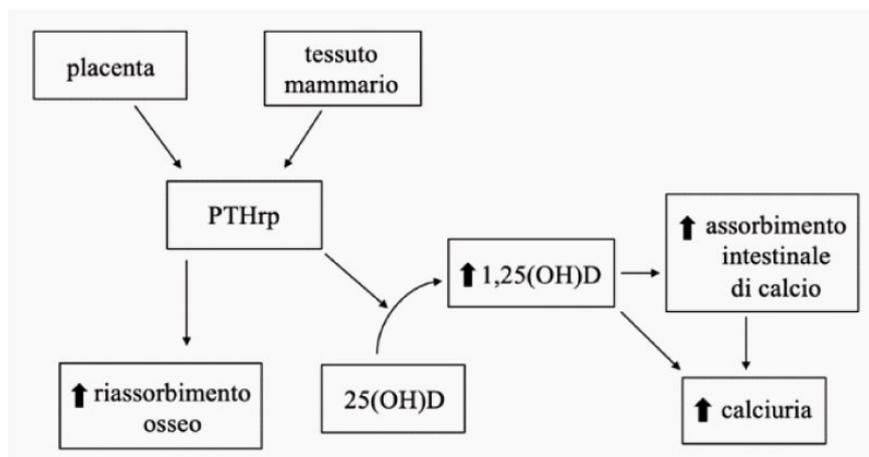
rimodellamento osseo. Inoltre, praticare regolare attività fisica permette di migliorare la propria forza muscolare, i riflessi e l'equilibrio, fattori che diminuiscono il rischio di cadute e fratture, frequentemente legate all'osteoporosi.

## ***1.2 Patogenesi della fragilità ossea***

L'equilibrio della salute dell'osso è garantito da un fine sistema di regolazione, che se non funzionante può portare ad osteopenia o ad osteoporosi, con un'importante riduzione della densità del tessuto osseo e il deterioramento della sua microarchitettura. Il rimodellamento osseo prevede la deposizione e il riassorbimento di minerali quali calcio e fosfato. Differenti cellule operano per mantenere un delicato equilibrio: gli osteoblasti che favoriscono la deposizione, e gli osteoclasti che invece fagocitano promuovendo il riassorbimento. Quando questo meccanismo perde efficienza, ne conseguono una mancata crescita dell'osso in giovinezza o una insufficiente forza durante l'esercizio. Negli anziani l'attività combinata di queste cellule rallenta a tal punto da rendere le ossa estremamente fragili, tanto che sempre più facilmente si incorre in fratture da danno lieve.

Nelle donne in gravidanza, in particolare, si può incorrere nell'osteoporosi gravidica, una patologia metabolica che si manifesta durante la gravidanza e nei primi mesi di allattamento. Si tratta di una patologia sistemica, ma le fratture legate ad osteoporosi gravidica interessano solitamente le vertebre, l'anca o il femore. In corrispondenza di queste zone, infatti, alcune donne riferiscono dolori che poi si scoprono essere correlati ad una riduzione del calcio nella struttura ossea. Si può inoltre parlare di osteoporosi transitoria dell'anca, anch'essa legata alla gravidanza, se il dolore si limita all'anca nel periodo terminale della gravidanza. La patologia rimane generalmente silente, fino a quando la gestante non inizia a riportare fratture in seguito a traumi minimi, e inizia quindi a manifestare il dolore tipico della frattura. Relativamente a questo tipo di problema, decisamente raro ma non del tutto eccezionale, un gran numero di casi potrebbe non ricevere una diagnosi o riceverla quando ormai la patologia ha causato importanti ripercussioni sulla struttura ossea. I sintomi, infatti, sono spesso confusi con un banale ma di schiena, ma i rischi sono di gran lunga maggiori. (19)

Sebbene le cause dell'osteoporosi gravidica siano ancora poco conosciute, sono state di recente avanzate alcune ipotesi. (20) In primis si dovrebbero indagare eventuali carenze di calcio e vitamina D da insufficiente assunzione alimentare o mancata metabolizzazione in gravidanza; in secondo luogo occorre considerare il cambiamento ormonale legato alla gestazione, che comporterebbe una riduzione del tono calcico nelle ossa decisamente più accentuato se si soffre di tale patologia, rispetto alla condizione fisiologica. Non da sottovalutare è anche l'assunzione di alcuni farmaci capaci di indurre osteopenia, quali cortisone ed eparina. Infine, ma per tale supposizione mancano ancora evidenze cliniche, potrebbe essere cruciale l'impronta genetica della madre. Senza alcun dubbio, in tutte le donne affette da osteoporosi in gravidanza, alla base troviamo la necessità di integrazione della vitamina D e di calcio, insieme al miglioramento della nutrizione e dello stile di vit



**Figura 1.** Principali cambiamenti dell'omeostasi minerale in gravidanza.

### ***1.3. Metodiche per la diagnosi della fragilità ossea***

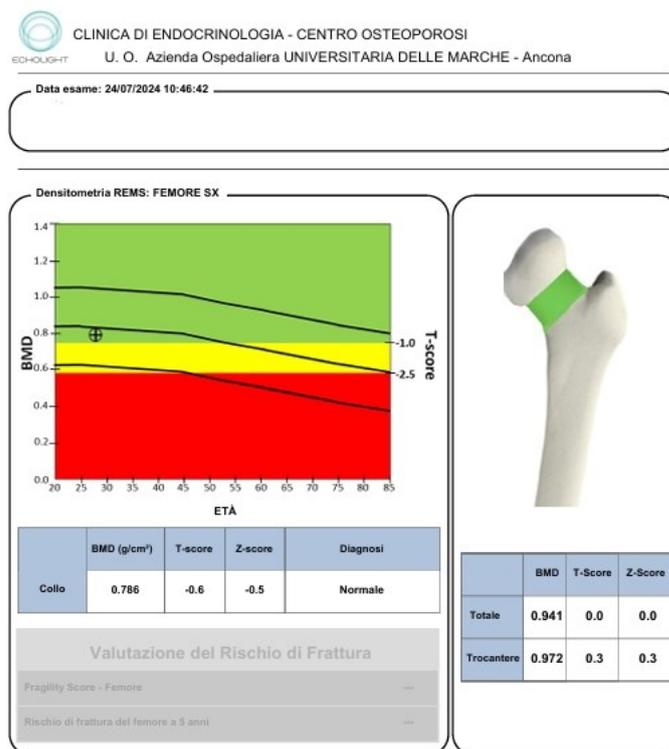
La valutazione della densità minerale ossea (BMD), è stata considerata il gold standard per la diagnosi di osteoporosi. Sicuramente questo indice è un determinante per stimare la salute e la forza dell'osso e calcolare il rischio di frattura, ma non risulta sufficiente se considerato in maniera isolata. Infatti, è stata riscontrata una notevole differenza percentuale tra le persone che presentano un valore BMD subottimale e quelle che effettivamente svilupperanno una frattura. Un secondo indice fondamentale per valutare

la qualità dell'osso è il TBS, Trabecular Bone Score. (13) Anch'esso viene utilizzato per prevedere il rischio di frattura da fragilità ossea, tanto che troviamo entrambi gli indicatori all'interno della definizione di osteoporosi fornita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Ad oggi esistono numerose tecnologie che ci permettono di ricavare e studiare questi importanti indici: di seguito si spiegano gli strumenti disponibili ed il loro utilizzo.

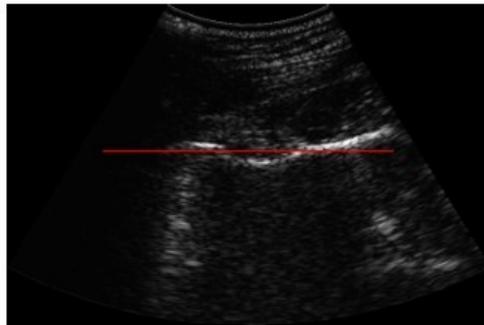
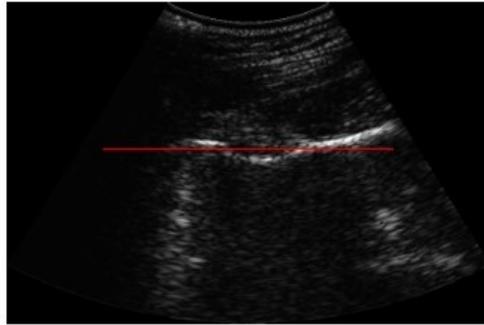
### ***1.3.1 Diagnosi strumentale dell'osteoporosi***

La MOC, ossia Mineralometria Ossea Computerizzata, è una tecnica radiografica utilizzata in diagnostica. Non è invasiva, è semplice, rapida, indolore e sicura e consente di misurare la densità minerale ossea di una delimitata parte dello scheletro. La DXA (Dual Energy X-ray Absorbtiometry), la metodica che permette lo svolgimento di tale esame, utilizza piccole dosi di raggi X a doppia emissione, sicuramente inferiori rispetto ad un esame a raggi X e una TAC, di conseguenza può essere ripetuta nel tempo, specialmente per il follow-up degli eventuali trattamenti (come raccomandato dall'ISCD, Società Internazionale di Densitometria Clinica). A seconda dell'età, del sesso e della patologia per cui si richiede l'esecuzione di tale esame, verranno analizzate differenti aree dello scheletro come l'anca, il collo del femore o il radio. (4) Una volta ottenuti i risultati quantitativi dell'esame, questi vengono paragonati con gli esiti dello stesso esame svolto su una popolazione prestabilita. Il numero di deviazioni standard da cui l'esito si discosta dalla popolazione giovane e sana di riferimento è chiamato T-score, e sulla base di questo l'Organizzazione Mondiale della Sanità basa la diagnosi di osteopenia od osteoporosi. Se maggiore o uguale a -1, l'esito rientra nel range di normalità; se tra -1 e -2,5, la diagnosi è di osteopenia; se inferiore a -2,5 siamo in presenza di osteoporosi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inoltre definito osteoporosi stabilizzata, la condizione degli individui che presentano un T-score inferiore a -2,5 insieme ad una frattura da fragilità. Per le donne in menopausa, gli uomini sotto i 50 anni e per i bambini, il range di normalità cambia. Per questi, infatti, lo score è considerato normale fino ad un valore di -2. Oltre al T-score, esiste anche lo Z-score, cioè lo scostamento, in numero di deviazioni standard, rispetto ai valori medi di Bone Mass Density della popolazione di pari età; questo viene preferito nei bambini, nelle donne in pre-menopausa e negli uomini sotto i 50 anni.

Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica una nuova tecnica per la valutazione della Bone Mineral Density. Si chiama REMS, Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry, ed è basata su ultrasuoni non ionizzanti. Essa garantisce un elevato livello di accuratezza, un'elevata sensibilità, specificità ed è di facile utilizzo, ma anche operatore indipendente, e supera tutte le principali limitazioni della DEXA. (36) Utilizza l'analisi degli spettri dei segnali ad ultrasuoni dell'intero raggio non filtrato, che è riflesso dalla superficie ossea. La novità, che rende questa nuova tecnica così interessante, consiste nella sua applicabilità ai siti centrali come la spina lombare ed il collo del femore, a differenza delle precedenti, che vengono utilizzate per i siti periferici. La REMS, infatti, è in grado di identificare le regioni di interesse (ROI), utilizzando non solo i segnali ultrasonici a radiofrequenza, ma anche i dettagli morfologici delle immagini. Proprio lo studio simultaneo di segnali non filtrati e spettri a singola linea di scansione, permette l'individuazione dei segnali irregolari che corrispondono ad anomalie, come delle calcificazioni, così da non ostacolare in alcun modo la diagnosi di osteoporosi. Quindi lo spettro specifico di un paziente viene comparato, dal software, con i profili di riferimento di pazienti sani che presentano lo stesso sesso, età e genere, nonché BMI. Vengono così generati i relativi T-score e Z-score.



Campione di acquisizione femorale per verifica di Fuoco e Profondità \*



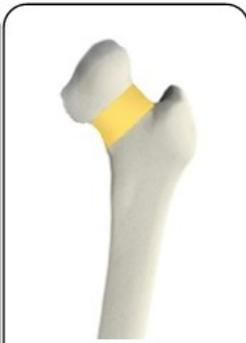
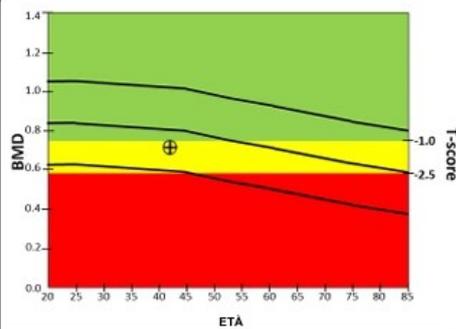
\*non per scopo diagnostico



CLINICA DI ENDOCRINOLOGIA - CENTRO OSTEOPOROSI  
U. O. Azienda Ospedaliera UNIVERSITARIA DELLE MARCHE - Ancona

Data esame: 24/04/2024 15:05:26

Densitometria REMS: FEMORE SX



	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Z-score	Diagnosi
Collo	0.709	-1.3	-0.9	Osteopenia

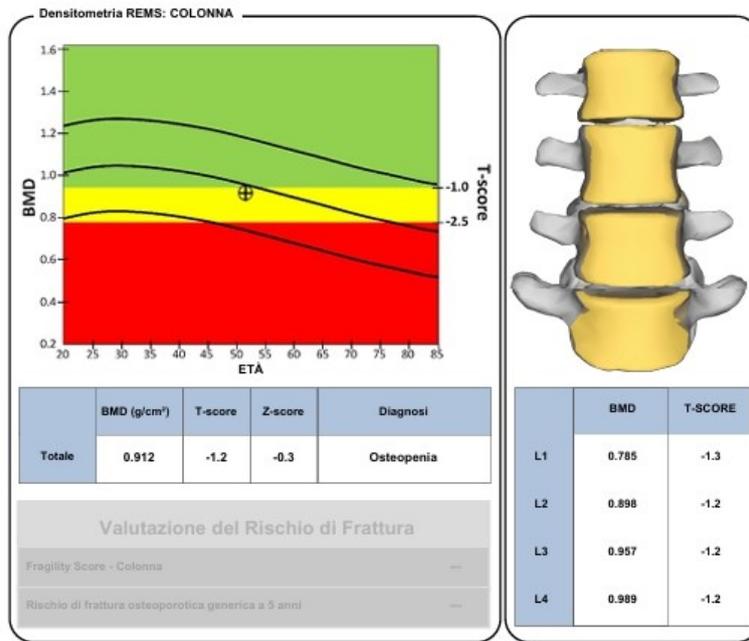
	BMD	T-Score	Z-Score
Totale	0.842	-0.8	-0.6
Trocantere	0.869	-0.5	-0.4

Valutazione del Rischio di Frattura

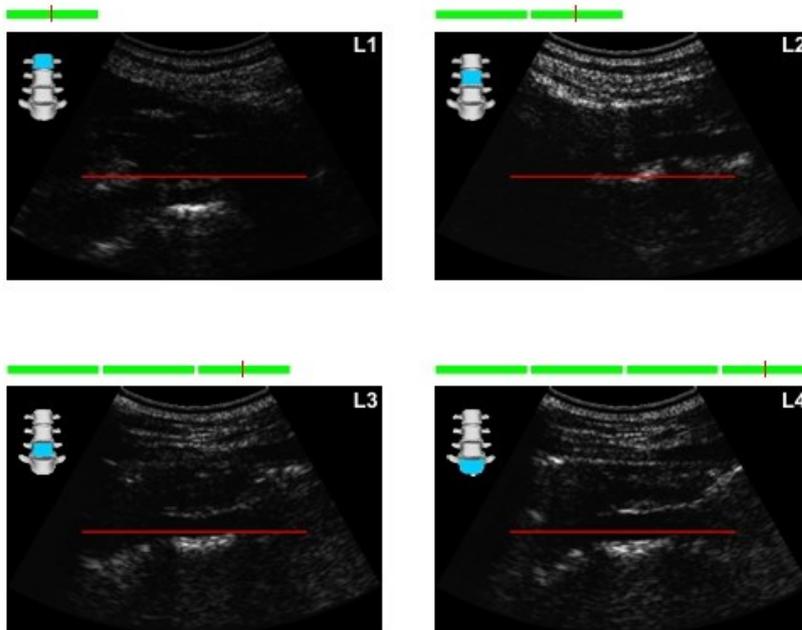
Fragility Score - Femore	---
Rischio di frattura del femore a 5 anni	---



Data esame: 16/10/2023 17:15:03



Campione di acquisizione L1-L4 per verifica di Fuoco e Profondità \*



**Figura 2 .** Esempi di esiti forniti dell'esame REMS; in ordine, REMS del collo del femore con esito di normalità, REMS del collo del femore con esito di osteopenia, REMS della colonna con esito di osteopenia.

La REMS possiede, fra tante, anche la capacità di elaborare informazioni qualitative, tra cui il Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) ed il Fragility Score (FS): esso consiste in un numero che va da 0 a 100 e stima, indipendentemente dalla BMD, il rischio di frattura a cui un individuo è esposto. Questa tecnica ha trovato un riscontro molto positivo nella pratica clinica, in particolare nelle condizioni che potrebbero sfociare in osteoporosi secondaria, tra cui, appunto, le donne in gravidanza. (37) (3)

### ***1.3.2 Diagnosi di laboratorio dell'osteoporosi***

Gli esami di laboratorio rivestono un ruolo fondamentale per la diagnosi dell'osteoporosi, che siano essi di primo o di secondo livello: non solo permettono la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro, ma anche il riconoscimento delle forme di osteoporosi secondaria. Al contrario, non sono così rilevanti per la diagnosi i marker di turnover osseo. Questi sono ritenuti più utili, ad esempio, per valutare l'aderenza ad un certo trattamento farmacologico, poiché i loro valori variano sensibilmente e permettono un valido monitoraggio della compliance.

Un comune esame del sangue permette di visualizzare un quadro piuttosto chiaro dello stato di salute delle nostre ossa. A tale scopo appaiono interessanti voci come emocromo con formula leucocitaria, elettroforesi delle proteine sieriche, creatinina, paratormone (PTH), vitamina D 25-OH e calcio. (21) Per quanto riguarda la vitamina D, è complesso stabilire una soglia diagnostica per stabilirne un deficit, a causa della variabilità tra i vari gruppi di popolazione e della variabilità dei test somministrati. Ciò nonostante si definisce carente un livello di 25(OH)D inferiore a 50 nmol/L (20 ng/mL), in corrispondenza del quale è stato documentato un aumento del PTH nonché del riassorbimento osseo. Si parla di carenza grave per livelli inferiori a 25 nmol/L (10 ng/ml) o di insufficienza per valori compresi tra 50 e 74 nmol/L (20-29 ng/mL). Si definisce quindi normale qualsiasi valore che superi i 75 nmol/L (30 ng/mL), considerata la soglia in corrispondenza della quale si riduce il rischio di frattura negli studi clinici. Possono senza dubbio sostenere o confutare la tesi medica anche i valori ematici di fosforo e magnesio, anch'essi importanti protagonisti del metabolismo osseo.

La fosfatasi alcalina (ALP) viene spesso richiesta, avendo un ruolo chiave nella mineralizzazione ossea per l'attivazione del pirofosfato. Questo enzima può mostrare valori alterati in seguito ad una dieta ricca in grassi o carente in vitamina D e calcio, e può inoltre aumentare durante la gravidanza.

Il Telopeptide C- terminale del collagene di tipo I (CTX) è un ulteriore elemento da analizzare, in quanto marker sierico del turnover osseo. Elevati livelli di CTX, infatti, suggeriscono una minore resistenza ossea ed una maggiore esposizione alle fratture da parte del soggetto.

Il Propeptide Aminoterminale Procollagene Tipo 1 (P1NP) è una glicoproteina che indica la formazione di collagene durante la formazione ossea. Un suo valore diminuito significa ridotta formazione ossea; esso non segue il ritmo circadiano.

### ***1.3.3 Rischio di fratture e densità ossea***

Nel periodo che segue l'avvento della menopausa, le donne sono soggette ad un notevole declino della massa ossea. Sebbene non si stia analizzando la fase post-menopausale della donna, in gravidanza il metabolismo osseo assume una condizione transitoria che molto si avvicina alla menopausa. La carenza di estrogeni, infatti, attiva il riassorbimento osseo degli osteoclasti, a cui conseguono osteoporosi e, sempre più frequentemente, fratture da fragilità ossea. Il meccanismo di regolazione chiamato "coupling", che prevede una collaborazione efficiente e coordinata di formazione e disgregazione dell'osso, infatti, viene a mancare.

Tuttavia, la diminuzione della densità ossea è solo uno tra i tanti fattori che aumentano il rischio di frattura. Spesso, inoltre, si registrano alte percentuali di fratture verificatesi in individui che presentano valori densitometrici non osteoporostici (misurati in siti quali, ad esempio, femore e calcagno). (28) La Bone Mass Density perciò non dovrebbe mai rappresentare da sola l'elemento su cui basare una scelta terapeutica. Altri fondamentali fattori da considerare sono età, pregresse fratture, parenti con fratture vertebrali, menopausa prima dei 45 anni e terapia cronica a base di cortisone, ma anche abitudine tabagica o assunzione di alcol e BMI (Body Mass Index) inferiore a 19. (27) A tal proposito, ad esempio, soggetti con una precedente frattura da fragilità presentano un

rischio doppio di successive fratture, rispetto ad un individuo che invece non ne ha riportate. (5)

#### ***1.4 La cura e la prevenzione in gravidanza***

Numerosi sono i rischi in cui si potrebbe incorrere in seguito ad insufficienti livelli ematici di calcio e vitamina D. La carenza di vitamina D durante il periodo gestazionale, ad esempio, è stata associata a rachitismo nei neonati, ma anche a mancati impianti embrionali ripetuti e morte fetale. La madre stessa, inoltre, è sottoposta ad un aumentato rischio di ipertensione gestazionale, diabete e parto cesareo. (20) Il bambino potrebbe incorrere in difetti di mineralizzazione, alterazioni della composizione corporea, malattie autoimmuni e asma bronchiale. (32) Tutto questo è motivato dal meccanismo per cui, nella prima fase della gestazione, la vitamina D è coinvolta nella modulazione del sistema immunitario, tramite la regolazione del rilascio di diverse citochine, contribuendo a favorire l'impianto embrionale e la regolazione della secrezione di diversi ormoni. (15)

Allo stato attuale, il riferimento per la supplementazione con vitamina D in gravidanza e non solo, è contenuto nella Nota 96 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Questa prevede la prescrizione a carico del SSN di farmaci quali colecalciferolo, sali di calcio e calcifediolo al fine di prevenire e trattare la carenza di vitamina D negli adulti, in presenza di determinati quadri clinici. (39) Ad oggi, inoltre, la relazione tra livelli materni di vitamina D e lo sviluppo frequente di varie condizioni su madre e neonato spinge a valutare più frequentemente lo status vitaminico. In particolare, sono considerate a maggior rischio di carenza di vitamina D le donne con origine sud asiatica, africana, caraibica o del Medio Oriente. Un BMI maggiore di 30 kg/m<sup>2</sup> potrebbe rappresentare un ulteriore rischio di deficit, assieme a scarsa esposizione alla luce solare e adesione a particolari regimi alimentari, come quello vegano. (16)

La dose adeguata, secondo i più recenti studi, ammonta ad una supplementazione superiore a 400 UI/die al giorno, che permettono il mantenimento dei livelli di 25(OH)D tra 30 e 40 ng/mL, senza effetti negativi sul feto. La sicurezza di tale intervento, infatti, è garantita con dosaggi da 400 a 4.000 unità al giorno. (33)

Per quanto riguarda il calcio, nel nostro Paese la corretta aderenza alla Dieta Mediterranea, garantisce di per sé un'ottimale quantità di questo micronutriente, senza il bisogno di supplementi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, ne raccomanda un'integrazione solamente alle donne che presentino carenze già prima della gravidanza o che appartengano a società in cui sia conclamata un'insufficiente assunzione di calcio. Alcuni studi dimostrano inoltre come questa iniziativa sia effettivamente poco utile, con il rischio invece di eccedere e sfociare in condizioni di ipercalcemia. (11)

### ***1.5 Linee Guida alimentari in gravidanza***

Come in tutti i pazienti, ma a maggior ragione nella gestante, gli apporti e la composizione della dieta vanno personalizzati. Occorre considerare, infatti, che gli apporti di vitamine e minerali possono aumentare dal 20 al 100% dei fabbisogni per la popolazione generale; a questa richiesta aumentata, motivata dalla gravidanza, vanno poi aggiunte eventuali accortezze che potrebbero derivare da patologie o tendenze carenziali personali. A tal proposito, tra le altre, le Linee Guida per una Sana Alimentazione riportano in maniera piuttosto dettagliata le particolari necessità che riguardano la donna in gravidanza, da rispettare scrupolosamente. Nei casi di note carenze alimentari o dietetiche di microelementi, i LARN raccomandano le seguenti integrazioni: introiti aumentati di vitamina C, folati, vitamine del gruppo B, vitamina A; introito giornaliero di 1000 mg di calcio e di 15 mg di vitamina D come nelle donne non in gravidanza, assunzione giornaliera di 290 mg/die di iodio durante l'allattamento; assunzione di zinco 13 mg/die e di ferro 11 mg/die.

Per quanto riguarda l'assunzione di calcio in gravidanza, essa comporta una necessità decisamente superiore rispetto alla norma: ogni giorno, infatti, 200mg di questo importante micronutriente sono ceduti allo scheletro del feto per la sua corretta crescita. Quindi, se non introdotto con la dieta e correttamente metabolizzato, il calcio verrà sottratto dalle ossa materne, provocando danni importanti. (35)

## ***2. Obiettivi dello studio***

L'obiettivo di questo studio osservazionale di tipo retrospettivo è valutare lo stato del metabolismo osseo di donne afferenti alla SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'AOU delle Marche, per la presenza di noduli tiroidei, che si trovavano in stato gravidico. In particolare, si vuole indagare il rapporto esistente tra l'intake di calcio e vitamina D attraverso la dieta della gestante e la sua composizione ossea, nonché il rischio di fratture in gravidanza, per la prevenzione delle stesse.

## ***3. Materiali e metodi***

### ***3.1 Disegno di ricerca***

Studio osservazionale di tipo retrospettivo.

### ***3.2 Popolazione***

La popolazione interessata dallo studio è composta da pazienti in gravidanza afferenti all'ambulatorio della SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo della AOU delle Marche nel periodo compreso tra maggio ed agosto 2024.

I criteri di inclusione comprendono:

- donne in stato di gravidanza
- età compresa tra 25 e 40 anni

I criteri di esclusione consistono in:

- donne che presentano altri fattori di rischio noti per osteoporosi secondaria, quali ipercortisolismo endogeno o esogeno, iperparatiroidismo primario, ipertiroidismo, diabete mellito, malattia infiammatoria cronica intestinale, malassorbimento, artrite reumatoide, connettiviti, farmaci
- gravidanza a rischio

### ***3.3 Campione e campionamento***

Il campione è costituito da 6 donne in gravidanza. Il campionamento è totale, per tutte le pazienti che rispettano i criteri di inclusione.

### ***3.4 Setting e periodo di analisi***

Il setting dello studio è la SOD di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. Sono stati analizzati i dati raccolti nel periodo compreso tra maggio 2024 ed agosto 2024.

### ***3.5 Variabili***

Le variabili osservate derivano dalla consultazione delle cartelle cliniche delle pazienti, dagli esiti dei loro esami ematochimici, dall'interpretazione dei questionari sull'introito alimentare di calcio e dall'esito dell'esame REMS. Dalla lettura delle cartelle cliniche abbiamo ricavato il peso (Kg), l'altezza (m), l'età (anni), pregresse fratture vertebrali o femorali (si/no), pregresse fratture non vertebrali o femorali (si/no). Gli esami ematochimici hanno fornito dati quali: Vitamina D(25-OH), concentrazione sierica di calcio totale, fosfemia, creatinina, Paratormone (PTH), Fosfatasi Alcalina (ALP), Telo peptide C- terminale del collagene di tipo I (CTX) e Propeptide Aminoterminale Procollagene Tipo 1 (P1NP). Grazie al questionario, invece, abbiamo potuto calcolare l'intake giornaliero di calcio con la dieta, tramite porzioni e frequenze di assunzione degli alimenti che ne contengono quantità rilevanti. Infine, l'esito dell'esame REMS eseguito sul collo del femore, ha fornito lo Z-score di ciascuna paziente e la sua BMD, contribuendo a delineare il quadro della salute ossea delle stesse.

### ***3.6 Strumenti***

La raccolta dati è avvenuta tramite consultazione della documentazione assistenziale delle pazienti, compilata dal personale sanitario, ad eccezione dell'esito del questionario validato per la stima dell'introito alimentare giornaliero di calcio che deriva da attività ambulatoriale (*Figura 3.*). Per la valutazione strumentale della mineralizzazione ossea è stata utilizzata la tecnologia REMS, in particolare è stata eseguita la scansione del collo

del femore. Lo strumento di raccolta dati è un database appositamente predisposto in un foglio di calcolo Excel. I dati sono stati elaborati in forma aggregata con statistica descrittiva. L'analisi statistica è stata condotta mediante il software R, versione 4.1

Alimento		Porzione standard	Porzione assunta nel singolo pasto	N di porzioni assunte alla settimana
	latte	parzialmente scremato	tazza (1/4 di L)	
		intero	tazza (1/4 di L)	
	yogurt	intero	vasetto	
		magro	vasetto	
	formaggi	grattugiati (parmigiano, pecorino)	cucchiaio (20 g)	
		stagionati (parmigiano, pecorino, Emmenthal, groviera, fontina, caciocavallo)	pezzo (50 g)	
		media stagionatura (scamorza, taleggio, gorgonzola)	pezzo (70 g)	
		freschi (mozzarella, stracchino, ricotta, caciottina, crescenza)	porz. (125g)	
	verdure	broccoli bolliti	porz. (85 g)	
		cavolo verde	porz. (95 g)	
		fagiolini	porz. (90 g)	
	frutta secca	mandorle	n. 4	
		noci	n. 3	
		nocciole	n. 5	
	dolci	tiramisù	fetta	
		gelato alla vaniglia	porz. (75 g)	
	pesce	sardine in olio in scatola	porz. (100 g)	
		salmone in scatola	porz. (100 g)	
		pasta	porz. (100 g)	

	pasta, riso, pane	riso	porz. (100 g)		
		pane bianco	porz. (30 g)		
	frutta	albicocche snocciolate	n. 4		
		fico	n. 4		
		uva passa	2 cucchiari		
	altro	omelette con formaggio	2 uova		
		pizza margherita	porzione (410 g)		
		lasagne	porzione (100 g)		

**Figura 3.** Questionario utilizzato per la stima dell'introito alimentare di calcio. Il questionario contiene, a sinistra, il nome di alcuni cibi particolarmente ricchi in calcio appartenenti a diverse categorie alimentari. Le colonne centrali riportano la porzione standard di ciascuno di essi, per consentire a chi lo compilerà di avere un riferimento universale. Nella parte destra si trovano due colonne: nella prima va inserito il numero di porzioni consumate ogni volta che si mangia un dato alimento, mentre nella seconda va riportata la frequenza di consumo settimanale.

#### 4. Risultati

Il campione finale, risultato utile allo studio, è composto da 6 donne in gravidanza, che rispettano quindi i criteri di inclusione ed esclusione. Le gestanti si trovano nelle settimane di gravidanza  $19,5 \pm 4,6$  (ds); la loro età è compresa nell'intervallo  $29,2 \pm 2,6$  anni (ds). Nessuna delle donne che ha preso parte allo studio ha precedentemente subito una frattura, vertebrale o meno; dall'anamnesi, è emerso che 1 gestante su 6 (16,7%) presenta familiarità per osteoporosi.

<b>Introito Calcio/die (&gt;1000mg)</b>	<b>Calcemia (9-11 mg/dl)</b>	<b>Fosforemia (2,5-4,5 mg/dl)</b>	<b>PTH (10- 65ng/l)</b>	<b>Vitamina D (&gt;30 ng/ml)</b>	<b>CTX (&lt;570 pg/ml)</b>	<b>P1NP (15,1- 58,6ng/ml)</b>
797	9	2,9	37	16	393	55
1098	9,2	3,1	40	33	262	44
740	9,1	3	38	22	340	50
1265	9,2	2,9	40	36	250	43

899	9	3,2	36	34	288	46
733	9,3	3,6	41	30	322	51

**Tabella 3.** *Principali valori d'interesse rilevati dagli esami ematochimici e dal questionario alimentare.*

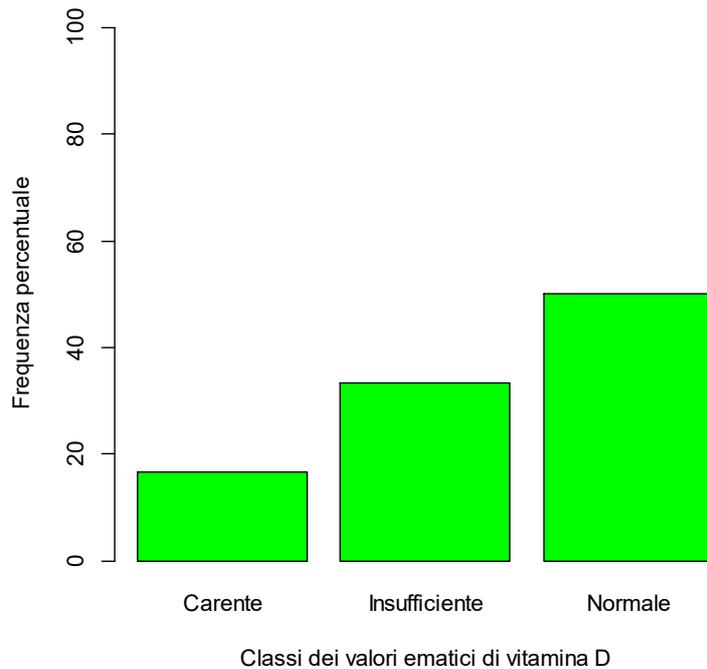
### ***Fosforemia***

Come mostrato dagli esiti degli esami ematochimici, il 100% delle gestanti presenta livelli di fosforemia nella norma (da 2,5 mg/dL a 4,5 mg/dl). Il valore massimo registrato è di 3,6 mg/dl, mentre il minimo corrisponde a 2,9 mg/dl.

### ***Vitamina D***

Sulla base dei risultati forniti dagli esami ematochimici, i livelli di vitamina D rilevati dimostrano che 1 donna su 6 (16,7%) è in carenza (valori < 20 ng/ml), 2 su 6 (33,3%) sono insufficienti (20-30 ng/ml) e 3 su 6 (50%) rientrano nel range di normalità (30-100 ng/ml). Non sono state rilevate donne con valori appartenenti alle categorie di eccesso o intossicazione da vitamina D (>100 mg/dl). Il minimo valore riscontrato nei rilevamenti è di 16 ng/ml, mentre il massimo valore corrisponde a 36 ng/ml. Come riportato dalla Nota 96 dell'AIFA (39), per le donne in gravidanza è obbligatoria e gratuita la prescrizione di supplementi di vitamina D. Nel campione considerato in questo studio, le gestanti che ne presentano valori ematici nella norma sono le stesse che effettivamente facevano già utilizzo dell'integrazione di vitamina D al momento del rilevamento. Alle donne i cui livelli ematici sono risultati insufficienti o carenti, è stata prescritta l'assunzione di vitamina D, in dosaggi dalle 1000 alle 2000 UI.

Risulta interessante notare la distribuzione delle donne coinvolte all'interno delle classi sopra citate, carenti, insufficienti o range di normalità, per quanto riguarda i valori ematici di vitamina D, come da **Figura 4**.



**Figura 4.** Grafico che illustra le categorie di valori ematici riscontrati e la loro frequenza nel campione di donne in gravidanza.

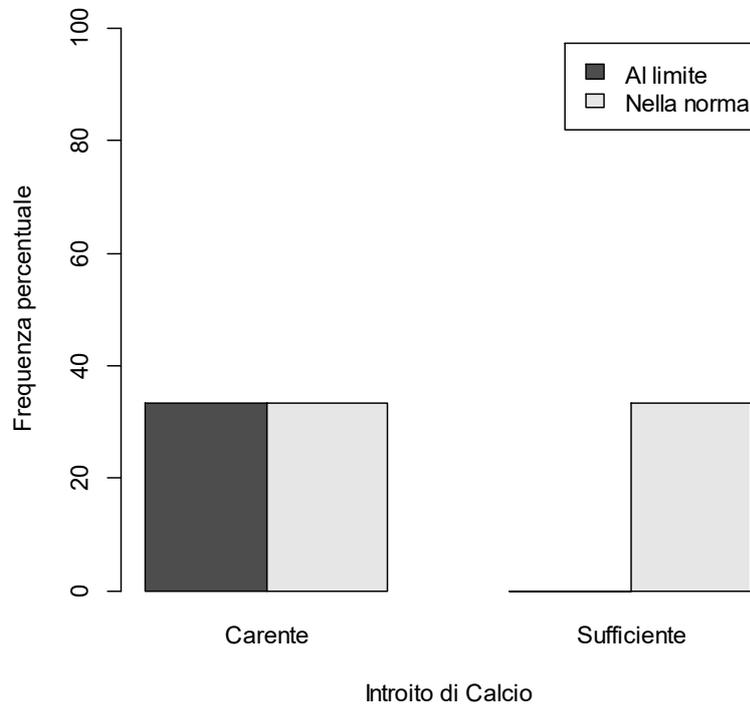
### **Calcio**

Dai valori emersi dal questionario alimentare, possiamo evincere che 4 donne su 6 (66,7%) introducano una insufficiente quantità di calcio attraverso gli alimenti (<1000 mg/die), mentre 2 donne su 6 (33,3%) riescono a soddisfare il corretto fabbisogno. Nessuna delle donne faceva utilizzo di supplementi di calcio prima del rilevamento.

I livelli di calcemia rilevati tramite analisi ematiche mostrano che nessuna donna presenta valori inferiori alla norma (<9 mg/dl), ma ben 2 su 6 si collocano al limite inferiore con livelli di 9 mg/ml; le restanti 4 sono invece sufficienti (9-11 mg/dl), sebbene anche i loro valori non si discostino molto dalla soglia minima. Nessuna donna riporta valori superiori a 11 mg/dl. Il valore minimo di calcemia individuato nello studio corrisponde a 9 mg/dl, mentre il valore massimo è di 9,3 mg/dl.

La **Figura 5.** mostra la correlazione esistente tra l'intake di calcio con la dieta e i valori di calcemia. Risulta evidente come, coloro che presentano al contempo una calcemia al limite del range di normalità, facciano parte esclusivamente delle pazienti che

introducono una bassa quantità di calcio con la dieta: in particolare ne costituiscono il 50%. Tutte le gestanti che invece hanno un intake in linea con le loro necessità possiedono una calcemia nella norma.



**Figura 5.** Grafico che illustra la correlazione tra l'intake di calcio con la dieta e i relativi livelli ematici.

### **Paratormone**

Tutte le donne aderenti allo studio hanno riportato livelli di PTH nei range di normalità (10-65 ng/l); il valore minimo rilevato corrisponde a 36 ng/l, mentre il valore massimo è di 41 ng/l. Il livello medio di PTH equivale a  $38,67 \pm 1,97$  ng/l, valore che risulta nella norma in relazione all'età media del campione e allo stato di gravidanza.

### **REMS**

<b>Z-score collo femore</b>	<b>Z-score femore</b>	<b>BMD collo femore</b>	<b>BMD femore</b>
-1,1	-0,4	0,650	0,828
-0,3	0.1	0,776	0,891

-1,1	-0,6	0,709	0,842
-0,3	0,3	0,805	0,913
-0,2	0,5	0,815	0,997
-0,5	0,1	0,786	0,941

**Tabella 4.** Risultati esame REMS: Z-score del collo del femore e dell'intero osso, BMD del collo del femore e dell'intero osso.

Dallo svolgimento dell'esame REMS, è emerso che tutte le pazienti possiedono uno Z-score al collo del femore in linea con la popolazione di riferimento, e la stessa affermazione può essere fatta con lo Z-score del femore intero. Due donne, tuttavia, presentano il valore di -1,1, che si avvicina al limite di -2 ds oltre il quale il risultato della REMS risulterebbe scostato rispetto ai valori medi riscontrati nella popolazione. Il valore minimo di Z-score al collo del femore incontrato è di -1,1, mentre il valore massimo corrisponde a -0,2. Per ciò che riguarda la Bone Mass Density, i valori ottenuti sono abbastanza omogenei e ragionevoli per l'età del campione e lo stato di gravidanza. L'unico valore che si discosta leggermente dagli altri per difetto è 0,650 che, se valutato insieme allo Z-score, si manifesta in corrispondenza del valore -1,1. Questa paziente, perciò, presenta uno stato osseo leggermente più a rischio di frattura rispetto alle altre.

#### ***Telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX)***

Dall'analisi dei risultati degli esami ematochimici, appare interessante studiare i livelli sierici del telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1. Il valore per le donne in premenopausa è considerato positivo se inferiore a 570 pg/ml. Tutte le gestanti possiedono valori sotto tale soglia, e nello specifico il valore massimo registrato è di 393 pg/ml, mentre il valore minimo ammonta a 250 pg/ml.

#### ***Propeptide Aminoterminale Procollagene Tipo 1 (PINP)***

Relativamente al Propeptide Aminoterminale Procollagene Tipo 1, tutte le gestanti presentano valori nella norma ( $15,1 < n < 58,6$  ng/ml); il valore minimo registrato è di 43 ng/ml, mentre il massimo equivale a 55 ng/ml. Risultano tutti valori abbastanza elevati, tendenti verso il margine superiore del range di riferimento.

## ***5. Discussione***

Durante il periodo gestazionale la donna è soggetta, per numerose cause, ad un meccanismo di rimodellamento osseo che lavora in maniera differente rispetto al resto della vita. In esso assume un ruolo fondamentale l'assetto ormonale, tra cui in particolare l'azione del paratormone (PTH), ma anche le abitudini alimentari e lo stile di vita della donna, ovvero la componente sulla quale si può intervenire più facilmente, ma spesso la più sottovalutata.

Nella gestante, l'intake alimentare di vitamina D raccomandato dalle Linee Guida ammonta a 15 mg/die, come nelle donne non in gravidanza. Al contrario, l'introito di calcio consigliato dalle stesse Linee Guida risulta aumentato rispetto alla donna non gravida: 1000 mg/die, invece di 800 mg/die. Una corretta alimentazione appare quindi fondamentale per il metabolismo osseo, ma deve senza dubbio essere accompagnata da una regolare attività fisica. Essa infatti stimola il turnover osseo e mantiene la massa muscolare, nonché favorisce una corretta gestione del peso ed un maggiore controllo glicemico. Si raccomandano pertanto 150 minuti settimanali di attività fisica moderata. Un ulteriore fattore fondamentale per la salute dell'osso consiste nell'esposizione solare: solo in questo modo, infatti, si può favorire l'attivazione della vitamina D introdotta con la dieta, grazie all'intervento dei raggi UVB. Se anche solamente uno di questi elementi dovesse venire a mancare o risultasse insufficiente, la madre ed il bambino potrebbero incorrere in numerose complicanze. Nella gestante, infatti, aumenta il rischio di preeclampsia, ipertensione gestazionale, diabete, parto cesareo e fratture in gravidanza; il feto potrebbe manifestare difetti di mineralizzazione, alterazioni della composizione corporea, malattie autoimmuni e asma bronchiale. Nei casi più gravi, carenze importanti di calcio e vitamina D, possono condurre a rachitismo o morte fetale. Appare quindi fondamentale un intervento precoce da parte del medico endocrinologo ed in seguito del dietista, per prevenire o correggere immediatamente eventuali comportamenti errati. Ad oggi è riconosciuta la difficoltà della donna in gravidanza di soddisfare i fabbisogni di vitamina D, per i numerosi cambiamenti fisiologici ed ormonali a cui la sottopone la gravidanza. A tal proposito, infatti, è stata pubblicata la Nota 96 dell'AIFA, con cui si rende obbligatoria e gratuita la precrizione di supplementi di tale micronutriente per le gestanti. Basandoci su queste premesse, abbiamo condotto uno studio osservazionale di

tipo prospettico in cui sono state coinvolte 6 donne in gravidanza, con età compresa tra i 25 e i 40 anni, esenti da fattori di rischio per osteoporosi secondaria. Il fine è, pertanto, quello di analizzare l'esistenza di una relazione tra l'introito alimentare di calcio, i livelli ematici di calcio e vitamina D e principali indici di turnover osseo, nonché dell'esito dell'esame REMS (densitometria ossea ad ultrasuoni), per valutare il rischio di frattura ossea ed analizzare lo stato di salute ossea in gravidanza. La **Figura 5.** rende evidente come nelle donne in cui l'introito di calcio con la dieta si attenga a quanto raccomandato dalle Linee Guida, non esiste alcuna gestante che presenti livelli di calcemia bassi: il 100% di queste rientra nel range di normalità. Nel gruppo di donne che, invece, non introducono abbastanza calcio per via alimentare, il 50% tende ad una bassa calcemia. Quest'analisi sottolinea l'importanza di corrette abitudini alimentari, ed in particolare dimostra che anche senza l'utilizzo di particolari integrazioni di calcio si possano mantenere valori ematici di calcio soddisfacenti. Questo risultato viene sostenuto da Tihonen et al. (11), dal cui studio non emerge alcun beneficio sulla densità minerale ossea derivante dalla supplementazione di calcio durante la gravidanza, assieme o meno all'integrazione della vitamina D. Sulla salute dell'osso materno, non è stato riscontrato nessun miglioramento né immediatamente dopo il parto, né durante l'allattamento; è emerso piuttosto un effetto benefico della supplementazione di calcio ad alte dosi nei confronti della stabilità della dentatura del bambino. La stessa review, inoltre, propone un'interessante spunto di riflessione: dato che una parte delle donne coinvolte provenisse da un Paese in cui la tradizione alimentare non prevedeva un elevato consumo di calcio, si è ipotizzata l'esistenza di un metabolismo osseo che aveva trovato un buon equilibrio contando su quelle poche quantità introdotte, e che quindi non sapeva come gestire un'integrazione così importante. Nel nostro Paese, la tradizione della Dieta Mediterranea, con le adeguate porzioni e frequenze settimanali, garantisce un apporto ideale di calcio. Con un livello di significatività del 95%, non è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di calcemia delle gestanti e la familiarità per osteoporosi ( $p > 0.05$ ). In corrispondenza dell'unica paziente che ha riferito una familiarità, inoltre, non appaiono alterati né i livelli della calcemia, che anzi sono tra i più elevati, né nessuno dei marker di turnover osseo. Può essere interessante, però, osservare come invece l'intake alimentare di calcio della donna sia il più basso registrato: questo può essere un importante campanello di allarme per indagare più a fondo sulle abitudini

alimentari della paziente e della sua famiglia, rivelando particolari credenze o tendenze e costituendo una dimostrazione a favore dell'importanza di un adeguato introito di tale micronutriente. Occorre prestare, al contempo, molta attenzione alle concentrazioni ematiche di vitamina D. Risulta, infatti, alquanto difficile soddisfare i fabbisogni di questo micronutriente solamente attraverso la dieta. Essa provvede solamente ad un 20% di tutta la vitamina D di cui necessitiamo, mentre la quota più consistente è garantita dall'esposizione ai raggi UVB e dalla sintesi endogena. Da questo studio, come mostrato dalla **Figura 4.**, emerge un quadro in cui solo 3 donne su 6 si trovano in una condizione di normalità in quanto a livelli ematici di vitamina D; i risultati sono quindi la prova della facilità con cui si entri in insufficienza o addirittura carenza. Date le innumerevoli aree di intervento della vitamina D, tra cui il suo ruolo di regolazione nel metabolismo del calcio e del mantenimento della salute dell'osso, abbiamo ottenuto una conferma dell'importanza della supplementazione della stessa in tutte le gestanti. Le tre donne che presentavano un livello ematico nel range di normalità, infatti, sono le stesse che già assumevano l'integrazione al momento dei rilevamenti; al contrario, alle altre tre madri, è stato prescritto un supplemento che va dalle 1000 alle 2000 UI/die di vitamina D. Lo stesso concetto si trova a conclusione dalla review condotta da Mei-Chun C. et al. (32): se la vitamina D nel sangue, infatti, mantiene valori inferiori allo standard, la madre ed il bambino potrebbero incorrere in gravi problematiche nel breve o lungo termine. In tal caso, perciò, gli autori raccomandano una dose supplementare di >400 UI/die di vitamina D, addirittura a scopo preventivo. I livelli ematici di CTX e di P1NP riscontrati nello studio rientrano tutti nella norma, evidenziando un turnover osseo più che buono. L'esame REMS, Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry, ha permesso una più approfondita analisi della salute ossea, fornendo tuttavia risultati assolutamente in linea con la popolazione di riferimento. Lo Z-score ha contribuito all'individuazione di 2 donne su 6 tendenti verso l'osteopenia, e l'osservazione congiunta della Bone Mass Density ha delineato un solo quadro leggermente scarso rispetto a quelli di regolarità, in quanto a salute dell'osso. Sebbene nel nostro studio le pazienti non abbiano riportato risultati di gravi modifiche alla struttura ossea in gravidanza, importanti risultati sono stati ottenuti a Parma, dove Degennaro V.A. et al. (8) hanno condotto un ampio studio a riguardo. Una delle conclusioni a cui sono giunti grazie a questa analisi è che la BMD nelle gestanti, paragonandola a quella di un gruppo di donne non in gravidanza, subisce una riduzione

media dell'8,1%. Questo dato va a sostegno della particolare attenzione da riservare ad ognuno dei tanti fattori che incidono sulla salute dell'osso, per di più in un momento della vita della donna così delicato come la gravidanza. Questo studio presenta alcuni limiti, tra cui il più rilevante consiste nelle ridotte dimensioni del campione. Un ulteriore appunto, inoltre, potrebbe essere fatto riguardo l'assenza di rilevamenti sul tempo e sulla qualità di esposizione solare e sullo svolgimento dell'attività fisica, sotto l'aspetto qualitativo e quantitativo. Di conseguenza, i risultati vanno interpretati con attenzione. Un doppio monitoraggio, al giorno zero e a distanza di tre mesi, potrebbe costituire un interessante spunto per studi futuri.

## ***6. Conclusioni***

Dai risultati ottenuti è possibile affermare che l'intake di calcio attraverso la dieta è strettamente correlato con lo stato di salute osseo nella donna in gravidanza, e risulta quindi importante soddisfare le necessità giornaliere della madre per non incorrere in complicanze. L'apporto di vitamina D è sicuramente rilevante, ma l'assunzione di questo micronutriente è difficilmente sostenuta solo dal cibo, date le piccole quantità in esso contenute. Come riportato anche dalla Nota 96 dell'AIFA, questo studio sottolinea l'importanza della supplementazione di vitamina D e la sua incidenza sui valori ematici della stessa. I dati dell'esame REMS a nostra disposizione non dimostrano un andamento generale tendente al catabolismo osseo, che si limita invece ad una sola donna in gravidanza: per lei aumenta notevolmente il rischio di incorrere in fratture da osteoporosi. Ulteriori studi di approfondimento risultano tuttavia necessari, al fine di valutare un campione più ampio di gestanti, l'incidenza dell'esposizione solare ed il monitoraggio nel tempo delle ripercussioni sulla salute ossea. Un'attenta adesione alla Dieta Mediterranea garantisce la corretta quantità di calcio giornaliero. Il mantenimento di sufficienti livelli ematici di vitamina D e calcio, infatti, migliora la salute ossea di madre e bambino, e limita le complicanze, tra le quali ricordiamo in particolare la frattura ossea in gravidanza.

## 7. Bibliografia e sitografia

1. Lello S., Capozzi A. (2019). *Vitamina D e gravidanza* – Dipartimento Salute Donna e Bambino, Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS Roma. *Vitamin D – updates*, 2 (1):11-16.  
Disponibile in:  
[www.vitamind-journal.it/wp-content/uploads/2019/04/03\\_Lello\\_Vitamin\\_D\\_1\\_19-1.pdf](http://www.vitamind-journal.it/wp-content/uploads/2019/04/03_Lello_Vitamin_D_1_19-1.pdf)
2. SIGO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia. (2018). *Nutrizione in gravidanza e durante l'allattamento*.  
LG\_NutrizioneinGravidanza:12,13,34,36,43,76.  
Disponibile in:  
[www.sigo.it/wp-content/uploads/2018/06/LG\\_NutrizioneinGravidanza](http://www.sigo.it/wp-content/uploads/2018/06/LG_NutrizioneinGravidanza)
3. Shevroja E., Cafarelli F.P., Guglielmi G., & Hans D. (2021). *DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis*. *Endocrine*, 74 (1):20-28.
4. Messina C., Fusco S., Gazzotti S., Albano D., Bonaccorsi G., Guglielmi G., & Bazzocchi A. (2024). *DXA beyond bone mineral density and the REMS technique: new insights for current radiologists practice*. *Radiol Med.*, 129 (8):1224-1240.
5. Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi (SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT). (2018). *Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità*. 6-7,12-17.  
Disponibile in:  
[www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Linee-Guida-definitive-OSTEOPOROSI-1.pdf](http://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Linee-Guida-definitive-OSTEOPOROSI-1.pdf)
6. Durà-Travè T., Gallinas-Victoriano F. (2023). *Pregnancy, Breastfeeding, and Vitamin D*. *Int J Mol Sci.*;24 (15):11881.
7. CREA (Centro di ricerca Alimenti e Nutrizione). (2018). *Linee Guida per una Sana Alimentazione, Dossier Scientifico ed.2018 (Capitolo 2, Capitolo 9)*.  
Disponibile in:

[www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione/-/linee-guida-per-una-sana-alimentazione-2018](http://www.crea.gov.it/web/alimenti-e-nutrizione/-/linee-guida-per-una-sana-alimentazione-2018)

8. Degennaro V.A., Brandi M.L., Cagninelli G., Casciaro S., Ciardo D., Conversano F., Di Pasquo E., Gonnelli S., Lombardi F.A., Pisani P., & Ghi T. (2021). *First assessment of bone mineral density in healthy pregnant women by means of Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) technology*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 263: 44-49.
9. Mulrone S.E., Myers A.K. *Netter's Fisiologia, l'essenziale*. Padova:PICCIN, Ed.2021. (Capitolo 31).
10. Cozzani I., Dainese E. *Biochimica degli alimenti e della nutrizione*. Padova:PICCIN, Ed. 2020. (Capitolo 13:250-253).
11. Tihtonen K., Korhonen P., Isojarvi J., Ojala R., Ashorn U., Ashorn P., & Tammela O. (2021). *Calcium supplementation during pregnancy and maternal and offspring bone health: a systematic review and meta-analysis*. Ann N Y Acad Sci.1509(1):23-36.
- 12.OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità. *Informativa OMS: Attività fisica*. Disponibile in:  
[www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2177\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2177_allegato.pdf)
13. Adejuyigbe B., Kallini J., Chiou D., Kallini J.R. (2023). *Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics*. Int J Mol Sci. 24(19):14583.
14. B. Guler, D. Bilgiç, H.Okumus, H. Yagcan, M.Alan. (2019). *An investigation of vitamin and mineral supplement recommendation among first-trimester pregnancies*. J Perinat Med. 47(9):958-962.
15. Miyamoto T., Miyakoshi K., Sato Y., Kasuga Y., Ikenoue S., Miyamoto K., Nishiwaki Y., Tanaka M., Nakamura M., & Matasumoto M. (2019). *Changes in bone metabolic profile associated with pregnancy or lactation*. Sci Rep. 9:6787.
16. Karimi M., Nejad M.M., Tabaeifard R., Omid N., Rezaei Z., & Azadbakht L. (2024). *The association between dietary habits and self-care behavior of pregnant women with pregnancy complications*. Sci Rep. 14(1):19681.
17. SIE, Società Italiana di Endocrinologia, Mangone A., Mantovani G. (2022). *Gestione della paziente con ipocalcemia in gravidanza*.

Disponibile in: <https://www.societaitalianadiendocrinologia.it/gestione-della-paziente-con-ipocalcemia-in-gravidanza/>

18. Cortet B. et al. (2021). *Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context*. Bone. 143:115786.
19. Hardcastle S.A. (2022). *Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis*. Calcif Tissue Int. 110(5):531-545.
20. Kondapalli AV et al. (2023). *Clinical characteristics of pregnancy and lactation associated osteoporosis: An online survey study*. Osteoporos Int. 34(8):1477-1489.
21. Williams C., Sapra A. (2023). *Osteoporosis markers*. In: StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559306/>
22. Fleet JC. (2022). *Vitamin D-mediated regulation of intestinal calcium absorption*. Nutrients. 14(16):3351.
23. Hansu K., Cikim IG, (2022). *Vitamin and minerals level during pregnancy*. Rev Assoc Med Bras. 68(12):1705-1708.
24. Brandi M.L., Micheli R. (2015). *Vitamina D – Tutto ciò che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere*. Serie Editoriale Disease Management, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Pacini Editore: Pisa.
25. IOF, International Osteoporosis Foundation. (2015). *Calcio, un nutriente chiave per avere ossa forti ad ogni età*. 7,18-20.
26. Artico M., Castano P., Cataldi A., Falconi M., Milintenda F., Formigli L., Onori P., Papa S., Pellegrini A. & Pirino A.S. (2007). *Anatomia umana*. Edi-ermes: Milano. (Capitolo 3, Capitolo 5).
27. Di Paola M., Gatti D., Viapiana O., et al. (2019). *Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual Xray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck*. Osteoporos Int.; 30:391-402.
28. Adami G., Ariolo G., Bianchi G., et al. (2020). *Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5 year-follow-up study*. Bone; 134:115297.

29. Rondanelli M., Faliva M.A., Tartara A., Gasparri C., Perna S., Infantino V., Riva A., Petrangolini G., & Peroni G. (2021). *An update on magnesium and bone health*. *Biometals*; 34(4):715-736.
30. Carsten A Wagner. (2024). *The basics of phosphate metabolism*. *Nephrol Dial Transplant*; 39(2):190-201.
31. O Breasail M., Prentice A., Ward K. (2020). *Pregnancy-Related Bone Mineral and Microarchitecture Changes in Women Aged 30 to 45 Years*. *J Bone Miner Res*; 35(7):1253-1262.
32. Chien M-C., Huang C-Y., Wang J-H., Shih C-L., & Wu P. (2024). *Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses*. *Nutrition and diabetes*; 14:35.
33. Bouillon R., Manousaki D., Rosen C, Trajanoska K., Rivadeneira F., & Richards J.B. (2021). *The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies*. *Nature Reviews Endocrinology*; 18:96-110.
34. Gunabalasingam S., De Almeida Lima Slizys D., Quotah O., Magee L., Rigutto-Farebrother J., Poston L., Dalrymple K.V, & Flynn A.C. (2022). *Micronutrient supplementation interventions in preconception and pregnant women at increased risk of developing pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Clinical Nutrition*; 17:710-730.
35. Eroglu S., Karatas G., Aziz V., Gursoy A.F., Ozel S., & Gulerman H.C. (2019). *Evaluation of bone mineral density and its associated factors in postpartum women*. *Taiwan J Obstet Gynecol*; 58(6):801-804.
36. Fuggle R.N., Reginster J-Y., Al-Daghri N., Bruyere O., Burlet N., Campusano C., Cooper C., Perez A.D., Halbout P., Ghi T., Kaufman J-M., Kurt A., Matijevic R., Radermecker R.P., Tuzun S., Veronese N., Rizzoli R., Harvey N.C., & Brandi M.L. (2024). *Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) in the diagnosis and management of osteoporosis: state of the art*. *Aging Clin Exp Res*; 36(1):135.

37. Orhadje E., Berg K., Hauser B., & H.Ralston S. (2023). *Clinical features, incidence and treatment outcome in pregnancy-associated osteoporosis: A single-centre experience over two decades*. *Calcif Tissue Int.*; 113(6):591-596.
38. Cairoli E., Aresta C., Giovanelli L., Elle-Vainicher C., Migliaccio S., Giannini S., Giusti A., Marcocci C., Gonnelli S., Isaia G.C., Rossini M., Chiodini I., & Di Stefano M.; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism, Skeletal Diseases (SIOMMS). (2021). *Dietary calcium intake in a cohort of individuals evaluated for low bone mineral density: a multicenter Italian study*. *Aging Clin Exp Res.*; 33(12):3223-3235.
39. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Nota 96*.  
Disponibile in:  
<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728113/nota-96.pdf>