



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE
CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA
SEZIONE DI PEDIATRIA

**ABITUDINI ALIMENTARI E STILE DI VITA
DELL'ULTIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA:
CORRELAZIONE CON I LIVELLI DI VITAMINA D
NEONATALE**

Relatore:

Prof.ssa Silvia Fanaro

Correlatore

Prof.ssa Daniela Saccomandi

Laureanda

Francesca Guerra

Anno Accademico 2015 - 2016

INDICE

Sintesi e fonti.....	pag.3
Metabolismo.....	pag.5
Meccanismo D'azione.....	pag.6
Fattori che influenzano la sintesi di vitamina D.....	pag.11
Dosaggio vitamina D.....	pag.18
Fabbisogno di vitamina D.....	pag.19
Ipovitaminosi.....	pag.22
Cause.....	pag.22
Conseguenze.....	pag.23
Neonato, infante e adolescente.....	pag.23
Adulto.....	pag.26
Scopo dello studio.....	pag.28
Materiali e metodi.....	pag.28
Risultati.....	pag.30
Analisi delle abitudini alimentari.....	pag.49
Analisi stile di vita e fototipo.....	pag.56
Analisi dei livelli di vitamina D cordonale.....	pag.56
Analisi delle relazioni tra stile di vita, fototipo e livelli di vitamina D cordonale.....	pag.57
Analisi della relazione tra consumo di alimenti e introito giornaliero di vitamina D.....	pag.66
Conclusioni.....	pag.71
Bibliografia.....	pag.72

SINTESI E FONTI

La vitamina D non può essere considerata una vitamina ma piuttosto un pro-ormone. Viene fisiologicamente sintetizzata nell'epidermide a partire dal 7-deidrocolesterolo, suo precursore, attraverso l'effetto delle radiazioni ultraviolette di tipo B.

Le due più importanti forme nelle quali possiamo trovare la vitamina D sono: la vitamina D₂ (ergocalciferolo), di origine vegetale, si forma dall'ergosterolo in seguito all'esposizione alla luce ultravioletta e la vitamina D₃ (colecalfiferolo), sintetizzato negli organismi animali a partire dal 7-deidrocolesterolo, in seguito dell'esposizione della cute ai raggi solari.¹

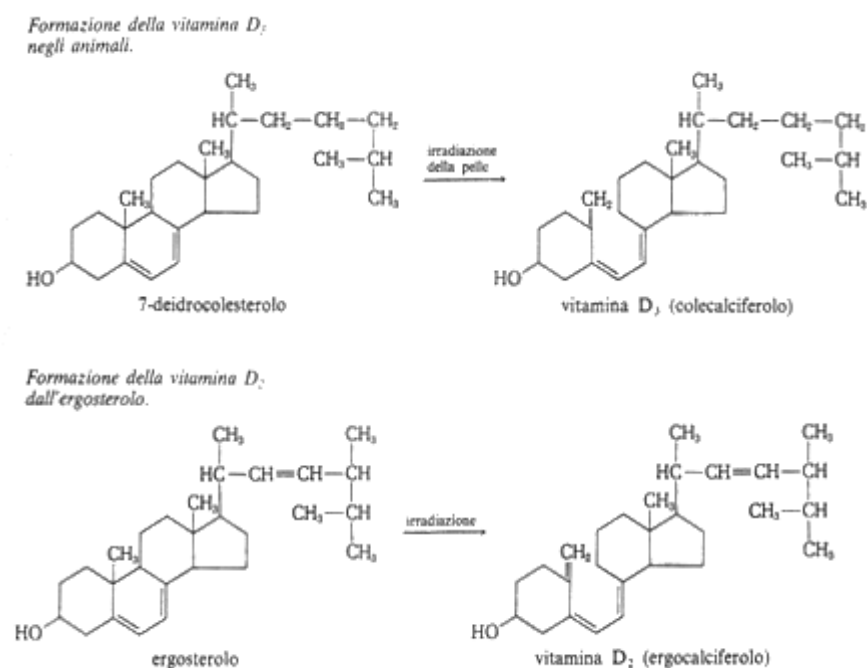


Figura 1: Formazione della vitamina D₂ e D₃

La principale sorgente di vitamina D nell'uomo è costituita dall'esposizione cutanea alla luce solare che rappresenta la fonte del 90% della vitamina presente nel nostro organismo.

L'esposizione di un adulto per 1 MED (Minimal Erythematous Dose), definito come eritema visibile dopo 24 ore dall'esposizione alla luce del sole equivale all'ingestione di circa 20.000 UI di vitamina D.²

Tuttavia nell'epoca attuale l'essere umano passa sempre meno tempo al sole che in ogni altra epoca storica e questa è la ragione della crescente carenza di vitamina D nella popolazione mondiale.

Inoltre l'utilizzo sempre più frequente di creme solari, che schermano dai raggi UVB riduce drasticamente la sintesi di vitamina D.

La sorgente alimentare di vitamina D è assai scarsa; pochi alimenti contengono vitamina D e in quantità ridotte, tanto da provvedere al 10% del fabbisogno. Gli alimenti che contengono vitamina D sono: pesci grassi (salmone, sardine, sgombero, tonno), olio di fegato di merluzzo e funghi.³ Quantità molto più basse si trovano nei derivati del latte e nelle uova.

A causa dello scarso contenuto di vitamina D negli alimenti si è iniziato ad arricchire gli stessi con tale vitamina, soprattutto latte e derivati.

Fonti naturali	Contenuto di vitamina D
Salmone fresco (circa 100g)	600-1000 UI di vitamina D ₃
Salmone da allevamento (circa 100 g)	100-250 UI di vitamina D ₃ o D ₂
Salmone in scatola (circa 100 g)	300-600 UI di vitamina D ₃
Sardine in scatola (circa 100 g)	300 UI di vitamina D ₃
Sgombero in scatola (circa 100 g)	250 UI di vitamina D ₃
Tonno in scatola (circa 100 g)	230 UI di vitamina D ₃
Olio di fegato di merluzzo (1 cucchiaino)	400-1000 UI di vitamina D ₃
Funghi shiitake freschi (circa 100 g)	100 di vitamina D ₂
Funghi shiitake secchi (circa 100 g)	1600 UI di vitamina D ₂
Tuorlo d'uovo	20 UI di vitamina D ₃ o D ₂
Esposizione ai raggi UVB (5-10 min braccia e gambe)	3000 UI di vitamina D ₃ (variabile per ora del giorno, stagione, latitudine, fototipo)

Tabella 1: Fonti alimentari naturali di vitamina D e relativo contenuto in UI di vitamina D

METABOLISMO

Durante l'esposizione solare, il 7-deidrocolesterolo presente nella membrana plasmatica delle cellule dell'epidermide e del derma, assorbe le radiazioni UVB. L'assorbimento dei raggi ultravioletti induce alla formazione del pre-colecalciferolo e poi del colecalciferolo.

Il colecalciferolo formatosi viene rilasciato dalla membrana plasmatica cellulare nella circolazione generale e viene trasportato al fegato dalla proteina legante vitamina D (vitamin D Binding Protein: DBP).⁴

Il calciferolo introdotto con gli alimenti, essendo liposolubile viene assorbito a livello intestinale con le stesse modalità dei lipidi. È assorbito per diffusione passiva negli enterociti e successivamente incorporato nei chilomicroni e trasportato, attraverso i vasi linfatici mesenterici, quasi totalmente al tessuto adiposo, da cui viene liberato in piccole quantità rispetto alla quota immagazzinata.

La vitamina D come tale rimane in circolo per un brevissimo tempo e legata alla DBP, arriva al fegato.

Nel fegato il calciferolo subisce una prima idrossilazione ad opera di una 25-idrossilasi e viene trasformato in calcidiolo (25-idrossicolecalciferolo).

La 25(OH)D è il principale metabolita circolante della vitamina D e le sue concentrazioni sieriche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di carenza vitaminica.^{5 6} La 25(OH) D è un metabolita parzialmente idrofilo che si deposita solo a livello epatico e muscolare e la sua emivita è più breve di quella della vitamina D, tale da soddisfare il fabbisogno per non più di 12-18 giorni.^{7 8}

In seguito il calcidiolo è trasportato dalla DBP all'interno della membrana plasmatica delle cellule tubulari renali e qui avviene la seconda idrossilazione, tramite la 1 α -idrossilasi, che induce la formazione del calcitriolo (1 α , diidrossicolecalciferolo) che ha proprietà di ormone.⁹

La conversione in 1,25(OH)₂ D₃ ad opera della 1-alfa-idrossilasi è attuata a livello di diversi tessuti sebbene la quota più rilevante e attinente il controllo del metabolismo minerale si realizzi nei tubuli prossimali renali, richieda la presenza di ormone paratiroideo (PTH) e venga parzialmente modulata dai livelli sierici del calcio e del fosforo. I metaboliti di-idrossilati hanno emivita brevissima e non vengono depositati a livello tissutale.¹⁰

Può avvenire un'idrossilazione del 25(OH)D ad opera dell'enzima 24-idrossilasi. Questo enzima, presente in diversi tessuti tra cui rene, mucosa intestinale, cartilagine, avvia il catabolismo dell' $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ e del 25(OH)D, portando alla formazione dell'acido calcitroico che essendo idrosolubile e biologicamente inattivo viene escreto nella bile.

È il calcitriolo stesso che induce l'espressione dell'enzima, promuovendo in questo modo la propria inattivazione e limitando i propri effetti biologici.¹¹

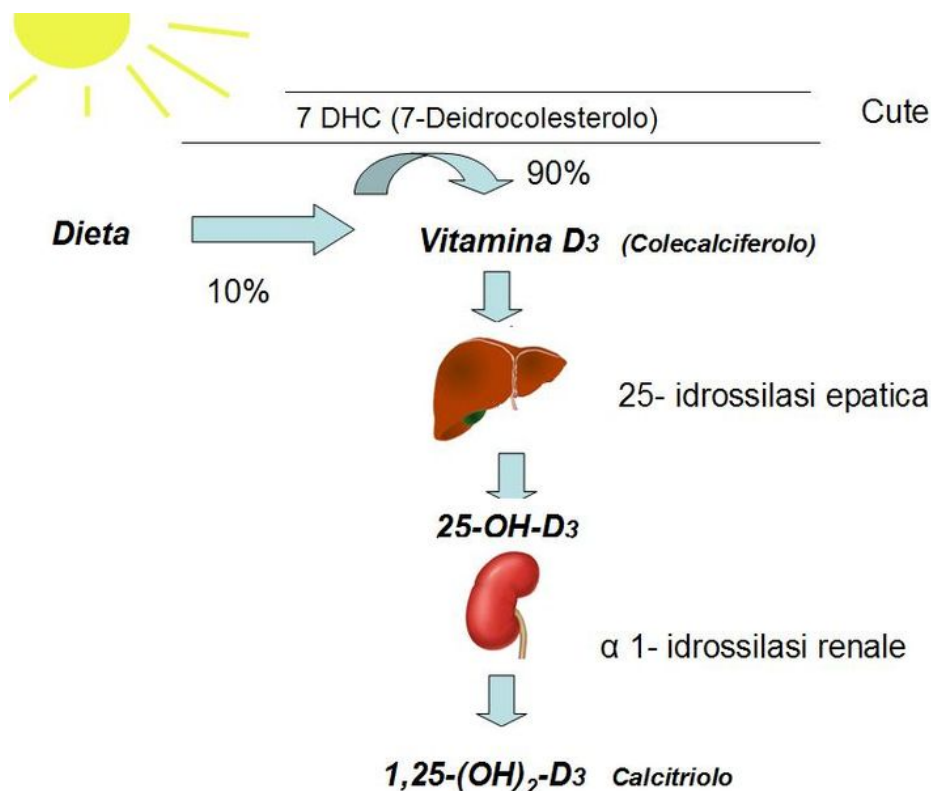


Figura 2: Metabolismo della vitamina D

MECCANISMO D'AZIONE

Una volta attivata a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, la vitamina D si lega ad uno specifico recettore (VDR) che appartiene alla famiglia delle proteine Zn-dipendenti che legano gli ormoni steroidi.

Più propriamente sono stati identificati due tipi di recettori per la vitamina D. Il primo è localizzato nel nucleo ed è in grado di stimolare direttamente la trascrizione di geni e quindi la sintesi ex-novo di proteine. L'altro recettore è localizzato sulla membrana cellulare e agisce in due modi ovvero

inducendo la formazione di secondi messaggeri cellulari (come il cAMP, il diacilglicerolo, l'acido arachidonico) e fosforilando alcune proteine cellulari. Tale meccanismo d'azione è in grado di modulare in maniera rapida la risposta cellulare ai vari stimoli.¹²

I recettori per la vitamina D sono praticamente ubiquitari, a conferma del loro importante ruolo fisiologico, non solamente nel metabolismo minerale ma anche in numerose differenti funzioni dell'organismo. L'affinità del recettore della vitamina D per l' $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ è significativamente maggiore rispetto a quella per la $25(\text{OH})\text{D}$.¹³

Una delle maggiori funzioni fisiologiche della vitamina D è il mantenimento dei livelli sierici di calcio e fosforo in un range fisiologico.

Per esplicare questa azione lavora in sinergia con due ormoni: il paratormone (PTH) e la calcitonina.

Il PTH è prodotto dalle cellule principali delle paratiroidi e la sua secrezione avviene in risposta a bassi livelli di calcemia e agisce provocando ipercalcemia, ipofosforemia, ipercalciuria e iperfosfaturia.

Il paratormone agisce: a livello osseo promuove la mobilizzazione del calcio dallo scheletro stimolando gli osteoclasti e gli osteociti; a livello renale diminuisce il riassorbimento del fosforo agendo sul tubulo contorto prossimale ed aumenta il riassorbimento del calcio, agendo invece sul tubulo contorto distale; stimola l'idrossilazione della $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ che risulta essere il metabolita più attivo; agisce a livello intestinale aumentando il riassorbimento di calcio e fosforo.

La calcitonina viene prodotta dalle cellule parafollicolari (cellule C) della tiroide e la sua secrezione è stimolata da elevati livelli di calcemia determinando ipocalcemia ed ipercalciuria. La calcitonina agisce a livello osseo inibendo il riassorbimento periosteocitario e prevenendo l'osteolisi indotta dal PTH, a livello renale determinando un aumento della clearance renale del calcio e del fosforo e infine stimola l'enzima 1 α -idrossilasi renale per garantire la presenza in circolo di vitamina D.

La vitamina D esplica i suoi effetti sull'intestino, sul tessuto osseo, sul rene e sul muscolo.

L' $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ agisce determinando un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio attraverso l'induzione della sintesi di una proteina (calbindina) che viene espressa sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale e che lega lo ione e lo trasporta dal lume al citoplasma cellulare. L' $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ facilita inoltre l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle

“tight junctions” intercellulari. L’azione della vitamina D sul tessuto osseo si esplica attraverso l’interazione con recettori per l’ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ espressi dagli osteoblasti. È stato osservato che la vitamina D promuove la sintesi di proteine come l’osteocalcina, fondamentali per l’omeostasi del tessuto osseo.

L’ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inoltre induce la produzione di RANKL promuovendo in questo modo l’attivazione degli osteoclasti.

Nel rene, invece, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimola il riassorbimento del calcio dal filtrato glomerulare.¹⁴

L’ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari e in particolar modo di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che risultano essenziali per la contrazione muscolare. In condizioni di ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia prossimale che si manifestava con difficoltà ad alzarsi dalla sedia, impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa, di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell’equilibrio e conseguente aumento del rischio di cadute.^{15 16}

La carenza di vitamina D, soprattutto se protratta nel tempo, può portare a quadri di vera e propria disabilità. Dal punto di vista istologico la carenza di vitamina D si manifesta con un’atrofia delle fibre muscolari di tipo II, un aumento degli spazi tra le fibrille muscolari e la sostituzione del tessuto muscolare con cellule adipose e tessuto fibroso. Nei soggetti anziani questo fenomeno può andare ad aggiungersi alla fisiologica perdita di massa muscolare. A seguito della somministrazione di vitamina D negli anziani è stata osservata una riduzione del rischio di cadute.^{17 18}

La vitamina D svolge importanti funzioni al di fuori del tessuto muscolo-scheletrico.

E’ stata osservata la presenza di recettori per la vitamina D in diversi tipi cellulari ed è stata documentata l’espressione della 1α -idrossilasi, quindi la capacità di produrre $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, nei macrofagi attivati, negli osteoblasti, nei cheratinociti e a livello di prostata, colon e mammella.

La produzione locale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ non contribuisce al mantenimento dell’omeostasi calcemica, come dimostrato dal fatto che i pazienti nefrectomizzati o con grave insufficienza renale sono caratterizzati da livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ praticamente indosabili.

La produzione locale di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sembrerebbe implicata nei meccanismi di regolazione paracrina della crescita cellulare, compresa quella tumorale.^{19 20} Infatti tra le azioni “non classiche” della vitamina D è inclusa la capacità di regolare la proliferazione e la differenziazione cellulare.

Ciò ha portato a studiare le correlazioni tra introito e livelli di vitamina e rischio di diverse patologie neoplastiche.

La documentata attività anti-proliferativa ha promosso l'utilizzo dell'1,25(OH)₂ D e dei suoi metaboliti nel trattamento della psoriasi²¹ e ne ha fatto ipotizzare l'impiego in alcuni tipologie di neoplasie come quella alla prostata, alla mammella e al colon.²² Un livello ematico di vit. 25 (OH)D compreso tra 60 e 80 ng/ml sarebbe indispensabile affinché la vitamina D possa esplicare i suoi effetti protettivi nei confronti della proliferazione neoplastica. Inoltre è stata dimostrata l'utilità della vitamina D nel contribuire a prevenire il rigetto di trapianti.²³

L'identificazione del VDR nel tessuto renale e la correlazione negativa rilevata tra i livelli di 1,25(OH)₂ D e renina hanno suggerito un possibile ruolo della vitamina D anche nella regolazione della pressione arteriosa.²⁴ Uno studio osservazionale effettuato su un gruppo di adolescenti, ha mostrato come quelli con il più basso valore di 25D(OH) (<15 ng / ml) abbiano avuto più di 2 volte la maggiore probabilità di avere una pressione arteriosa elevata rispetto al gruppo di adolescenti che presentavano valori maggiori di 25(OH)D (> 26 ng / ml).²⁵

È nota anche la capacità della vitamina D di modulare l'attività del sistema immunitario, attraverso azioni esercitate sui linfociti B e T e sulle cellule della linea monocito-macrofagica. Correggendo il deficit di vitamina D si potrebbe contribuire alla riduzione del rischio di diverse malattie autoimmuni come la sclerosi multipla (SM), il lupus eritematoso sistemico (LES), l'artrite reumatoide (AR), le malattie infiammatorie intestinali (IBD)²⁶ e il diabete tipo 1.²⁷ Relativamente a quest'ultima patologia si ricorda che le cellule delle isole pancreatiche esprimono i recettori VDR e che l'1,25(OH)₂ D è in grado di promuovere la sintesi e la secrezione di insulina. Tuttavia, per una parte degli effetti extrascheletrici ipotizzati in base agli studi di associazione manca ancora oggi una solida dimostrazione scientifica, perché i pochi studi di intervento effettuati non hanno fornito risultati univoci.

E' dimostrato che a livello cerebrale esistono recettori specifici per la vitamina D ed è anche noto che nel mentre il feto si sviluppa in utero e la madre sia eventualmente carente di vitamina D esiste un aumentato rischio che il nascituro, successivamente durante la vita sviluppi una sindrome schizofrenica. Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato come la vitamina D sia in grado di aumentare la sintesi della serotonina a livello cerebrale. La carenza di vitamina D è associata ad aumentata incidenza della depressione. La vit 1,25 (OH) D è in grado di attraversare la barriera

ematoencefalica e si concentra soprattutto a livello dei neuroni implicati nei processi della memoria e cognitivi.^{28 29}

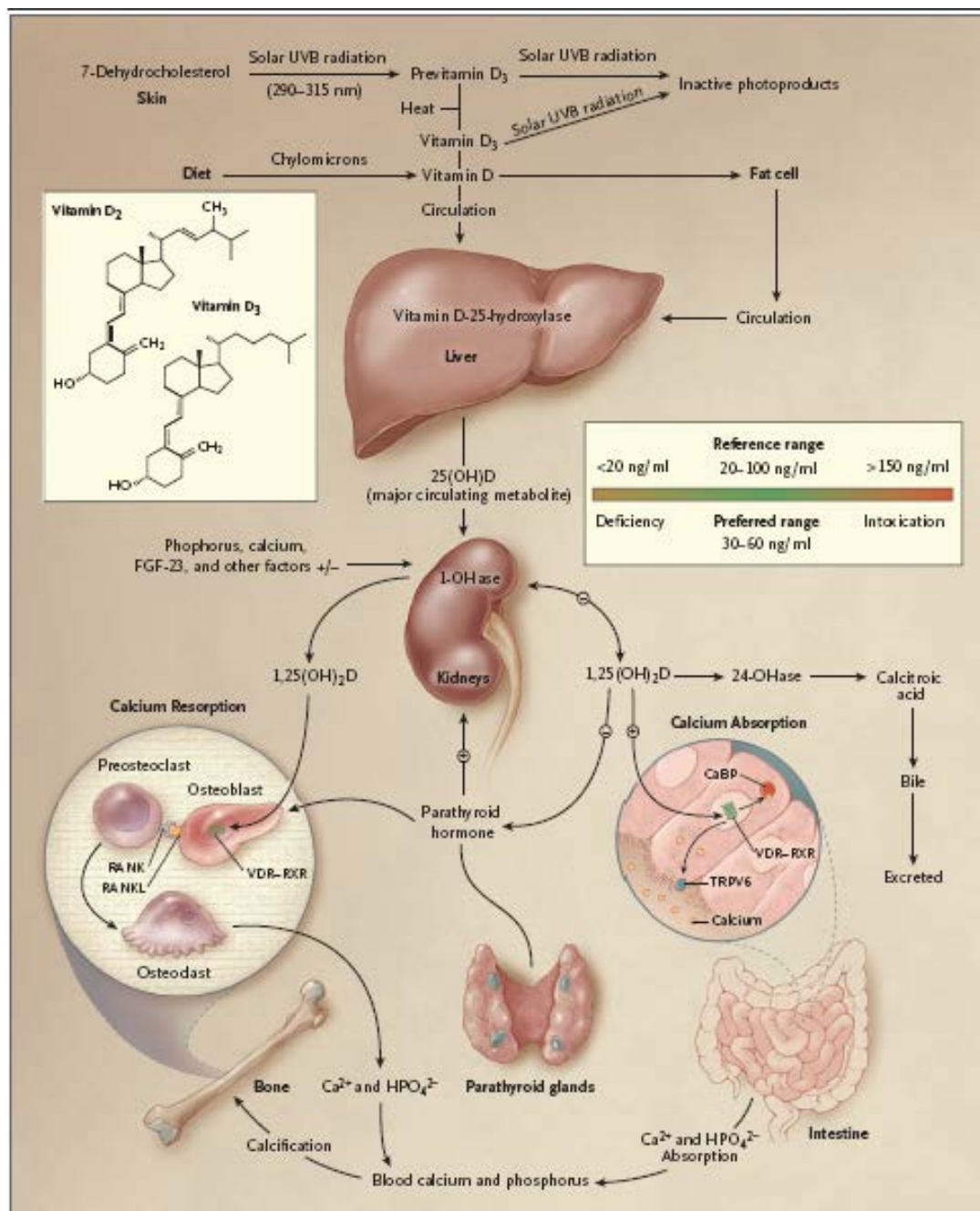


Figura 3: Metabolismo, regolazione ed effetti classici della vitamina D.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SINTESI DI VITAMINA D

Il fabbisogno di vitamina D viene soddisfatto per la maggior parte dall'esposizione della cute alla luce solare.

È stata osservata un'associazione significativa tra la durata dell'esposizione solare e i livelli di vitamina D. Uno studio ha rilevato livelli sufficienti di vitamina D nel 93,3% delle pazienti che si erano esposte per più di 4 ore al giorno, contro l'1,85% in quelle con meno di un'ora di esposizione solare al giorno.³⁰

Esistono tuttavia diversi fattori che influenzano la sintesi di vitamina D.

FATTORI	EFFETTI
Geografici/ambientali	
<i>Latitudine</i>	Minore è la latitudine e maggiore è la sintesi di vitamina D3 a parità di tempo di esposizione alla luce solare e di colore della pelle. La sintesi cutanea di vitamina D3 avviene durante tutti i mesi dell'anno solo a latitudini comprese tra l'equatore (latitudine 0°) e circa 37° N e 37° S. Al di fuori di questa zona la sintesi cutanea di vitamina D3 diminuisce

	progressivamente durante i mesi dell'anno spostandosi verso i poli (latitudine 90°) in relazione all'aumento dell'angolo Zenit che regola la distribuzione dei raggi UVB che raggiungono la superficie terrestre.
<i>Altitudine</i>	Maggiore è l'altitudine e maggiore è la sintesi cutanea di vitamina D3, comunque in relazione alla polluzione atmosferica.
<i>Stagione</i>	La stagione influenza l'angolo di Zenit, che a sua volta stabilisce lo spessore dello strato di ozono che la luce solare deve penetrare. Più spesso è lo strato, minore è la quantità di fotoni UVB che raggiunge la terra e di conseguenza la pre-vitamina D che può essere prodotta. Quindi la sintesi di vitamina D3 è massima nel periodo estivo e minima o nulla nel periodo invernale, in base alla latitudine.
<i>Ora del giorno</i>	Massima sintesi di vitamina D3 intorno alle ore 12:00.

<i>Polluzione atmosferica</i>	Maggiore è la polluzione atmosferica e minore è la sintesi cutanea di vitamina D3.
Individuali	
<i>Colore della pelle</i>	Le persone con la pelle scura hanno grandi quantità di melanina nella loro epidermide. La melanina compete con 7-deidrocolesterolo per l'assorbimento dei raggi UVB. Per questo, le persone di colore sono meno efficienti nel produrre la vitamina D rispetto ai bianchi Gli individui di pelle scura infatti necessitano di un tempo 5-10 volte più lungo di esposizione solare rispetto agli individui di pelle chiara per raggiungere gli stessi valori di vitamina D3.
<i>Superficie esposta</i>	Maggiore è la superficie corporea esposta e maggiore è la produzione cutanea di vitamina D3.

<i>Filtri solari</i>	Possono assorbire le radiazioni UVB, prevenendo la loro interazione con il 7-deidrocolesterolo, necessaria per la generazione di pre-vitamina D. L'applicazione di filtri solari può ridurre fino al 99% la sintesi di vitamina D e all'aumentare del fattore SPF si riduce progressivamente la sintesi della vitamina.
<i>Caratteristiche genetiche</i>	Variazioni dell'attività del metabolismo della vitamina D ³¹
<i>Sovrappeso e obesità</i>	I soggetti sovrappeso e obesi hanno un maggior rischio di carenza di vitamina D. ³² Infatti la vitamina una volta sintetizzata viene immagazzinata nel tessuto adiposo e diviene quindi meno disponibile. ³³
<i>Anzianità</i>	Con il progredire dell'età si riduce la produzione di vitamina. ³⁴
Stile di vita	
<i>Attività fisica</i>	È stata osservata una relazione positiva

	tra attività fisica e concentrazioni plasmatiche di 25(OH)D. La pratica sportiva come tale induce un aumento della vitamina D e non solamente perché viene svolta all'aperto. Tuttavia esistono ancora pochi studi che hanno messo in relazione, in un'unica analisi, entrambi i fattori.^{35 36}
<i>Bevande alcoliche</i>	Un moderato apporto di alcol è stato positivamente associato con lo stato della vitamina D, mentre un uso eccessivo porta a bassi livelli di 25(OH)D. Non è ancora chiaro se la relazione sia di tipo causale. Una possibile ipotesi è che l'alcol induca una soppressione della secrezione del PTH e quindi sia responsabile di un decremento della conversione di 25(OH)D in 1,25-diidrossivitamina D. Il 25(OH)D non convertito sarebbe perciò la causa dell'aumento nelle concentrazioni sieriche.³⁷
Malattie	

<i>Malassorbimento dei grassi</i>	la vitamina D è una vitamina liposolubile e affinché possa essere assorbita richiede la presenza di grassi nell'intestino. Alcune patologie, come la malattia di Crohn, la fibrosi cistica (FC), la celiachia, o interventi chirurgici che prevedono la rimozione di una parte dello stomaco o dell'intestino e che quindi causano malassorbimento lipidico, possono portare a carenza di vitamina D. ³⁸
<i>Insufficienza renale</i>	Nei soggetti affetti da insufficienza renale la produzione di 1,25(OH) ₂ D viene progressivamente compromessa. ³⁹
<i>Ipotiroidismo</i>	Uno studio clinico ha dimostrato che le persone affette da ipotiroidismo hanno sofferto di carenza di vitamina D con ipocalcemia e che queste carenze sono significativamente associate con il grado e la gravità dell'ipotiroidismo. ⁴⁰
Farmaci	

<i>Anticonvulsivanti</i>	L'uso di farmaci antiepilettici può causare osteomalacia. Si pensa che inducano il catabolismo dell' 1,25-diidrossivitamina D. ^{41 42}
<i>Glucocorticoidi</i>	I pazienti in terapia con glucocorticoidi sviluppano osteoporosi. I meccanismi patogenetici prevedono effetti diretti ed indiretti su osteoblasti e osteoclasti che contrastano quelli della vitamina D. Inoltre, alcuni glucocorticoidi portano anche ad un aumento della degradazione di 25(OH)D e 1,25(OH) ₂ D. ⁴³
<i>Antiretrovirali</i>	Aumentano il rischio di osteopatia perché inducono un aumento della degradazione della vitamina D. ⁴⁴
<i>Citostatici</i>	Un'ipotesi plausibile potrebbe essere che alcuni farmaci antineoplastici aumentino il catabolismo di 25(OH)D e 1,25(OH) ₂ D, portando a carenza di vitamina D. ^{45 46}

<i>Rifampicina</i>	Aumenta il metabolismo di vitamina D, riducendone i livelli sierici. ^{47 48}
--------------------	---

DOSAGGIO DELLA VITAMINA D

Nonostante non sia stata ancora acquisita un'adeguata standardizzazione dei metodi di dosaggio, la concentrazione di 25(OH)D è ritenuta il miglior indicatore clinico dello stato della vitamina D.⁴⁹ Infatti la sua emivita è molto lunga (tre settimane), ha una forte affinità per DBP e la sua concentrazione nel sangue è notevolmente maggiore (da 10 a 55 ng/ml) rispetto a quella della 1,25(OH)₂D (da 30 a 50 pg/ml).⁵⁰ Quindi il suo dosaggio è estremamente sensibile nel cogliere minime variazioni. In conclusione, la forma 25 (OH) D è quella di riferimento da dosare a livello periferico per valutare lo stato metabolico dell'intero sistema della vitamina D. Il livello ematico minimo della vitamina 25 (OH) D in grado di consentire l'assorbimento intestinale fisiologico del calcio introdotto con gli alimenti e di impedire un incremento patologico del PTH, è di 30 ng/ml. Questo livello minimo consente la protezione osteoporotica. Si parla di "insufficienza" allorquando i livelli di vitamina sono compresi tra 30 e 20 ng/ml e di "deficit" con livelli inferiori a 20 ng/ml. I "livelli ematici di salute", che non corrispondono ai livelli di normalità statistica di laboratorio, sono quelli dimostratisi idonei ad assicurare oltre agli effetti osteoprotettivi anche gli altri effetti benefici della vitamina D (anti-infiammatori, anti-depressivi e anti-neoplastici): questi livelli sono compresi tra 50 e 70 ng/ml. Non si deve superare un livello ematico della vit 25 (OH) D di 100 ng/ml. Per i bambini, invece, un livello di 25(OH)D >20 ng/ml è già ritenuto sufficiente.⁵¹

Definizione	nmol/L	ng/ml
Carenza	<50	<20
Insufficienza	50-75	20-30
Eccesso	>250	>100
Intossicazione	>375	>150

Tabella 2: Interpretazione dei livelli ematici di 25(OH)

FABBISOGNO DI VITAMINA D

Per stimare il fabbisogno di vitamina D è necessario conoscerne la quantità normalmente utilizzata dall'organismo. Quest'ultima non è mai stata definita e deve quindi essere stimata empiricamente, sulla base delle dosi necessarie per raggiungere e mantenere gli auspicabili livelli sierici di 25(OH)D prima indicati. In soggetti con carenza o insufficienza di vitamina D e quindi verosimilmente con un apporto dietetico/solare molto basso (ad esempio <400 UI/die) una dose giornaliera inferiore a 2.000 unità non è in grado di consentire il raggiungimento di adeguati livelli di 25(OH)D.^{52 53}

Sulla base dei dosaggi utilizzati in vari trial per il trattamento dell'osteoporosi, che prevedevano la somministrazione di vitamina D a pazienti con carenza od insufficienza, si è stimato che per raggiungere livelli di 25(OH)D pari o superiori a 75 nmol/l occorre assumere tra le 1.800 e le 4.000 UI di vitamina D al giorno.^{54 55} Possiamo quindi ragionevolmente ipotizzare un fabbisogno medio giornaliero di vitamina D intorno a 1.500-2.300 UI/die, tenendo conto che esso può aumentare con l'età, la massa corporea, la massa grassa e l'apporto di calcio.

Come già accennato in precedenza, il fabbisogno di vitamina D viene soddisfatto in minima parte dall'alimentazione. Non sono molti gli alimenti che contengono la vitamina D e le quantità presenti sono scarse ad eccezione dei pesci grassi (salmone, aringa, sgombero) che ne contengono maggiori quantità. Gli alimenti naturali non sono quindi una fonte adeguata di vitamina D per l'uomo.⁵⁶

Al fine di garantire un maggiore apporto di vitamina D attraverso i prodotti lattiero-caseari sarebbe necessario aggiungere tali alimenti, come avviene per ora solo nei paesi del nord Europa e più diffusamente nel Nord America.

I LARN (*Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana*,) nella loro IV revisione, hanno stabilito quale sia il fabbisogno di vitamina D in funzione del sesso e dell'età.

<i>Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana IV revisione</i>		<i>Vitamina D (µg)</i>
<i>Lattanti</i>		10
<i>Bambini-Adolescenti</i>		15
	1-3 anni	15
	4-6 anni	15
	7-10 anni	15
<i>Maschi</i>		
	11-14 anni	15
	15-17 anni	15
<i>Femmine</i>		15
	11-14 anni	15
	15-17 anni	15
<i>Adulti</i>		
<i>Maschi</i>		
	18-29 anni	15
	30-59 anni	15
	60-74 anni	15
	≥75 anni	20
<i>Femmine</i>		
	18-29 anni	15
	30-59 anni	15

	60-74 anni	15
	≥75 anni	20
<i>Gravidanza</i>		15
<i>Allattamento</i>		15

Tabella 3: Fabbisogno di vitamina D in funzione del sesso e dell'età

L'esposizione solare rappresenta la fonte principale di vitamina D per l'uomo attraverso la sintesi cutanea ed i successivi processi metabolici che ne determinano la trasformazione nei metaboliti attivi.

L'esposizione casuale alla luce solare è in grado di assicurare un adeguato apporto di vitamina D. Nel giovane adulto è stato calcolato che durante il periodo estivo è sufficiente l'esposizione delle braccia e delle gambe, due volte alla settimana, per 5-30 minuti, tra le ore 10:00 e le 15:00, per ottenere valori di 25-OH-D in grado di prevenire un deficit di vitamina D.

Età anni (range)	Apporto dietetico globale di vitamina D	Fabbisogno giornaliero di vitamina D	
		Contributo irradiazione UV =30%	Contributo irradiazione UV =80%
<8	375	536	1875
9-18	260	371	1300
19-30	232	331	116
31-50	38	440	1540
51-70	404	557	2020
>70	400	571	2000

Tabella 4: Stima del fabbisogno giornaliero di vitamina D in soggetti sani assumendo che l'irradiazione solare fornisca il 30 o l'80% del fabbisogno giornaliero medio.

IPOVITAMINOSI

CAUSE

La carenza di vitamina D può essere dovuta a ridotta sintesi, a scarso intake nutrizionale, ad aumentato catabolismo e a ridotta biodisponibilità.

L'allattato al seno, sia totalmente che parzialmente, rappresenta un soggetto a rischio di ipovitaminosi D, così come l'allattato con latti formulati nei quali l'apporto di vitamina D è <400 UI/die. L'insufficiente apporto di vitamina D con il latte, sia materno che mediante formula, espone il lattante al rischio di ipovitaminosi D, che è tanto più precoce quanto maggiore è la riduzione delle scorte di vitamina D alla nascita. Pertanto è consigliabile eseguire una profilassi con 400UI/die di vitamina D fin dai primi giorni di vita dell'infante.

Gli anziani sono a maggior rischio di sviluppare insufficienza di vitamina D, sia perché con l'invecchiamento la pelle non può sintetizzare la vitamina D in modo efficiente (a parità di esposizione solare il soggetto anziano ne produce circa il 30% in meno), sia perché tendono a passare più tempo in casa, sia perché possono avere un insufficiente apporto dietetico di vitamina D. La carenza può essere dovuta a ridotta sintesi cutanea, sia per scarsa esposizione, che per cute eccessivamente coperta da indumenti, che per uso prolungato di creme solari ad elevato fattore di protezione.

Possono essere soggetti a ipovitaminosi D i soggetti che vivono ad alte latitudini (soprattutto >40° nel periodo invernale).

Una elevata pigmentazione melaninica può limitare gli effetti della radiazione solare sulla sintesi di vitamina D₃ in quanto riduce la quantità dei raggi UVB che attraversano la cute. Per questo gli individui di pelle scura necessitano di tempi di esposizione al sole più lunghi rispetto ai soggetti di pelle chiara per mantenere un sufficiente stato vitaminico D.^{57 58 59}

Un insufficiente stato vitaminico D può associarsi a malattie croniche che causano danno degli organi deputati ai processi di attivazione della vitamina D, nello specifico fegato e rene, o dell'organo deputato al suo assorbimento, cioè l'intestino prossimale (duodeno e digiuno), insufficiente esposizione solare per frequenti ricoveri o patologie curabili a domicilio, ridotta vita di relazione, ridotte scorte di vitamina D per diminuzione della quantità di tessuto adiposo, e trattamenti farmacologici.

All'ipovitaminosi D può associarsi un deficit di apporto di calcio per scarsa assunzione di latte e derivati, ridotto assorbimento intestinale di calcio per effetto di alcuni farmaci come corticosteroidi oppure malassorbimento intestinale.

Il trattamento cronico con alcuni farmaci, come il fenobarbital, la dintoina, la rifampicina, l'isoniazide, i corticosteroidi e la terapia antiretrovirale (HAART, Highly Active AntiRetroviral Treatment) per il trattamento dell'AIDS possono determinare un aumentato catabolismo dei metaboliti della vitamina D con una riduzione progressiva dello stato vitaminico D.^{60 61}

I bambini adottati, soprattutto se provenienti dall'Est europeo, possono presentare un ridotto stato vitaminico D per una scarsa esposizione solare causata dalla prolungata istituzionalizzazione e per la mancata somministrazione di vitamina D.^{62 63}

I bambini immigrati rappresentano una categoria di individui a rischio di ipovitaminosi D.

I nati da genitori di origine nord-africana o provenienti dal Medio Oriente per peculiari abitudini culturali come l'allattamento al seno esclusivo e prolungato, la scarsa esposizione solare, l'eccessiva copertura con indumenti e per motivi religiosi che limitano l'esposizione solare della madre durante la gravidanza, come l'utilizzo del velo sono particolarmente a rischio di ipovitaminosi D.^{64 65 66}

L'eccesso di tessuto adiposo, che costituisce il principale organo nel quale viene depositata la vitamina D, sembra essere la causa principale della ridotta disponibilità di vitamina D nei soggetti obesi.

CONSEGUENZE

Neonato, infante e adolescente

La carenza di vitamina D nel neonato è dovuta all'insufficiente apporto della gestante durante la gravidanza.

L'ipovitaminosi D è causa di un'inadeguata formazione scheletrica del feto durante la vita intrauterina⁶⁷ e può incidere negativamente sullo sviluppo cerebrale del feto essendo questa vitamina implicata nel funzionamento del sistema nervoso.⁶⁸

La carenza materna di vitamina D può essere causa di basso peso alla nascita del neonato⁶⁹ e si associa ad aumentato rischio di infezioni alla basse vie respiratorie⁷⁰, insufficienza cardiaca infantile⁷¹ e insorgenza precoce della sepsi neonatale.⁷²

L'ipovitaminosi D con conseguente ipocalcemia si può associare a convulsioni neonatali.⁷³⁷⁴

In caso di carenza materna grave di vitamina D, il feto può raramente sviluppare il rachitismo in utero con manifestazioni alla nascita.⁷⁵

La carenza di 25(OH)D determina una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e conseguente riduzione della concentrazione ematica di calcio. Quando i valori di calcemia sono troppo bassi in risposta viene secreto il paratormone (PTH) che mobilita il calcio e il fosforo dal tessuto osseo. In questo modo, si mantiene una calcemia adeguata ma compaiono alterazioni scheletriche e si instaura la condizione clinica nota come rachitismo.

Il rachitismo compare nei bambini tra i 4 e i 24 mesi di età e consiste fondamentalmente in una inadeguata mineralizzazione dell'osso in crescita, che comporta deformazioni dello scheletro. Si manifesta con:

- rammollimento nelle regioni occipitali, temporali e parietali;
- ritardo nella chiusura della fontanella anteriore (diventa patologico dopo il quindicesimo mese di vita);
- rosario rachitico (tra il sesto e il dodicesimo mese) ipertrofia delle giunzioni condro-costali;
- ipertrofia delle cartilagini (nei bambini più grandi) con nodosità specialmente ai polsi e alle caviglie;
- incurvamento delle ossa lunghe degli arti inferiori e ginocchio valgo.

Nelle forme più accentuate si può osservare cifoscoliosi, ritardata eruzione dei denti con smalto ipoplasico e colorito giallastro.

Le ossa si possono fratturare facilmente e consegue l'incapacità di raggiungere il picco di densità ossea in età adolescenziale.⁷⁶

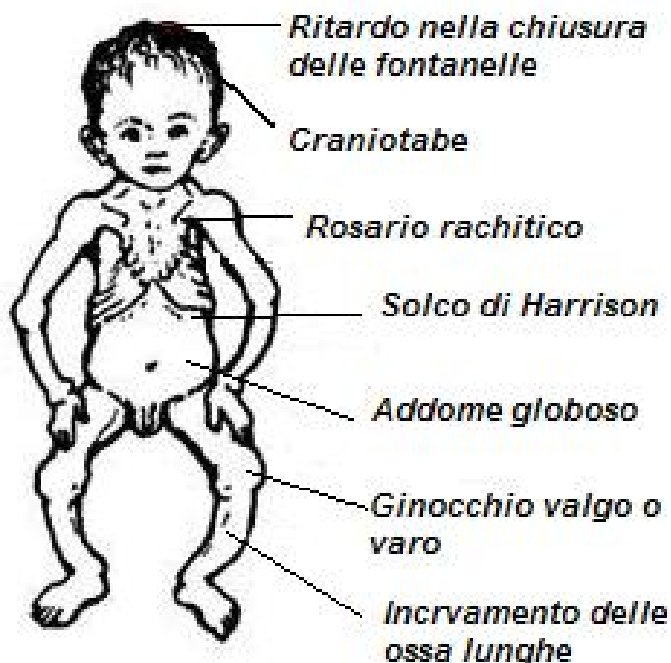


Figura 4: Principali cause del rachitismo

Gli infanti carenti di vitamina D faticano ad alzarsi in piedi e si affaticano facilmente. Infatti il grave deficit vitaminico può essere causa di sviluppo motorio ritardato, ipotonia e debolezza muscolare.⁷⁷

I bambini con il deficit vitaminico sono molto spesso soggetti a infezioni in particolare le infezioni acute delle basse vie respiratorie.⁷⁸

La loro cute risulta essere molto delicata: se vi si passa sopra con un dito compaiono strisce rosse (dermografismo rosso).

L'addome a causa dell'ipotonia muscolare può essere globoso.

La carenza di vitamina D durante la gravidanza espone il neonato a un maggior rischio di eczema nel primo anno di vita⁷⁹, di respiro sibilante di origine multifattoriale, specialmente causato da infezioni virali durante i primi due anni di vita⁸⁰, e di asma.^{81 82}

Infine un'ipovitaminosi D della madre durante la gravidanza è associato significativamente con un ritardo dello sviluppo del linguaggio.⁸³

Adulto

La carenza di vitamina D nell'adulto causa osteomalacia. Il termine osteomalacia fa riferimento ad un rammollimento e ad una deformazione delle ossa, che sono più a rischio di frattura, a causa di un difetto nel processo di edificazione ossea.⁸⁴

La manifestazione sintomatologica è la seguente:

debolezza muscolare;

- dolori a livello del tratto dorso-lombare della colonna vertebrale, della cintura pelvica e delle cosce;
- andatura insicura e fragilità ossea, specialmente della spina dorsale, spalle, costole e bacino;
- densità ossea estremamente bassa e presenza di pseudo-fratture, specialmente alla spina dorsale, femore ed omero (rilevabili all'esame radiografico);
- aumentato rischio di fratture soprattutto al bacino e ai polsi.

Uno studio finlandese ha mostrato come la supplementazione di vitamina D nel primo anno di vita riduca il rischio di sviluppare schizofrenia da adulti.⁸⁵

La carenza di vitamina D si associa allo sviluppo di malattie autoimmuni come il diabete di tipo 1, la sclerosi multipla e il morbo di Crohn.⁸⁶

Uno studio ha evidenziato come la supplementazione di vitamina D riduca il rischio di sviluppare diabete di tipo 1.⁸⁷

È stato inoltre osservato che la vitamina D ha un effetto sulla prevenzione della SM e può migliorare le condizioni di salute dei pazienti affetti.⁸⁸

Mantenimento adeguati livelli di 25(OH)D nel corso della vita può aiutare a ridurre il rischio di molti tumori (colon, pancreas, prostata, ovaie, seno).

Un'adeguata assunzione di vitamina D durante la gravidanza si associa alla riduzione del rischio di sviluppare diabete gestazionale, pre-eclampsia, malattie infettive.

Il deficit di vitamina D durante i primi mesi di gravidanza aumenta in modo significativo anche il rischio di diabete gestazionale.⁸⁹

Bassi livelli di vitamina D sono significativamente associati con la progressione dell'HIV verso il III stadio della malattia o superiore.⁹⁰

La carenza materna di vitamina D è associata con vaginosi batterica nel primo trimestre di gravidanza.⁹¹

Infine il deficit vitaminico è stato associato al taglio cesareo. Uno studio ha mostrato come le donne con 25 (OH) D inferiore a 37,5 nmol / litro avevano quasi 4 volte più probabilità di avere un taglio cesareo rispetto alle donne con 25 (OH) D 37.5 nmol / litro o superiore.⁹²

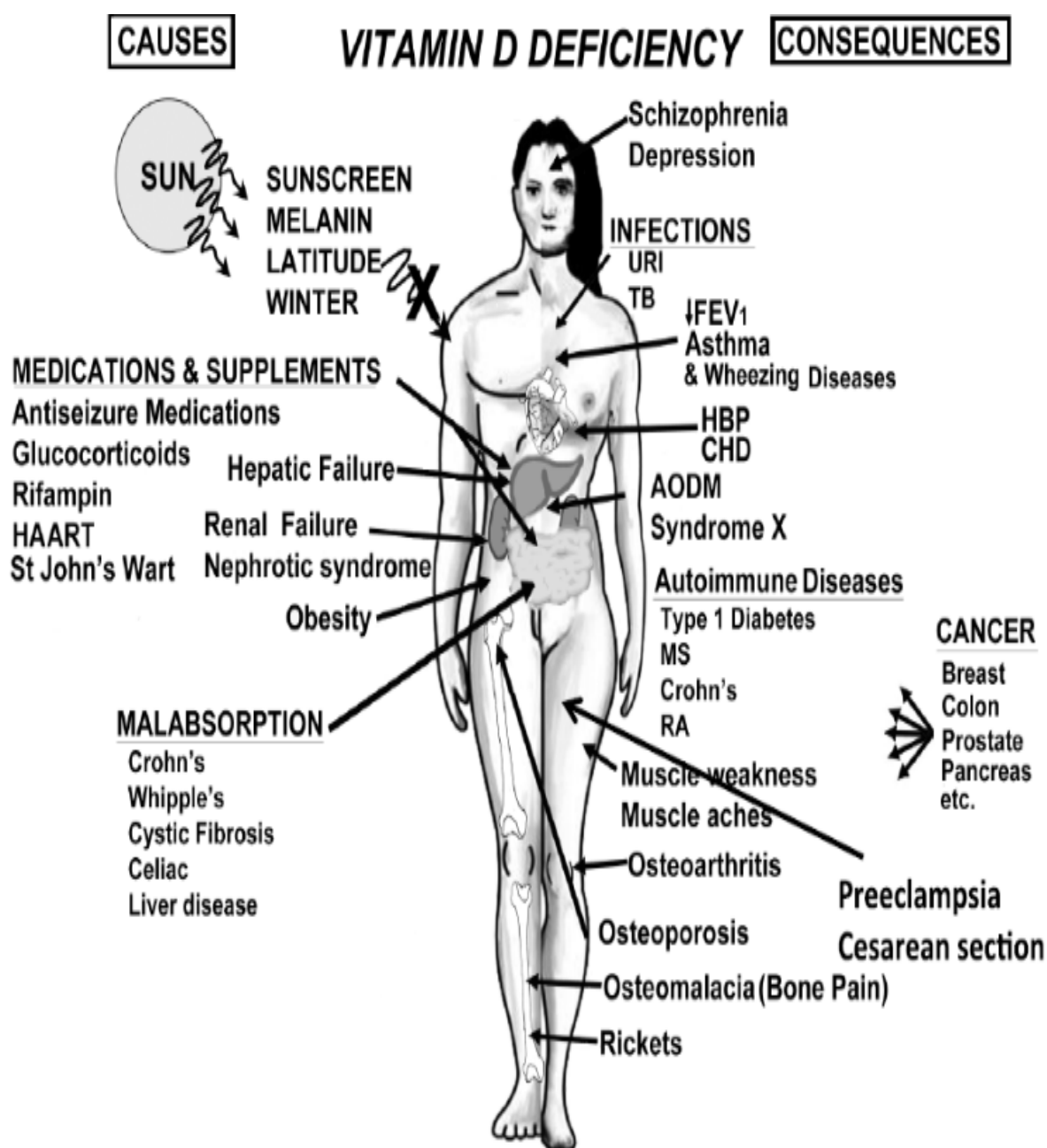


Figura 5: Cause e conseguenze della carenza di vitamina D

SCOPO DELLO STUDIO

In un primo momento lo studio si è posto come obiettivo quello di indagare le abitudini alimentari e lo stile di vita di 231 donne nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Successivamente i dati raccolti sono stati analizzati al fine di verificare se esistessero possibili correlazioni tra i livelli di vitamina D neonatale e lo stile di vita e le abitudini alimentari delle gestanti.

MATERIALI E METODI

Questa tesi fa riferimento allo studio prospettico dal titolo “Dosaggio della vitamina D su sangue cordonale e osteosonografia nei nati a Ferrara. Studio preliminare”, partito a marzo 2015 e terminato nel mese di giugno 2016, con approvazione del Comitato Etico di Ferrara.

Il mio studio coinvolge una popolazione di 231 nati tra il 2 marzo 2015 e il 7 luglio 2015 presso l'Arcispedale Sant'Anna di Ferrara.

Lo studio prevede il dosaggio di vitamina D su sangue cordonale raccolto in occasione di tutti i parti che sono avvenuti nella Sala Parto dell'Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) di Ferrara.

I campioni di sangue sono stati analizzati presso il Laboratorio Analisi dell'AOU di Ferrara utilizzando i kit LIAISON® di DiaSorin, che utilizzano un sistema di rilevazione “flash” con chemiluminescenza (CLIA) e microparticelle paramagnetiche a base solida per la determinazione di 25(OH)D e altri metaboliti idrossilati della vitamina D nel siero umano. Il range di misurazione analitica del DiaSorin LIAISON 25OH Vitamin D Total Assay è tra 4 ng/ml e 150 ng/ml e la sensibilità di 4 ng/ml. Infine ogni paziente ha compilato una scheda contenente dati anamnestici e un questionario relativo alle abitudini alimentari dell'ultimo trimestre di gravidanza.

Della gestanti sono stati indagati i seguenti dati:

- ✓ **Fumo** durante la gravidanza
- ✓ **Attività fisica** svolta in gravidanza e numero di **ore settimanali**
- ✓ Misure antropometriche materne: **peso pregravidico** (kg), **altezza** (m) e **BMI** (kg/m²)
- ✓ **Tipologia di dieta in gravidanza** e stima dell'assunzione giornaliera di vitamina D mediante l'utilizzo di un questionario di frequenze di consumo. I questionari alimentari sono stati poi elaborati tramite software WinFood[®], con cui è stato calcolato l'introito giornaliero di vitamina D (espresso in µg, poi convertito in UI secondo l'equivalenza 1 µg = 40 UI).
- ✓ **Fototipo materno**, valutato attraverso la Fitzpatrick Skin Type Classification Scale.

Fototipo	Tipo di pelle	Abbronzatura	Ustione	Gruppi individuali, etnie
I	Molto bianca	No	Sempre	Capelli rossi, lentiggini
II	Bianca	Minima	Molto facilmente	Nord Europa e centro Europa
III	Leggermente marrone	Graduale	Facilmente	Capelli biondi/brunetti
IV	Marrone	Sì	Occasionalmente	Latini
V	Da marrone a nera	Intensa e rapida	Raramente	Arabi, asiatici, indiani
VI	Nera	Massima	Mai	Neri

Tabella 1: Criteri classificativi del fototipo secondo la scala di Fitzpatrick

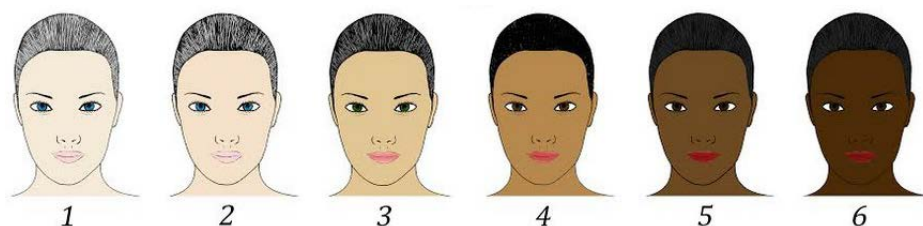


Figura 6: Scala analogica dei 6 fototipi secondo Fitzpatrick.

- ✓ **Esposizione solare** nell'ultimo trimestre di gravidanza: specificando se l'esposizione era meno di 30 minuti al giorno, dai 30 ai 60 minuti, più di 60 minuti o non era avvenuta nessuna esposizione solare.
- ✓ **Supplementazione di vitamina D** in gravidanza: specificando le UI (Unità Internazionali) giornaliere.

RISULTATI:

Analisi delle abitudini alimentari

La gravidanza rappresenta un momento delicato nella vita di una donna, per questo è auspicabile seguire delle abitudini alimentari sane.

Durante il periodo della gravidanza è fondamentale seguire una dieta varia ed equilibrata per garantire l'adeguato apporto di energia e nutrienti necessari per lo sviluppo fetale: si suole infatti riferirsi a nutrirsi per nutrire.

Sottoponendo il questionario sulle frequenze di consumo a 231 donne nell'ultimo trimestre di gravidanza, sono state indagate le abitudini alimentari delle gestanti.

I dati raccolti sono confluiti in una serie di grafici tali da indicare la tendenza alimentare dei soggetti analizzati.

Relativamente alle abitudini legate alla prima colazione appare quanto segue:

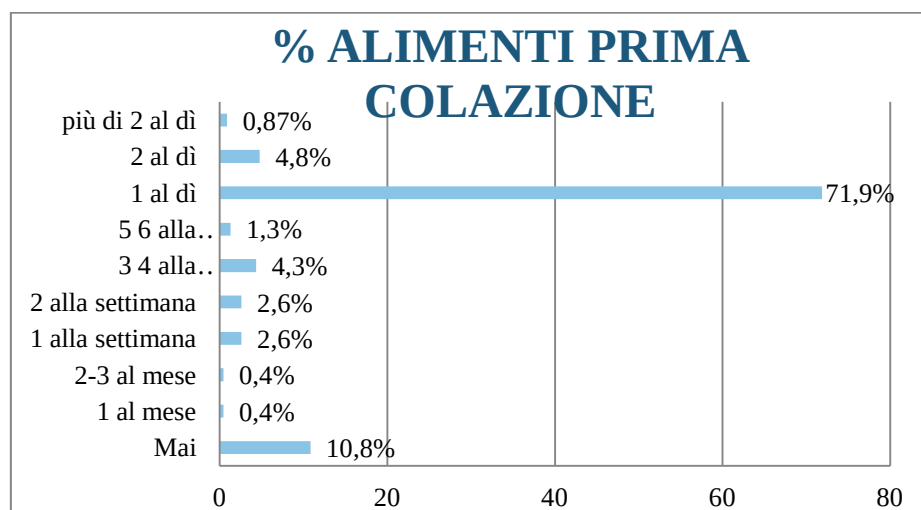


Figura7: Grafico sulla frequenza di consumo degli alimenti per la prima colazione

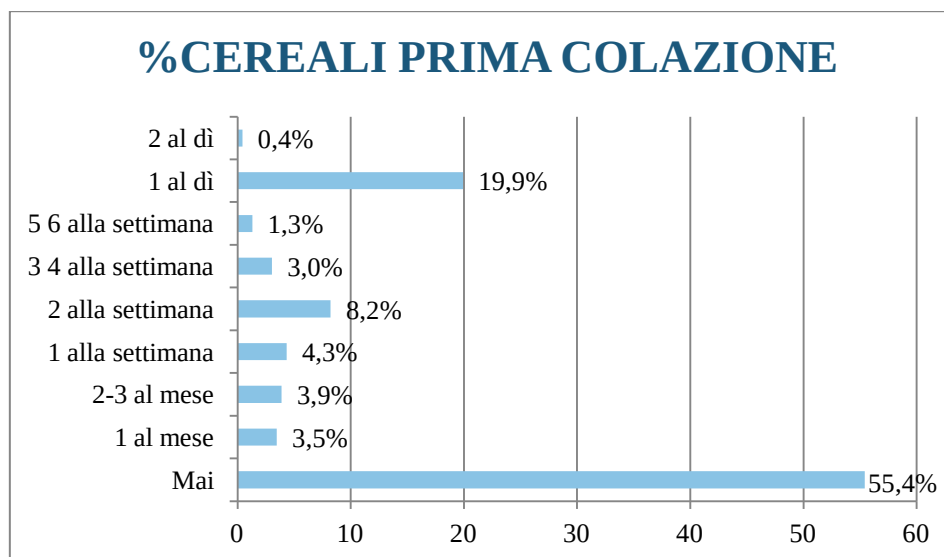


Figura8: Grafico sulla frequenza di consumo dei cereali per la prima colazione

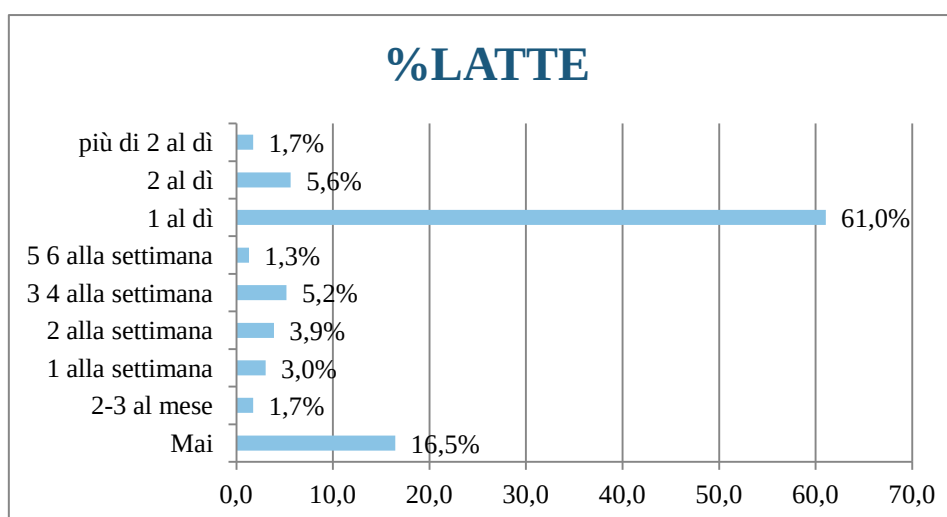


Figura9: Grafico sulla frequenza di consumo del latte

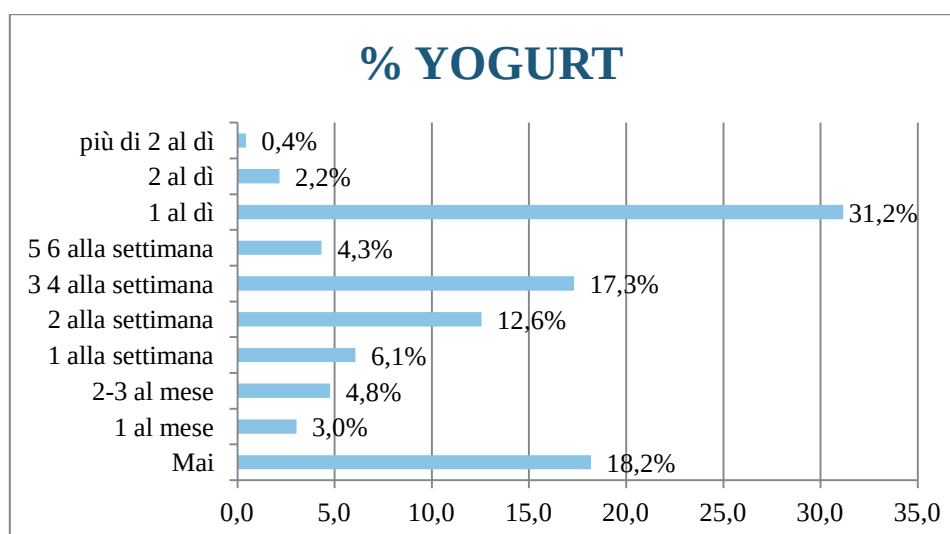


Figura10: Grafico sulla frequenza di consumo dello yogurt

Il 71,9% del campione consuma a colazione alimenti come biscotti, fette biscottate e simili.

Appare invece che il consumo di cereali è minore di quanto ci si aspetti, atteso che il 19,9% delle analizzate ne consuma.

Per quanto attiene alla frequenza di consumo di alimenti quali latte e yogurt possiamo notare che il 61,0% delle gestanti consuma una volta al giorno il latte mentre il 31,2% lo yogurt.

Si ritiene possa essere una buona abitudine alimentare da seguire nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto il latte fornisce proteine di buona qualità ed è un alimento apportatore di calcio, per quanto concerne i minerali e di riboflavina (B2) e, a volte, di retinolo (A) per quanto riguarda le vitamine.

Anche lo yogurt ha un valore nutritivo molto simile a quello del latte con l'aggiunta di microrganismi probiotici utili alla ricostituzione della flora batterica intestinale.

Preliminarmente si nota che una buona percentuale dei soggetti analizzati consuma la prima colazione, importante per il frazionamento della dieta durante l'arco della giornata. Questo consente di evitare che i lunghi periodi di digiuno generino corpi chetonici generalmente dannosi per il feto.

L'indagine è proseguita mediante l'osservazione relativa al consumo, nel pranzo e nella cena, di cereali e derivati come riso, pasta, pane, grissini, crackers e pizza.

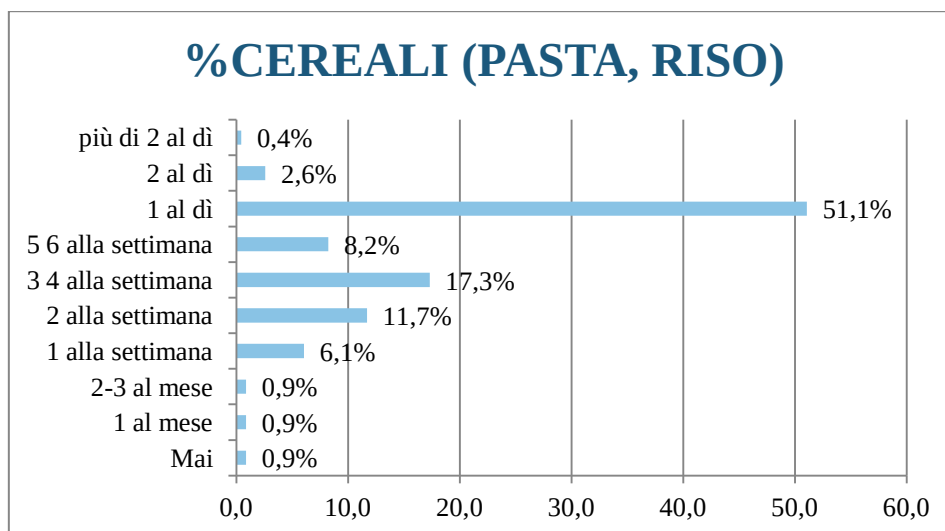


Figura11: Grafico sulla frequenza di consumo dei cereali

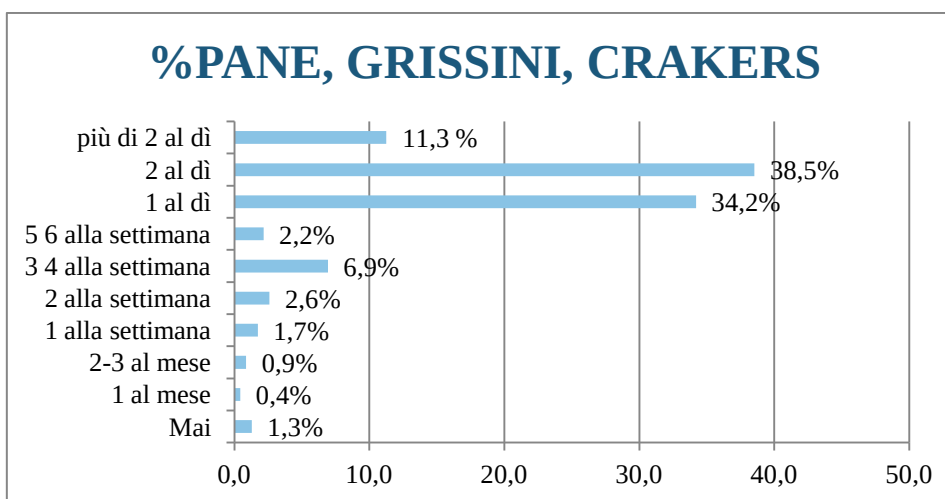


Figura12: Grafico sulla frequenza di consumo del pane, dei grissini e crakers

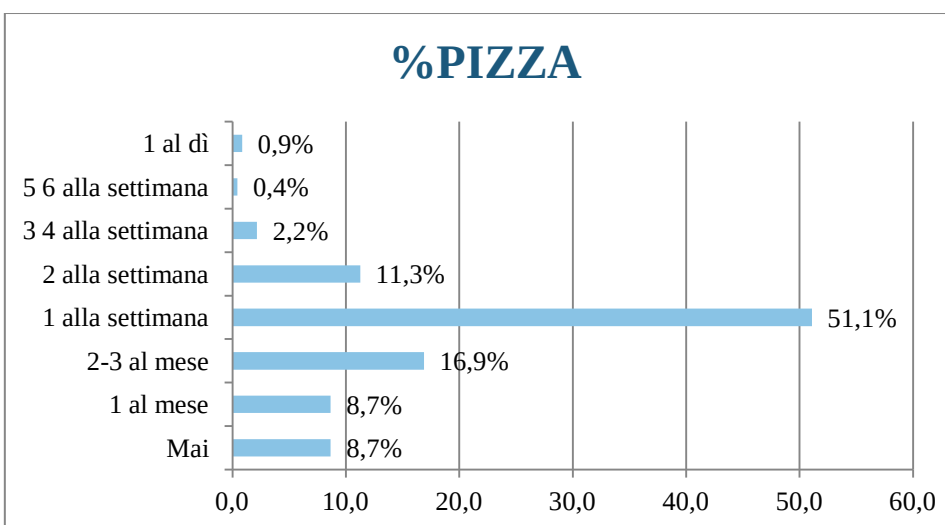


Figura13: Grafico sulla frequenza di consumo della pizza

Appare che il consumo di pasta e riso è abitudine quotidiana del 51,1% del campione, mentre il 17,3% delle gestanti si limita ad un consumo di sole 3/4 porzioni a settimana.

Differentemente, si rileva che il consumo di pane è maggiore rispetto al consumo di pasta e riso, attestandosi a più di due porzioni al giorno per ben il 38,5% delle gestanti mentre il 34,2% ne fa uso una volta al giorno.

Questi risultati sono in linea con quella che è la dieta mediterranea, seguita nel nostro paese, che vede forti protagonisti i cereali che rappresentano la principale fonte energetica e proteica per buona parte della popolazione mondiale.

Il successivo campionamento di consumo ha riguardato l'incidenza di legumi nella dieta delle donne coinvolte nell'ultimo trimestre di gravidanza.

I legumi sono un'ottima fonte di proteine, ne contengono infatti più del doppio dei cereali e più delle stesse carni, ma di qualità inferiore.

L'associazione legumi e cereali migliora la qualità proteica, questo è il motivo per cui l'uomo in tutto il mondo ha imparato a preparare piatti come: pasta e fagioli, riso e piselli.

Inoltre i legumi sono un'ottima fonte di fibra alimentare e aiutano ad abbassare la colesterolemia, che spesso aumenta durante la gravidanza, grazie al contenuto di lecitina.

Per questi motivi è auspicabile che le leguminose vengano consumate almeno due volte a settimana.

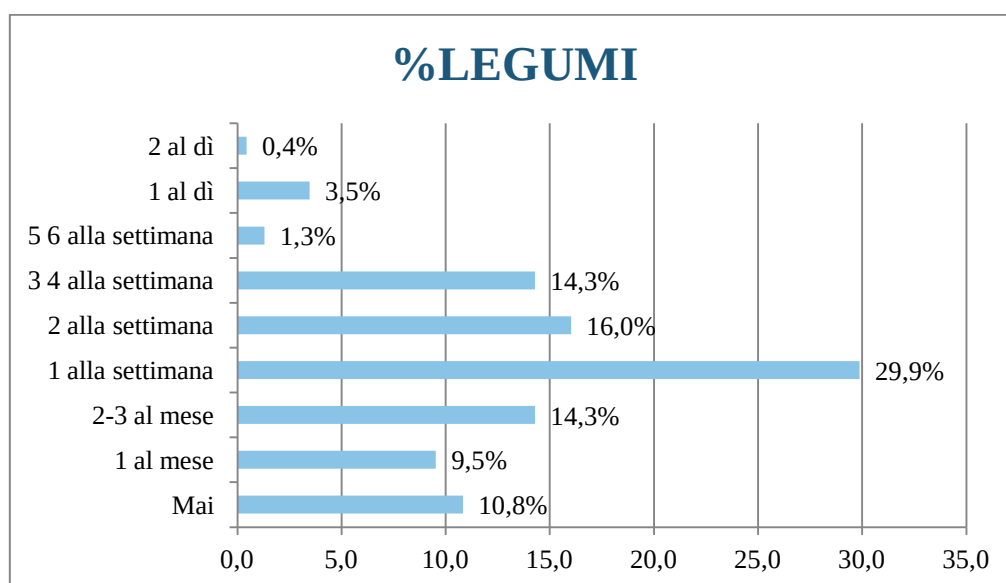


Figura14: Grafico sulla frequenza di consumo dei legumi

Differentemente, come si desume dal grafico, il consumo si attesta per il 29,9% del campione una volta alla settimana, per il 16,0% due volte alla settimana mentre il 34,6% ne fa uso mensilmente oppure non ne consuma affatto.

La categoria di alimenti su cui è proseguita l'indagine è quella dei formaggi e l'incidenza che hanno nella dieta del campione.

I formaggi sono da considerarsi alimenti dal buon valore nutritivo: hanno un elevato contenuto proteico (16÷34%) di buona qualità; sono ricchi di calcio, il cui fabbisogno in gravidanza aumenta (1200mg/die) in quanto è un minerale necessario per lo sviluppo scheletrico del feto; contengono riboflavina e retinolo equivalenti e hanno il caratteristico aroma che si sviluppa durante la maturazione che li rende particolarmente appetibili migliorando anche il gusto di molti altri alimenti ai quali vengono associati.

Per questo l'associazione dei formaggi con i derivati dei cereali, e in particolare con il pane e/o con la pasta rappresenta un connubio ideale.

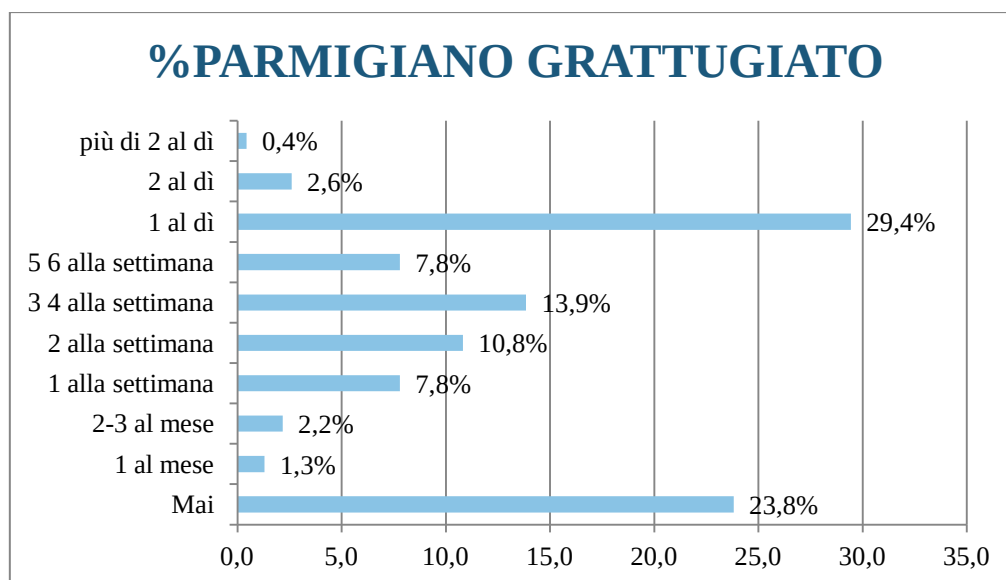


Figura15: Grafico sulla frequenza del parmigiano grattugiato

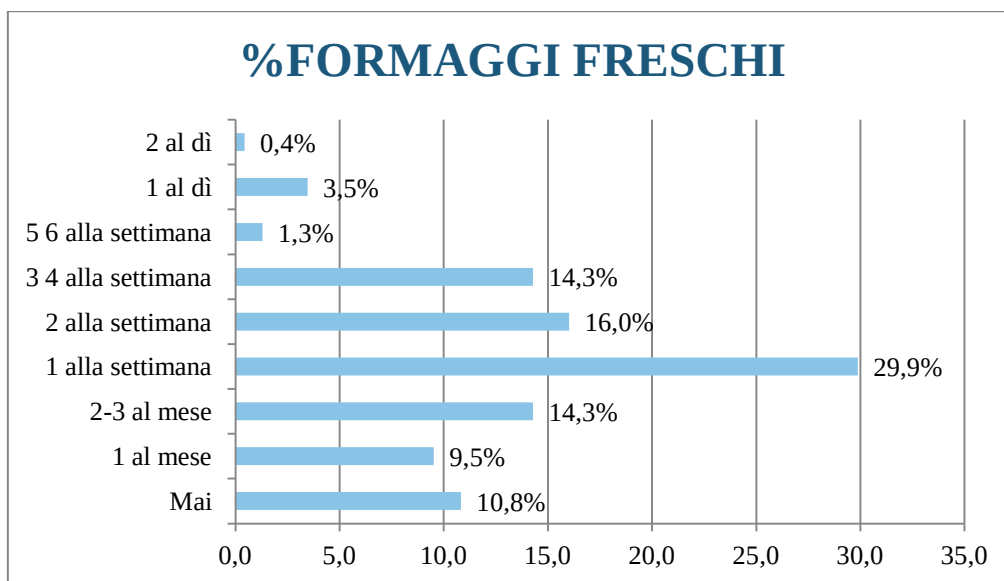


Figura16: Grafico sulla frequenza di consumo dei formaggi freschi

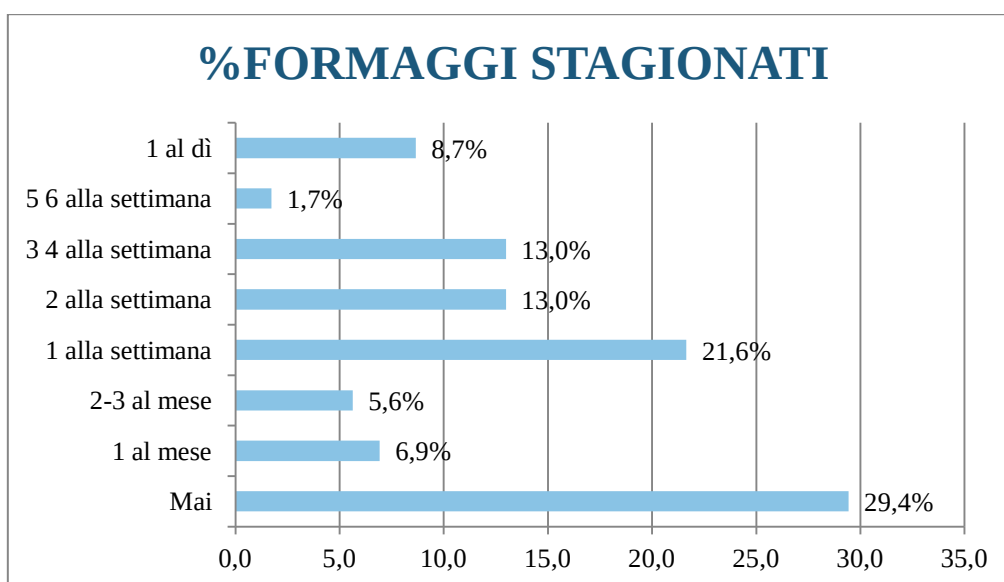


Figura17: Grafico sulla frequenza di consumo dei formaggi stagionati

Notiamo infatti che il 29,4% delle gestanti utilizza una volta al giorno il parmigiano grattugiato per insaporire il primo piatto.

Il consumo di formaggi freschi è abitudine, per il 29,9% delle gestanti, che si ripete una volta alla settimana.

Per quanto attiene al consumo di formaggi stagionati notiamo che il 21,6% delle intervistate li consuma una volta alla settimana mentre il 29,4% dichiara di non consumarli affatto.

L'opinione generale è quella di considerare i formaggi stagionati molto ricchi in grassi e di conseguenza ad escluderli dalla dieta. Va invece considerato che il contenuto lipidico dei formaggi stagionati è relativamente più alto rispetto a quello dei formaggi freschi pertanto ritengo che sia corretto moderarne il consumo, essendo sbagliato eliminarli completamente dalla dieta anche virtù del buon apporto di calcio che contengono.

Lo studio si è inoltre concentrato sull'incidenza di consumo di carne, affettati, pesce e uova.

Secondo il parere della scrivente, durante la gravidanza, è importante consumare proteine nobili ad alto valore biologico come quelle contenute nella carne, nel pesce e nelle uova, atteso che le proteine da essi apportati sono importanti per lo sviluppo fetale, nello specifico, per la sintesi dei nuovi tessuti.

Le carni devono la loro importanza nutrizionale: alla buona qualità delle proteine in esse contenute; alla vitamine come tiamina e niacina presenti e al ferro. Il fabbisogno di quest'ultimo minerale risulta aumentare durante la gravidanza (30mg/die) per far fronte all'aumento del volume di sangue materno e all'accrescimento fetale.

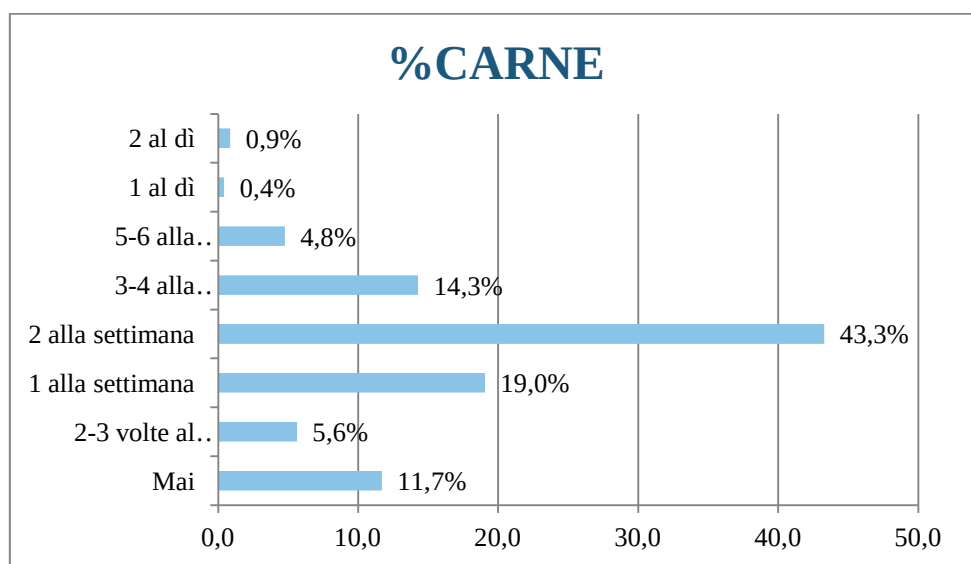


Figura18: Grafico sulla frequenza di consumo della carne

Appare che la carne è consumata dal 43,3% delle gestanti due volte alla settimana mentre dal 19% una sola volta.

Gli affettati sono carni trasformate, generalmente sono molto salati e contengono conservanti come i nitriti e i nitrati, per questo il loro consumo dovrebbe limitarsi ad una volta alla settimana.

Per la gestante si consiglia di preferire gli affettati cotti, come la fesa di pollo e di tacchino, il prosciutto cotto evitando invece quelli crudi come bresaola, speck e prosciutto crudo.

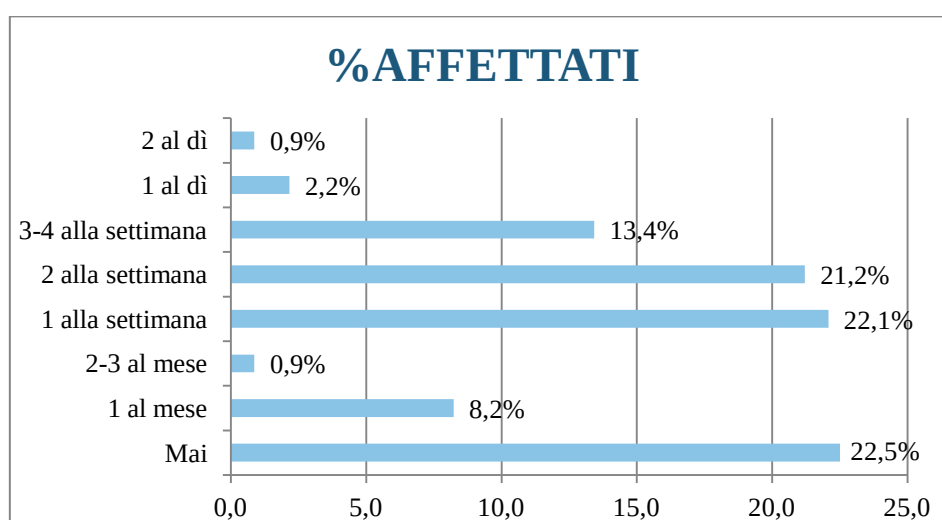


Figura19: Grafico sulla frequenza di consumo di affettati

Gli affettati, come mostra il grafico sono consumati dal 21,2% delle gestanti due volte a settimana, per il 22,1% una volta a settimana mentre il 22,5% non li consuma affatto.

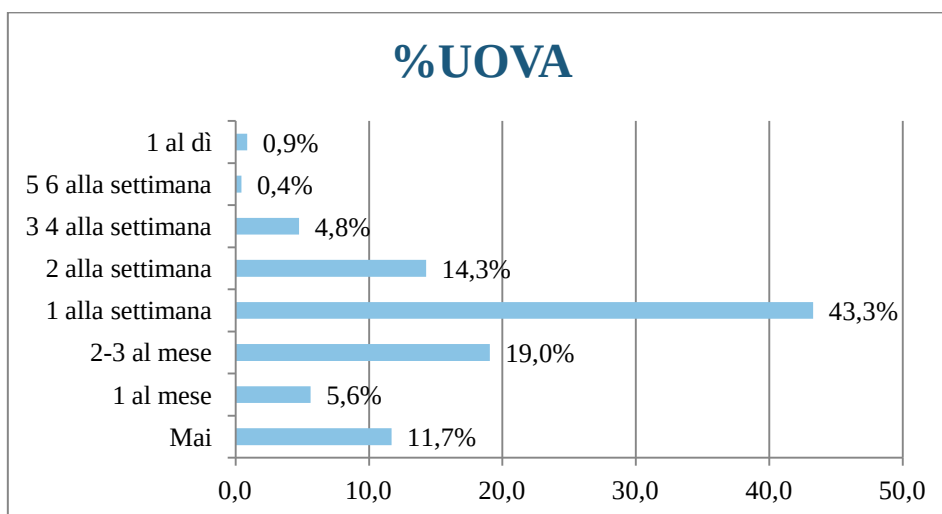


Figura 20: Grafico sulla frequenza di consumo di uova

Le uova vengono consumate una volta alla settimana dal 43,3% delle intervistate come auspicabile che avvenga.

Il consumo di pesce durante la gravidanza è in grado di fornire degli ottimi nutrienti, infatti esso contiene proteine di buona qualità e acidi grassi polinsaturi, fondamentali nello sviluppo fetale e neonatale per la formazione di nuovi tessuti e in particolare delle membrane cellulari.

Il pesce contiene soprattutto acidi grassi essenziali come gli $\omega 3$, precursori dell'acido docosaesaenoico (DHA) utile per il corretto sviluppo del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare.

Per quanto concerne le vitamine, nel pesce sono presenti la tiamina e la niacina, mentre i minerali presenti sono il ferro, il calcio, il fluoro e lo iodio, importante per la formazione degli ormoni tiroidei.

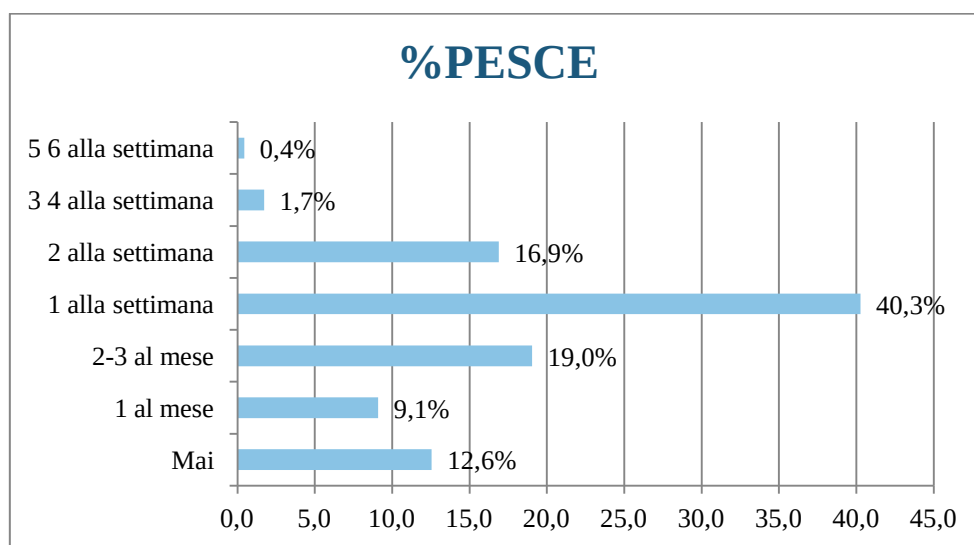


Figura 21: Grafico sulla frequenza di consumo di pesce

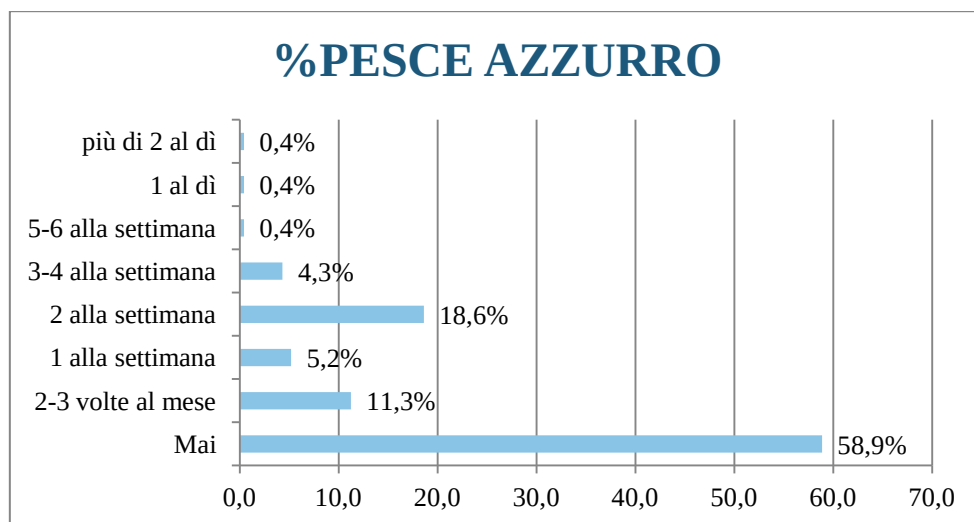


Figura 22: Grafico sulla frequenza di consumo di pesce azzurro

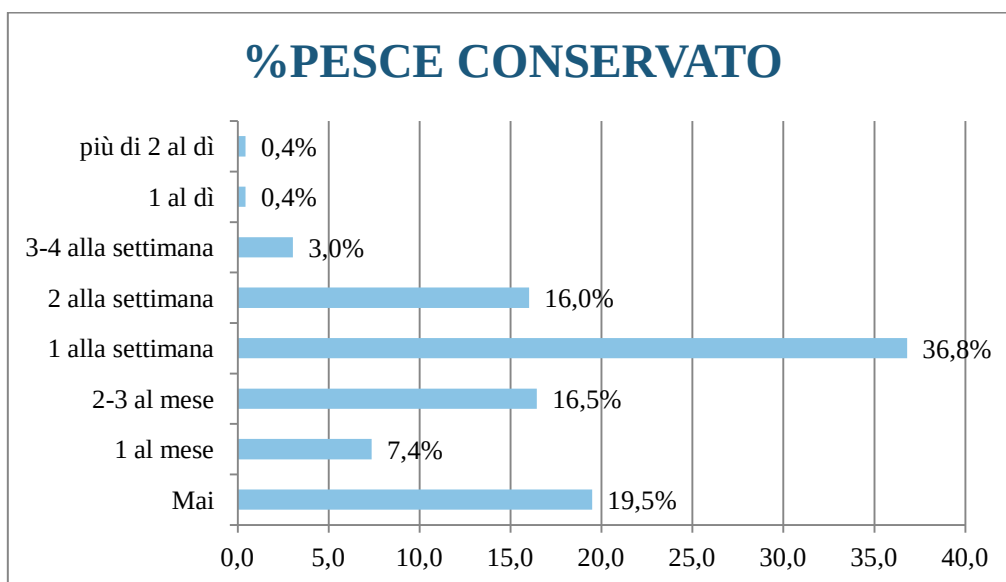


Figura 23: Grafico sulla frequenza di consumo di pesce conservato

Dai grafici si desume che il 40,3% delle gestanti consuma il pesce una volta alla settimana anche se, opinione della scrivente, è di consigliarne il consumo a due porzioni alla settimana.

Purtroppo risulta che il consumo di pesce azzurro (quello più ricco di $\omega 3$) è al quanto limitato atteso che il 58,9% del campione ha sostenuto di non consumarlo affatto.

Appare invece che il 36,8% delle intervistate consuma pesce conservato come il tonno in scatola una volta alla settimana.

Appare doveroso sconsigliare, soprattutto in gravidanza, il consumo frequente di pesce di grossa taglia (tonno e pesce spada) in quanto spesso contiene tracce di metalli pesanti come la diossina e il metil-mercurio oltre alla difficoltà di individuarne la provenienza.

La successiva categoria di alimenti di cui si è analizzata la presenza nella dieta delle intervistate è la versura, la frutta e la frutta secca.

L'importanza delle verdure, degli ortaggi e della frutta è dovuta: a un elevato contenuto d'acqua (80÷95%); al rilevante contenuto di minerali alcalinizzanti (magnesio e potassio) che provvedono alla regolazione dell'equilibrio acido/base dell'organismo, costituendo la riserva alcalina del sangue e diminuendo l'acidità delle urine; all'azione protettiva nei confronti di diversi tumori dovuta alla vitamina C, alla vitamina A, al b-carotene e alla fibra alimentare; all'apprezzabile contenuto di fibra alimentare, che riveste un ruolo importante nella regolazione dei normali processi digestivi dell'organismo. Questa funzione dipende dalla capacità della fibra alimentare di assorbire acqua, e formare sistemi di gel-filtrazione che aumentano la motilità intestinale modificandone la microflora. La fibra alimentare contribuisce inoltre a prevenire molte malattie quali: stipsi, diverticolosi del colon, emorroidi, neoplasie del grosso intestino.

Si ricorda che la stipsi è molto frequente durante la gravidanza perché l'accrescimento fetale comporta una compressione da parte dell'utero sul colon.

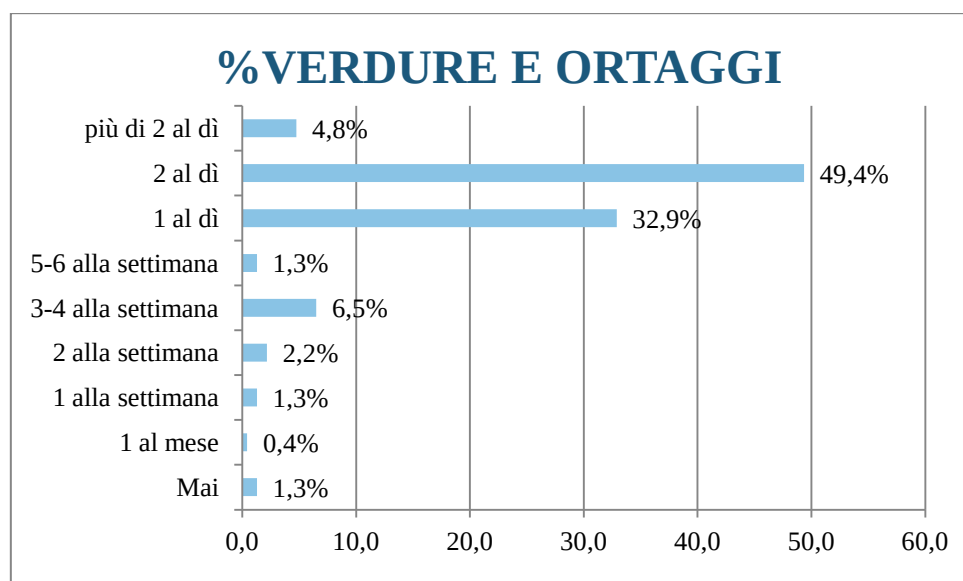


Figura 24: Grafico sulla frequenza di consumo di verdure e ortaggi

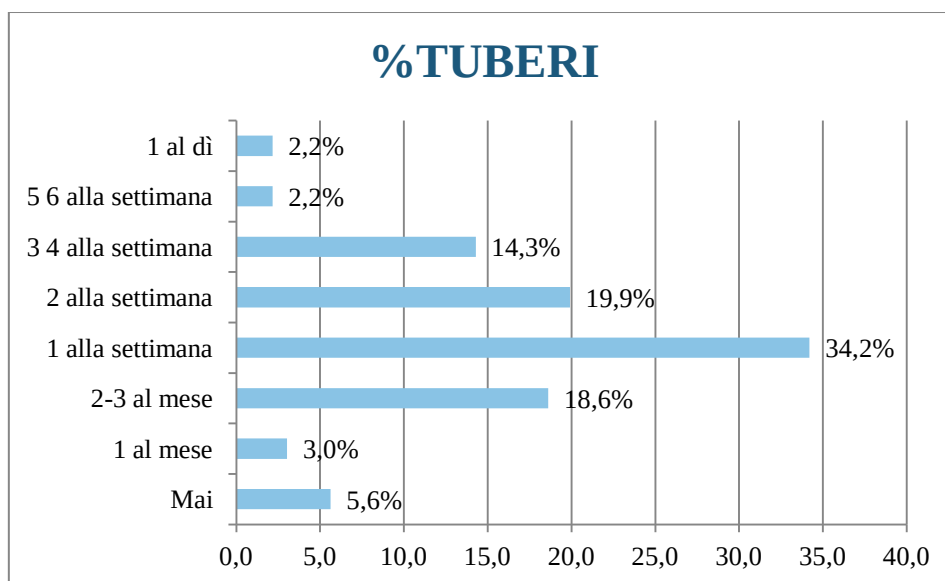


Figura 25: Grafico sulla frequenza di consumo di tuberi

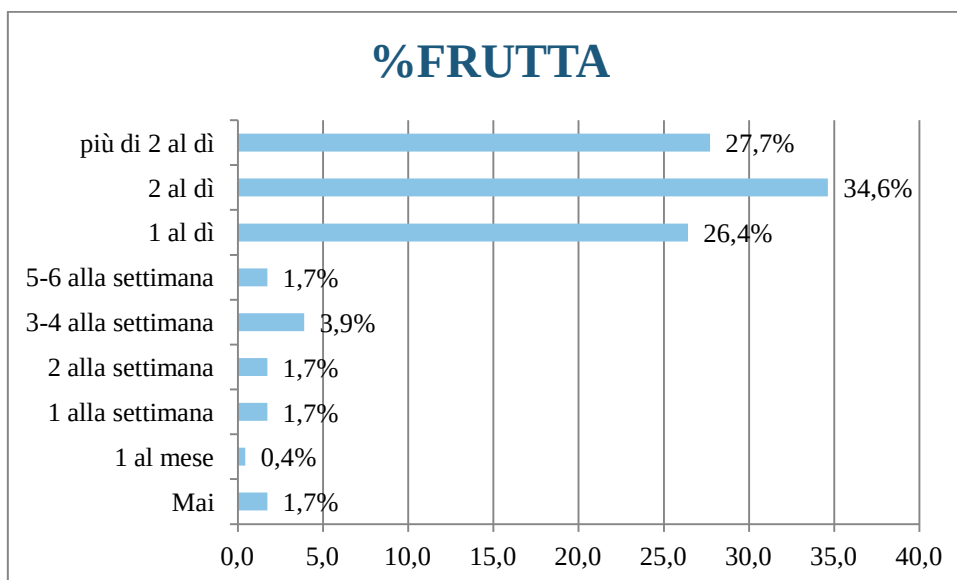


Figura 26: Grafico sulla frequenza di consumo di frutta

La quantità di verdure, ortaggi e frutta consumate dal campione è da considerarsi buono.

Infatti il 49,4% delle gestanti consuma due volte al giorno verdure e ortaggi mentre il 34,6% consuma due volte al giorno la frutta.

I tuberi vengono consumati dal 34,2% del campione con frequenza di una volta a settimana.

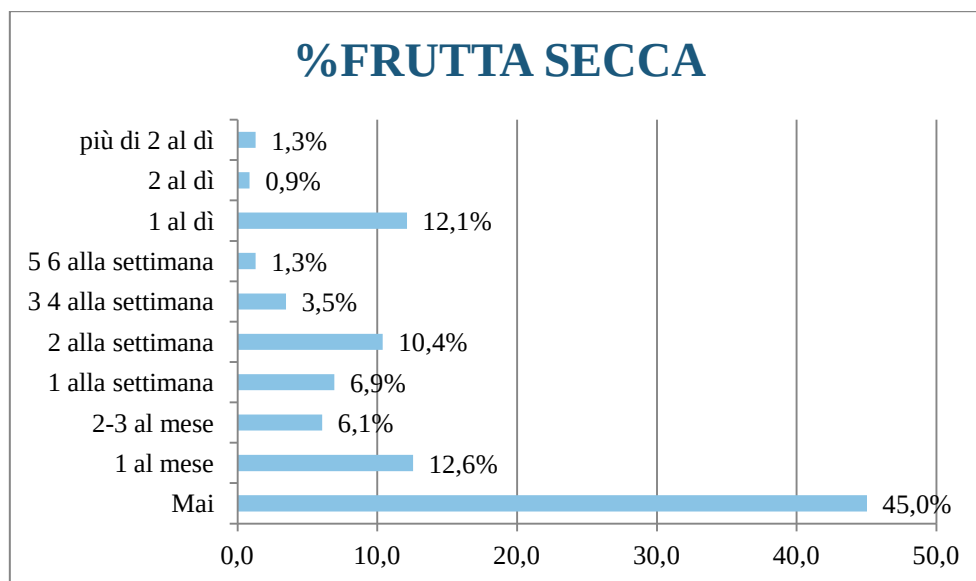


Figura 27: Grafico sulla frequenza di consumo di frutta secca

La frutta secca si caratterizza per un buon apporto energetico, proteico e soprattutto lipidico. Contiene infatti acidi grassi polinsaturi ed è una buona apportatrice di calcio. Inoltre nella frutta secca i componenti acidi prevalgono sui basici sicché sono da considerarsi acidogena. Tuttavia, da come mostra il grafico, il 45,0% delle gestanti sostiene di non consumarla affatto.

Terminata l'analisi degli alimenti che rivestono un ruolo importante nella dieta delle gestanti nell'ultimo trimestre di gravidanza, l'indagine, nel tentativo di comprenderne l'incidenza, si è spostata sulle tipologie di alimenti voluttuari, altamente calorici e scarsamente nutrienti come alimenti di rosticceria, snack confezionati, dessert, gelati, bibite gassate.

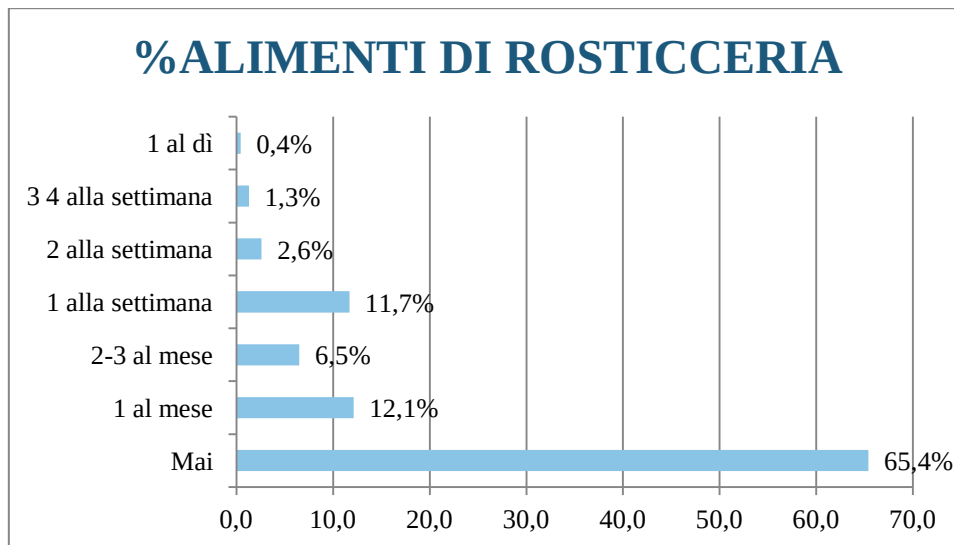


Figura 28: Grafico sulla frequenza di consumo di alimenti di rosticceria

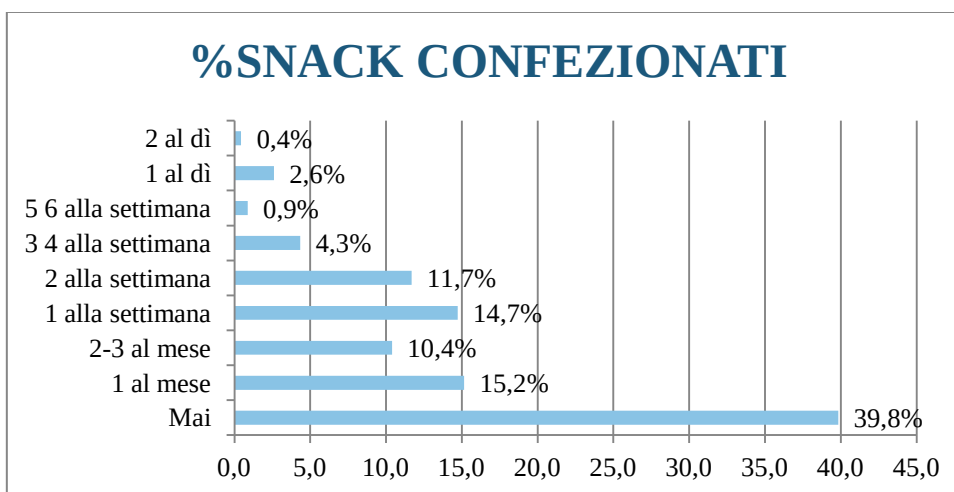


Figura 29: Grafico sulla frequenza di consumo di snack confezionati

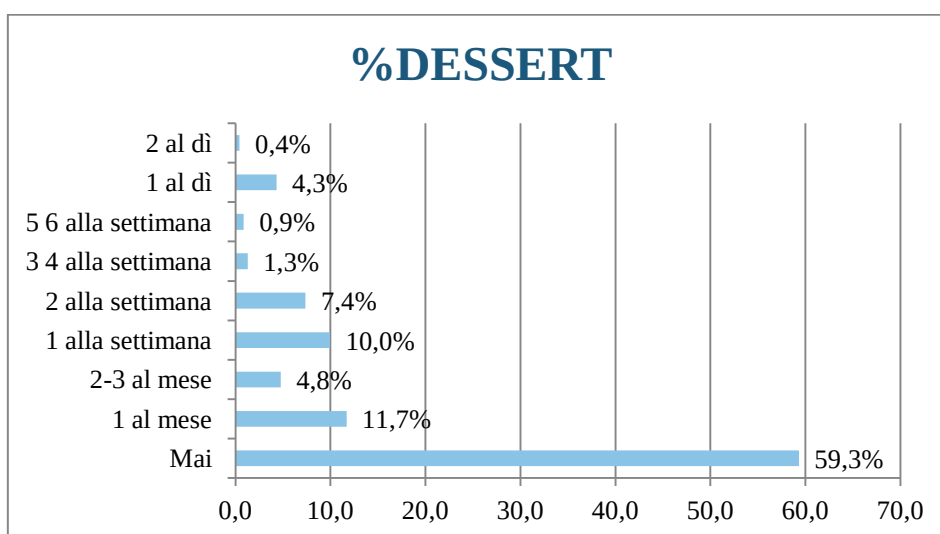


Figura 30: Grafico sulla frequenza di consumo di dessert

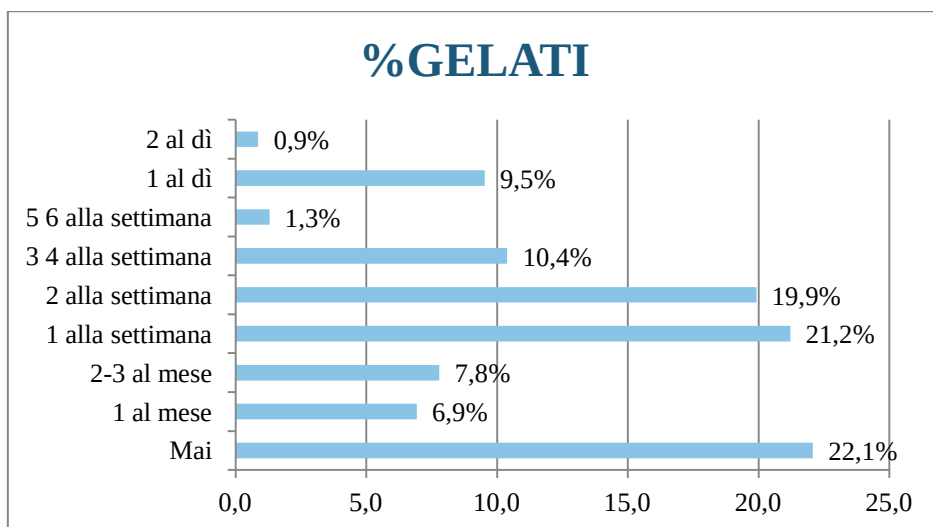


Figura 31: Grafico sulla frequenza di consumo di gelati

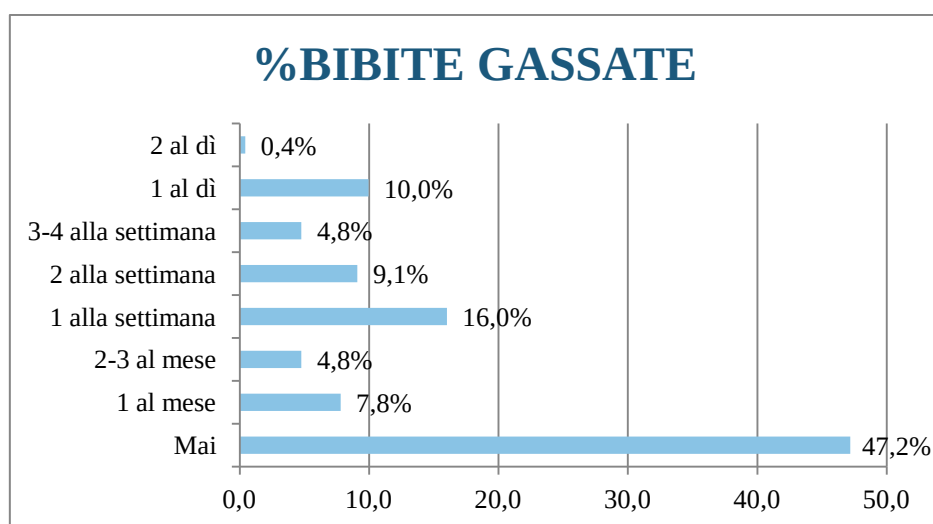


Figura 32: Grafico sulla frequenza di consumo di bibite gassate

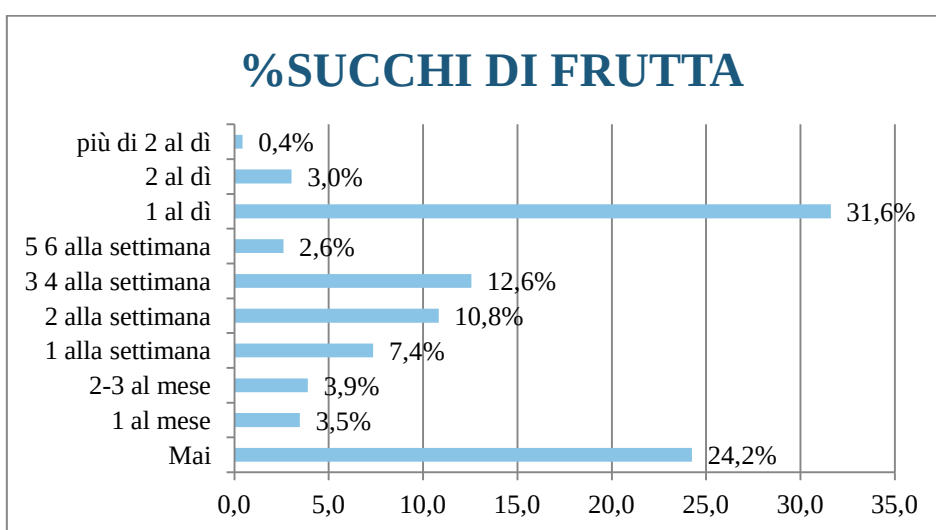


Figura 33: Grafico sulla frequenza di consumo di succhi di frutta

Il 65,4% delle gestanti dichiara di non aver mai consumato alimenti di rosticceria.

È buona abitudine alimentare evitare questa tipologia di alimenti che vengono spesso preparati con cascami e pertanto la qualità non è delle migliori.

Altra buona norma è quella di evitare il consumo di snack confezionati poiché l'industria alimentare nella preparazione di questi prodotti utilizza molto spesso oli tropicali, come l'olio di palma, che conferiscono una notevole palatabilità all'alimento, anche se aterogeni perché ricchi di acidi grassi saturi.

Dal grafico emerge che il 39,8% delle gestanti non consuma snack confezionati.

Dessert, gelati e bibite gassate sono alimenti ricchi di zuccheri e per questo il loro utilizzo deve essere moderato per scongiurare l'insorgenza di diabete mellito gestazionale.

Le bibite gassate inoltre possono contenere dolcificanti artificiali come la saccarina e l'aspartame sconsigliati durante la gravidanza.

I grafici mostrano come le gestanti abbiano tendenzialmente seguito delle buone abitudini alimentari: infatti il 59,3% delle gestanti sostiene di non consumare dessert mentre il 47,2% non assume bibite gassate.

Per quanto riguarda il consumo di gelati il 22,1% delle intervistate sostiene di non consumarlo, il 21,2% lo consuma una volta alla settimana mentre il 19,9% due volte alla settimana.

Gli ultimi alimenti analizzati nel corso dell'indagine sono stati: il cioccolato e le bevande come tè, caffè, vino e birra.

Caffè, tè e cioccolato sono alimenti che contengono metilxantine.

Gli effetti ergogenici della metilxantine, sembra ormai certo, che siano mediati dalla liberazione di catecolamine (adrenalina e noradrenalina).

La teobromina è un vasodilatatore che aumenta il flusso di ossigeno e di nutrienti al cervello e ai muscoli.

La teofillina è un rilassante muscolare che agisce principalmente sui bronchioli polmonari.

La paraxantina aumenta la quantità di acidi grassi e di glicerolo riversati nel sangue e che possono essere metabolizzati dai muscoli.

Si consiglia quindi di consumare con moderazione questi alimenti.

Inoltre presentano un elevato contenuto di flavonoidi (catechina ed epicatechina) con potente attività antiossidante ed antiaggregante piastrinica.

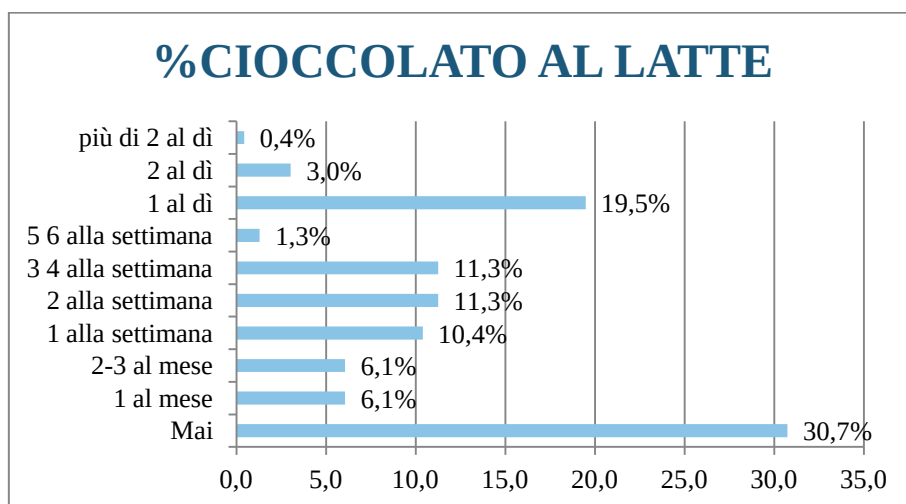


Figura 34: Grafico sulla frequenza di consumo di cioccolato al latte

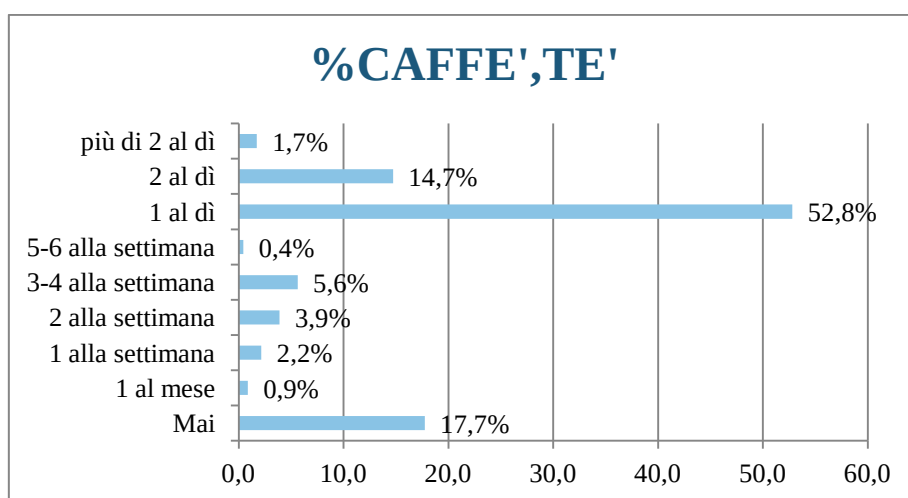


Figura 35: Grafico sulla frequenza di consumo di caffè e tè

Dai risultati si evince che il 52,8% delle gestanti consuma caffè e tè una volta al giorno.

Il 30,7% delle intervistate dichiara di non consumare cioccolato mentre il 19,5% lo assume con la frequenza di una volta alla settimana.

Altra buona abitudine consiste nell'evitare il consumo di bevande alcoliche durante la gravidanza, atteso che, l'alcool è in grado di attraversare la placenta ed è una sostanza teratogena che può causare malformazioni al feto.

Se si abusa di alcool durante la gravidanza il feto avrà la possibilità di sviluppare la sindrome feto-alcolica, che comporta basso peso alla nascita, ritardo mentale e dimorfismi facciali.

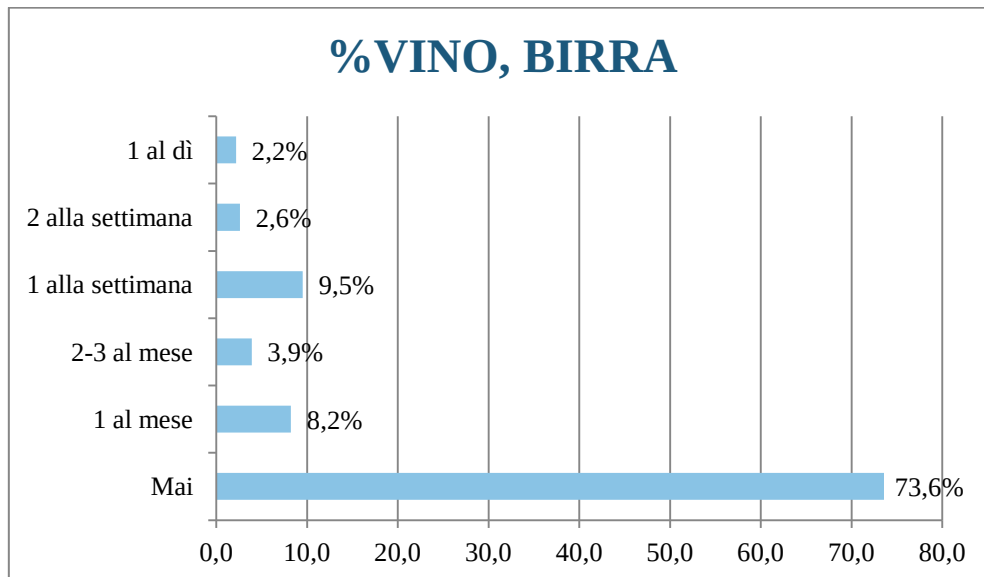


Figura 36: Grafico sulla frequenza di consumo di vino e birra

Possiamo notare come il 73,6% delle gestanti si astenga dal consumare bevande alcoliche.

ANALISI STILE DI VITA E FOTOTIPO

L'indagine è proseguita analizzando le abitudini di vita delle gestanti e il loro fototipo al fine di incrociare i dati raccolti con i livelli cordonali di vitamina D.

FUMO:

È noto come il fumo di sigaretta riduca significativamente la crescita del feto per effetto della nicotina e del monossido di carbonio.

Pertanto quest'abitudine deve essere completamente sospesa durante gravidanza.

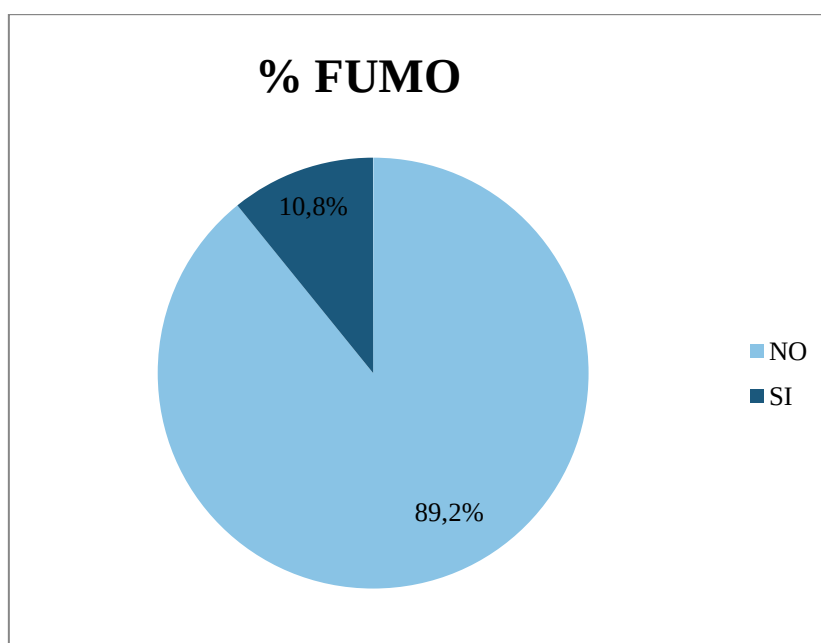


Figura 37: Grafico percentuale gestanti fumatrici e non fumatrici

Dal grafico possiamo notare come il 10,8% delle gestanti fumi anche durante il periodo della gravidanza.

ATTIVITA' FISICA:

È consigliabile praticare una leggera attività aerobica durante la gravidanza così come durante il corso della vita.

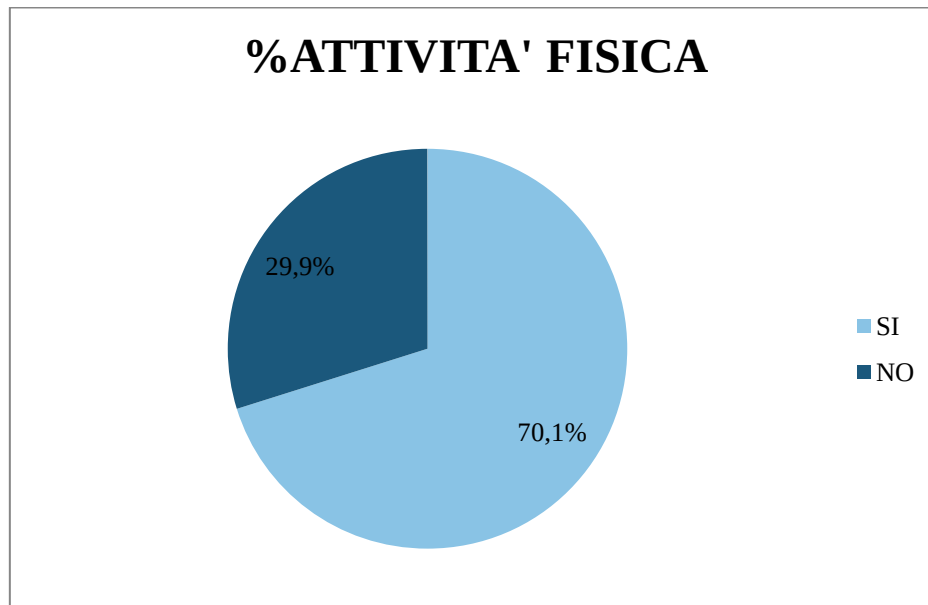


Figura 38: Grafico percentuale gestanti che praticano o non praticano sport

Il 70,1% del nostro campione pratica attività fisica durante la gravidanza, al contrario il 29,9% non la pratica affatto.

DIETA:

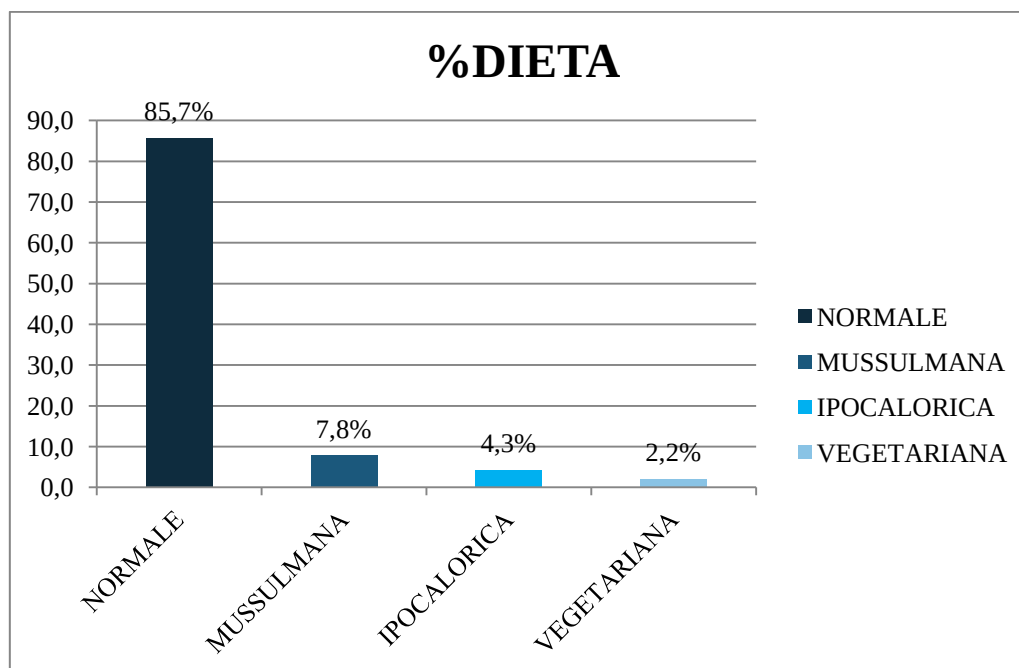


Figura 39: Grafico percentuale dieta seguita dalla gestanti

L'85,7% delle gestanti segue una dieta normale, il 7,8% una dieta mussulmana, il 4,3% una dieta ipocalorica mentre solo il 2,2% una dieta vegetariana.

ESPOSIZIONE SOLARE E UTILIZZO DI PROTEZIONE SOLARE:

Come ribadito precedentemente l'esposizione ai raggi solari garantisce il 90% della produzione di vitamina D. Tuttavia l'applicazione di filtri solari può ridurre fino al 99% la sintesi di vitamina D e all'aumentare del fattore SPF si riduce progressivamente la sintesi della vitamina.

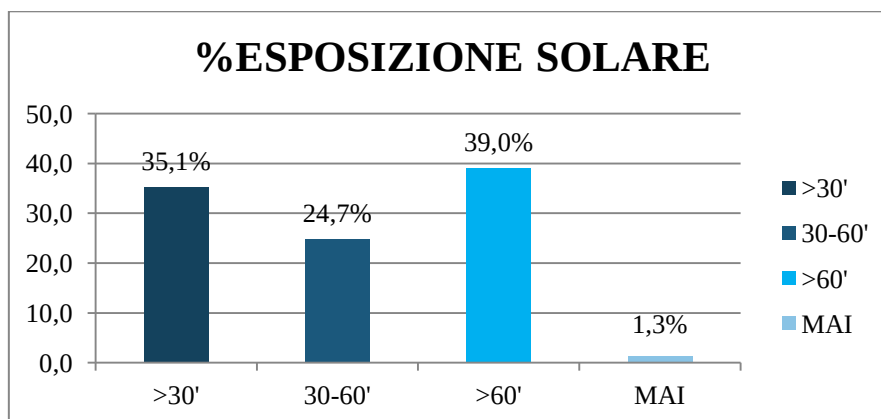


Figura 40: Grafico percentuale esposizione solare

Da come si può dedurre dal grafico il 35,1% delle gestanti si è esposto per un periodo superiore ai 30', il 39% per un periodo superiore ai 60' mentre il 24,7% per un tempo intermedio.

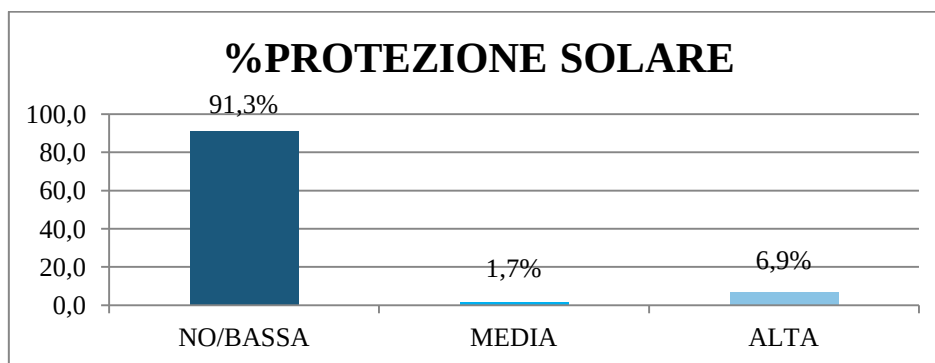


Figura 41: Grafico percentuale utilizzo protezione solare

Il 91,3% del campione dichiara di non utilizzare filtri solari e se li usa, solamente di bassa gradazione, l'1,7% utilizza protezione media e il 6,9% protezione alta.

FOTOTIPO:

Il fototipo incide sulla produzione di vitamina D.

Gli individui di pelle scura, infatti necessitano di un tempo 5-10 volte più lungo di esposizione solare rispetto agli individui di pelle chiara per raggiungere gli stessi valori di vitamina D3.

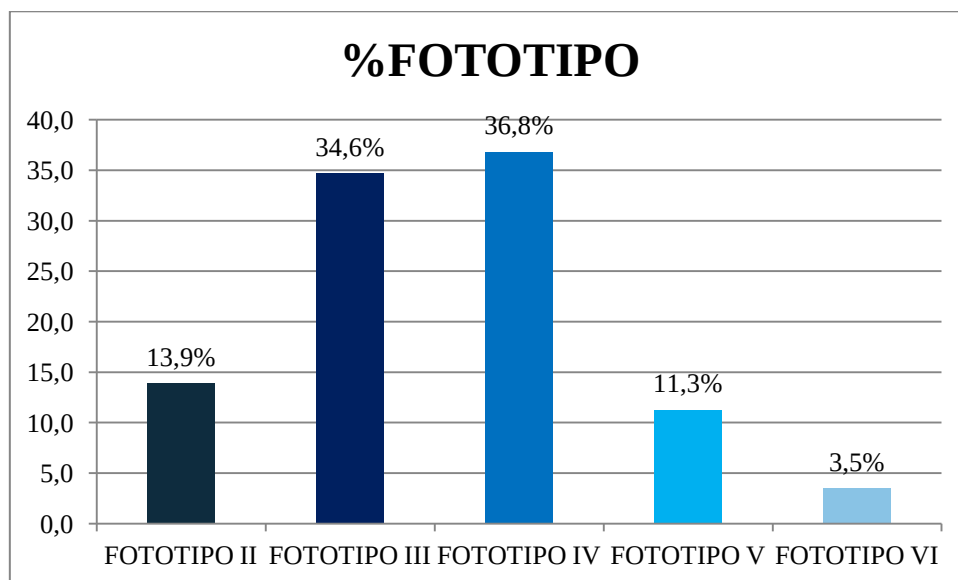


Figura 42: Grafico percentuale fototipo

Nel nostro campione il:

-36,8% appartiene al fototipo IV;

-34,3% al fototipo III;

-13,9% al fototipo II;

-11,3% al fototipo V;

-3,5% al fototipo VI.

BMI PRE-GRAVIDICO:

I soggetti in sovrappeso ed obesi sono più a rischio di sviluppare ipovitaminosi D perché la vitamina dopo essere stata sintetizzata viene immagazzinata nel tessuto adiposo e diviene quindi meno disponibile.

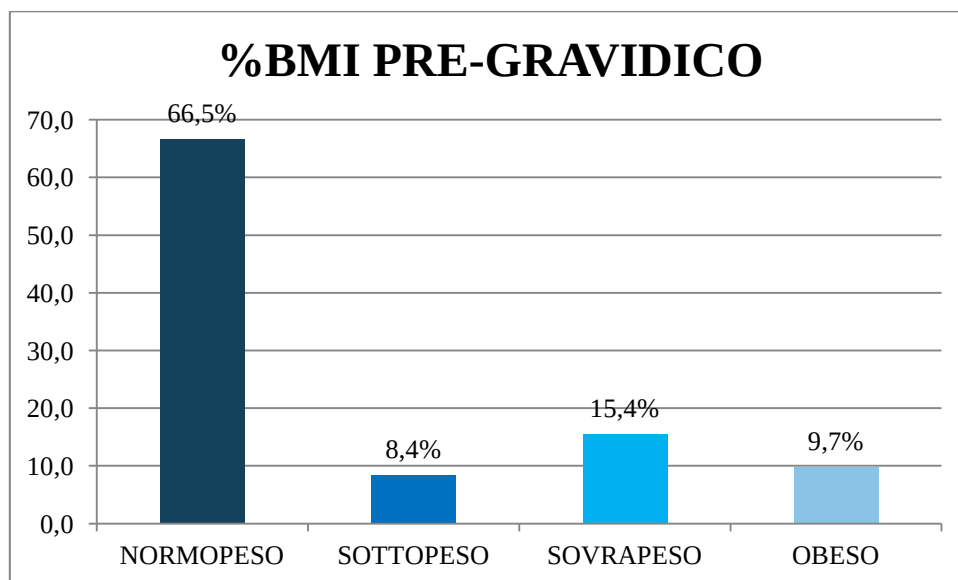


Figura 43: Grafico percentuale BMI pre-gravidico

Nel nostro campione, come evinto dalle interviste svolte, il:

-66% è in normopeso;

-15,4% è in sovrappeso:

-9,7% è obeso;

-8,4% è in sottopeso.

ASSUNZIONE INTEGRATORI VITAMINA D:

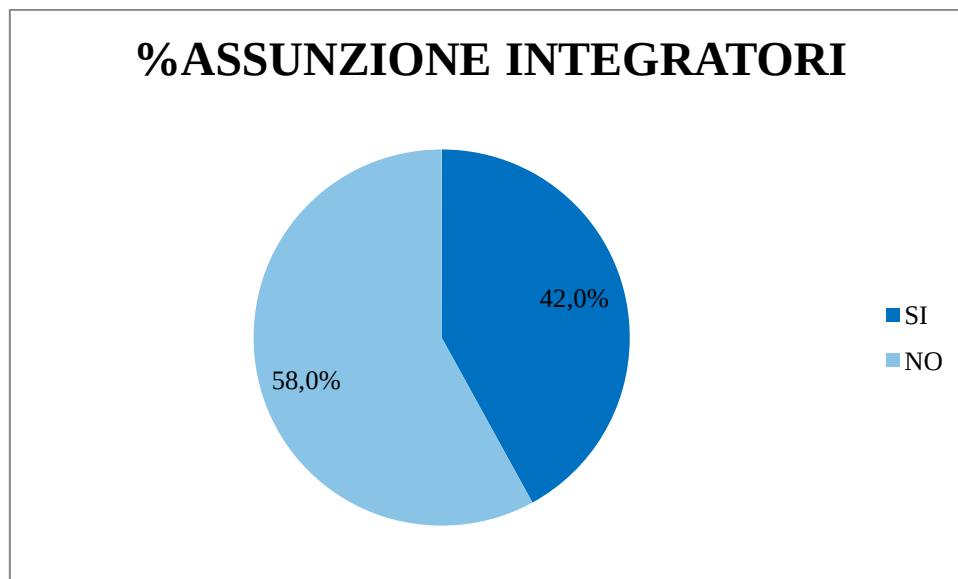


Figura 44: Grafico percentuale utilizzo integratori

Dai dati raccolti emerge che il 42,0% delle gestanti utilizza integratori di vitamina D nell'ultimo trimestre di gravidanza mentre a non farne uso è il 58,0%.

Chi ha fatto utilizzo di integratori ha assunto in media 800UI/die.

ANALISI DEI LIVELLI DI VITAMINA D CORDONALE

Basandosi sui dati forniti dalla letteratura e sulle modalità di dosaggio disponibili del nostro laboratorio sono stati definiti indosabili i campioni con un valore di 25(OH)D $<<4$ ng/ml, deficit di vitamina D per valori di 25(OH)D ≤ 20 ng/ml, relativa insufficienza tra 21 e 29 ng/ml, sufficienza quando ≥ 30 ng/ml e intossicazione per livelli di 25(OH)D >150 ng/ml.

Sul totale di 231 campioni di sangue cordonale il:

- 7,4% (17) sono risultati indosabili;
- 56,3% con 25(OH)D ≤ 20 ng/ml (130);
- 22% tra 21 e 29 ng/ml (51);
- 14,3% tra 30 e 100 ng/ml (33).

25(OH)D ng/ml	definizione	n dosaggi	% dosaggi
$<<4$	indosabile	17	7,4%
≤ 20	deficienza	130	56,3%
21-29	insufficienza	51	22%
30-100	normale	33	14,3%
>100	eccesso	0	0%
>150	tossicità	0	0%

Tabella 6: percentuale dosaggi vitamina D cordonale

Come presumibile, dal campione analizzato si evince un'alta prevalenza di deficit di vitamina D nel sangue cordonale (56,3%) secondo la definizione attualmente in uso (≤ 20 ng/ml).

ANALISI DELLE RELAZIONE TRA STILE VITA , FOTIPO E LIVELLI DI VITAMINA D CORDONALE

L'analisi è proseguita mettendo in relazione i differenti fattori, relativi allo stile di vita e alle caratteristiche materne con i livelli di vitamina D cordonale per scoprire se esistessero delle possibili relazioni.

I test statistici che sono stati utilizzati sono il T-test e l'analisi della varianza (Anova).

FUMO:

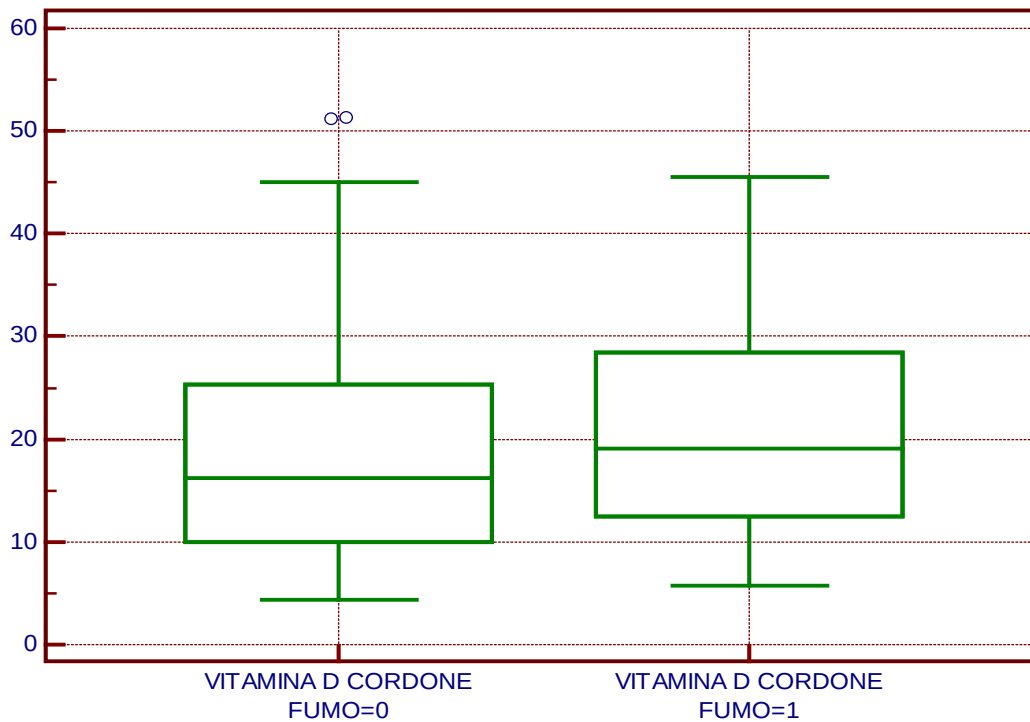


Figura 45: Grafico fumo e vitamina D cordonale

Non si osservano variazioni consistenti nella distribuzione dei dosaggi cordonali a seconda che la madre abbia fumato o meno durante la gravidanza. Pertanto la relazione non risulta statisticamente significativa ($p = 0,3719$).

ATTIVITA' FISICA:

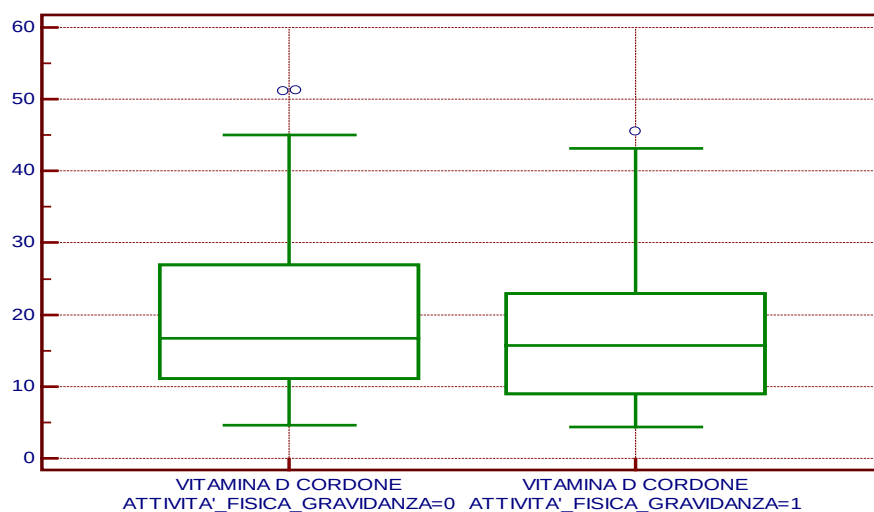


Figura 46: Grafico attività fisica e vitamina D cordonale

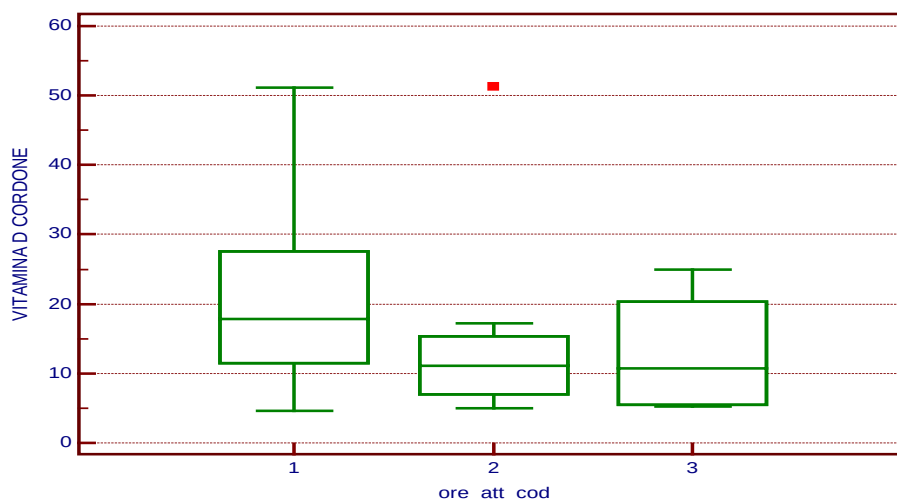


Figura 47: Grafico ore di attività fisica e vitamina D cordonale

La correlazione tra attività fisica e vitamina D cordonale non è statisticamente significativa ($p=0,1602$).

Possiamo tuttavia notare un lieve aumento di vitamina D cordonale nelle donne che hanno praticato attività fisica (gruppo 0).

Nel dettaglio osserviamo un più alto valore di vitamina D nelle donne che hanno praticato attività fisica per una media di 19,9 ore settimanali (gruppo uno) rispetto a coloro che hanno praticato meno ore di esercizio fisico (gruppo due ne ha praticate in media 14,8 mentre il gruppo tre ne ha praticate 12,9).

DIETA:

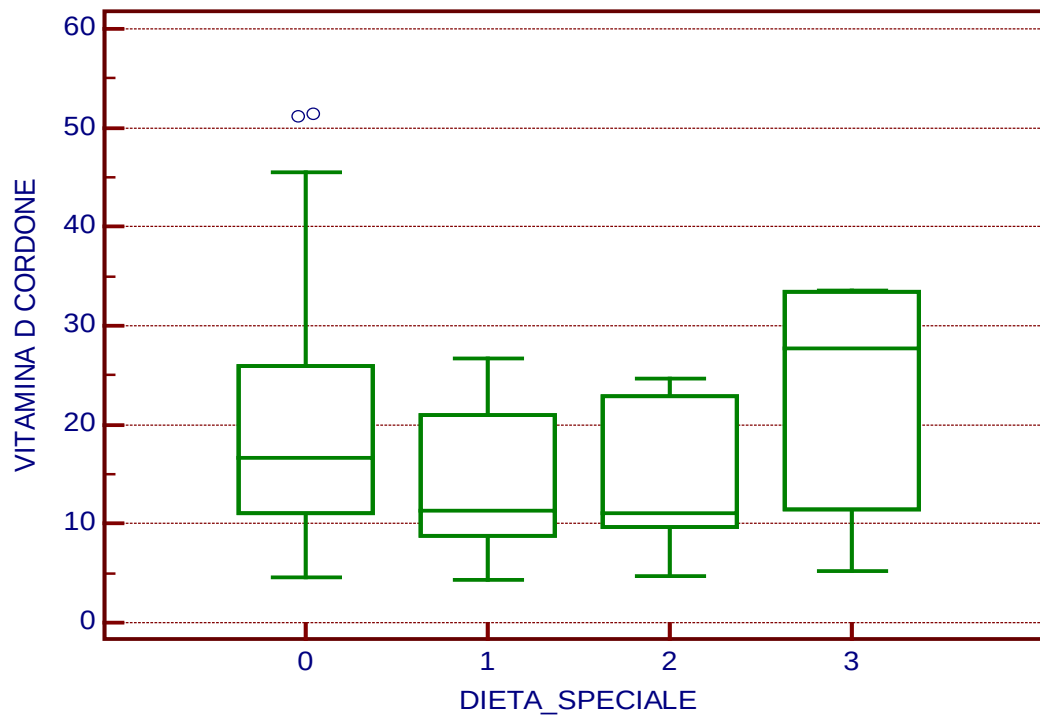


Figura 48: Grafico dieta speciale e vitamina D cordonale

Dal grafico risulta che le gestanti che hanno seguito una dieta normale (gruppo 0) hanno più alti livelli di vitamina D cordonale rispetto a chi ha seguito una dieta musulmana (gruppo 1), ipocalorica (gruppo 2) e vegetariana (gruppo 3). Tuttavia la relazione non è statisticamente significativa ($p=0,207$).

ESPOSIZIONE SOLARE:

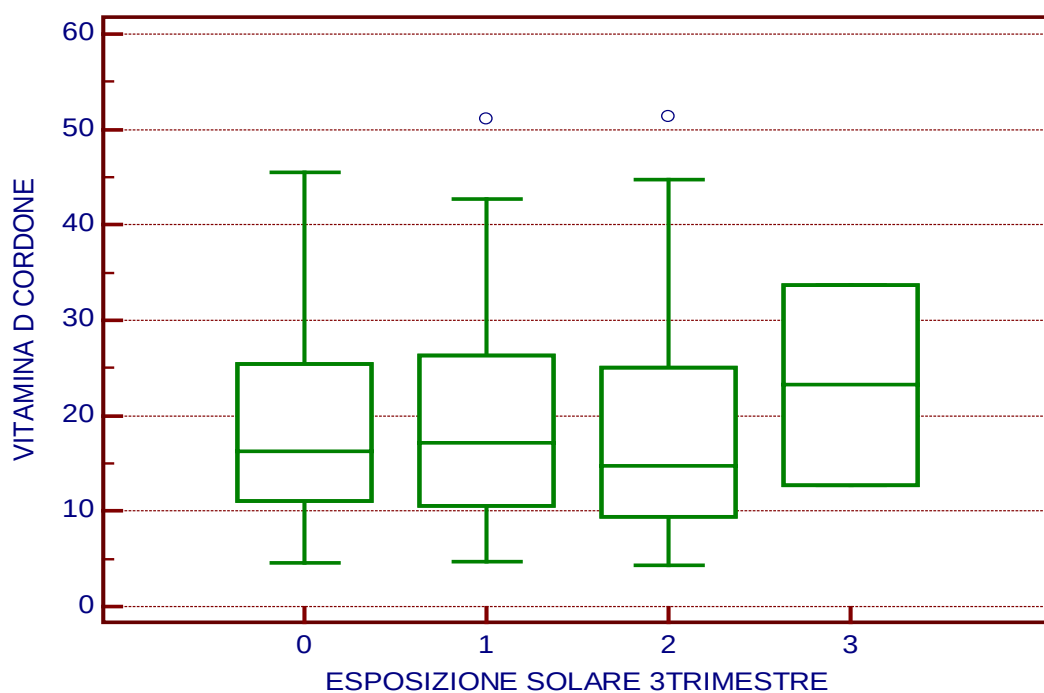


Figura 49: Grafico

esposizione solare e vitamina D cordonale

Non sono state desunte grandi differenze tra i livelli di vitamina D nelle madri che si sono esposte al sole: sia che l'esposizione abbia riguardato un tempo <30 minuti al giorno (gruppo 0) sia che sia consistita in un tempo >60 minuti (gruppo 2) o un tempo intermedio (gruppo 3).

Pertanto la relazione non è statisticamente significativa. ($p=0,856$).

Il variare delle stagioni è in grado di influenzare la produzione di vitamina D che, generalmente, è elevata nel periodo estivo e ridotta o nulla nel periodo invernale.

È opportuno notare che le nascite sono avvenute tra il mese di marzo e il mese di luglio, quindi, le gestanti, sono state esposte al sole nei nove mesi precedenti ovvero nella stagione invernale e primaverile.

FOTOTIPO:

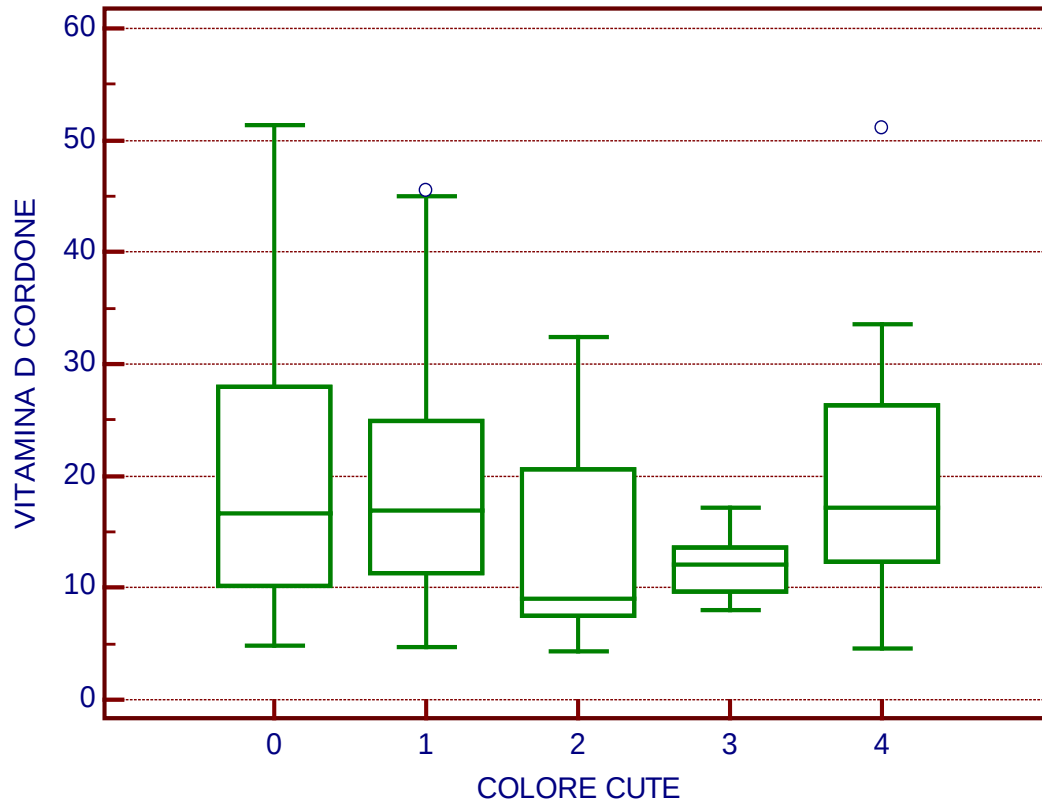


Figura 50: Grafico fototipo e vitamina D cordonale

Non è stata rilevata una significatività statistica tra il fototipo e i valori di vitamina D cordonali ($p=0,128$).

Tuttavia possiamo notare valori maggiori di 25(OH)D per il fototipo III (gruppo 0).

BMI PREGRAVIDICO:

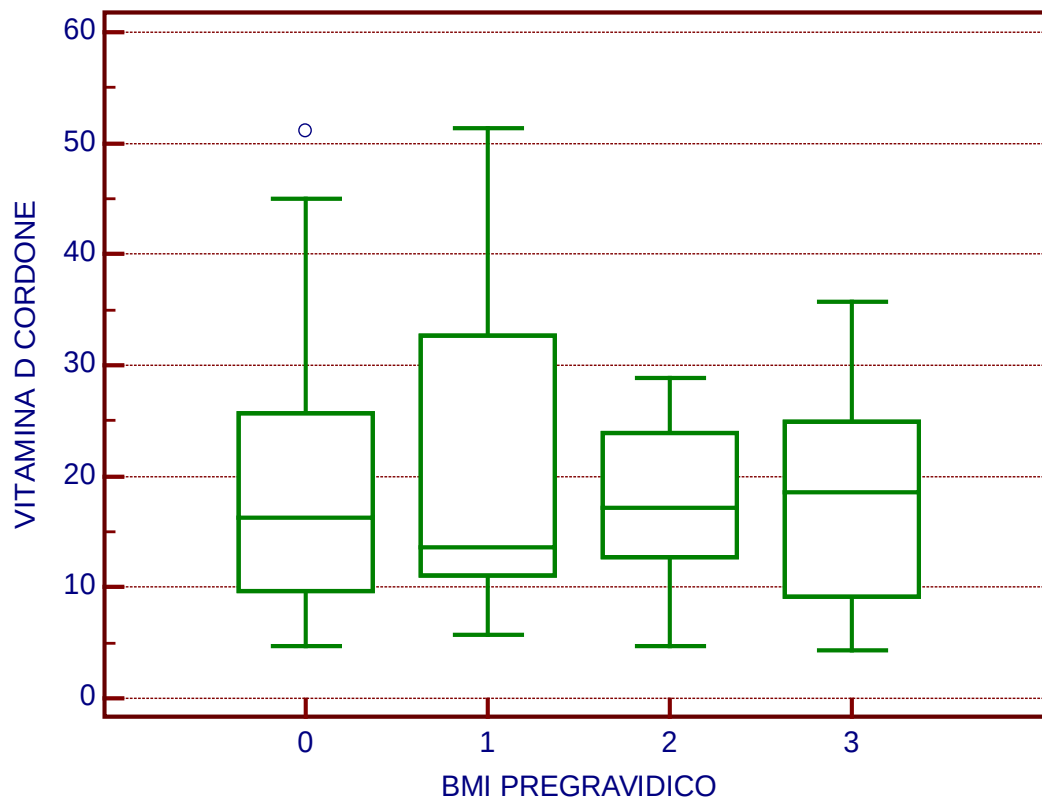


Figura 51: Grafico BMI pre-gravidico e vitamina D cordonale

Possiamo notare come i livelli di vitamina D cordonale aumentano nelle donne in sottopeso (gruppo 1) rispetto a quelle normopeso (gruppo 0), sovrappeso (gruppo 1) e obese (gruppo 3). Tuttavia la relazione non è statisticamente significativa ($p=0,886$)

ASSUNZIONE DI VITAMINA D:

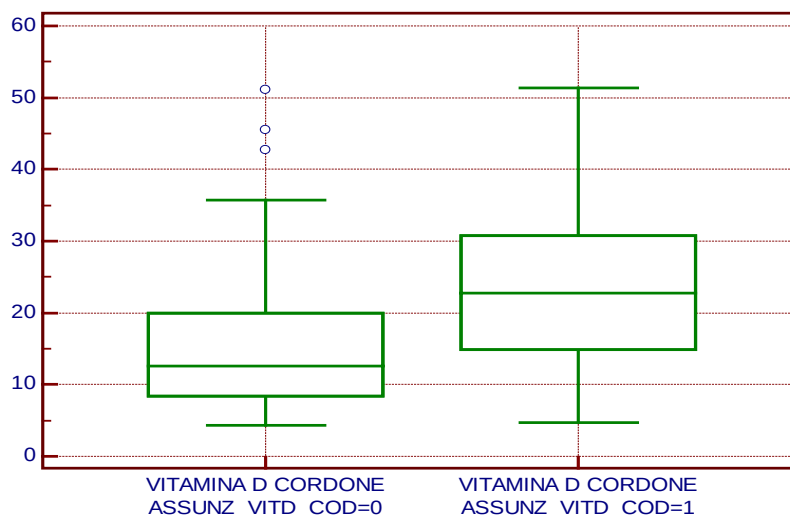


Figura 52: Grafico sull' utilizzo di integratori e livelli di vitamina D cordonale

Dal grafico possiamo osservare come siano maggiori i livelli di 25(OH)D nelle gestanti che hanno assunto integratori di vitamina D.

La relazione è statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

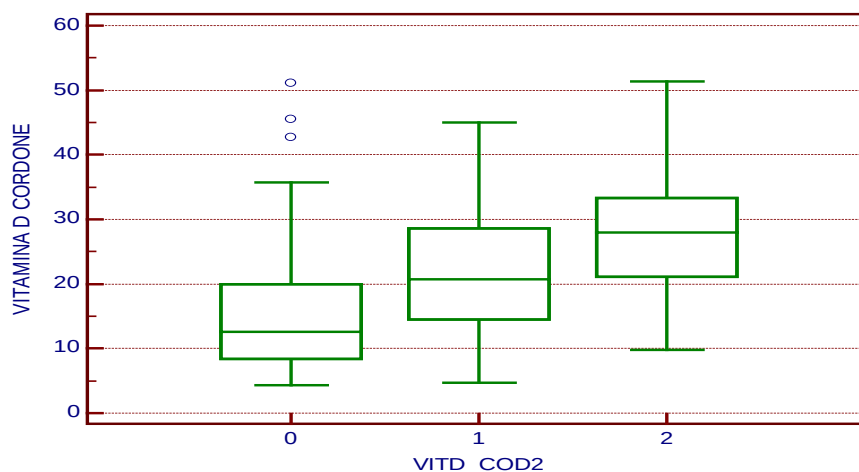


Figura 53: Grafico relazione

All'aumentare del dosaggio di integrazione aumentano i valori di vitamina D cordonali come testimoniato dal grafico. La relazione è statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Abbiamo provato a correlare i livelli di vitamina D cordonale con le UI/die di vitamina D assunte con la dieta, che sono in media 347.2UI/die.

Non abbiamo rilevato una relazione statisticamente significativa anche se la tendenza sembra indirizzarsi verso un parametro di crescita ($p=0,09771$).

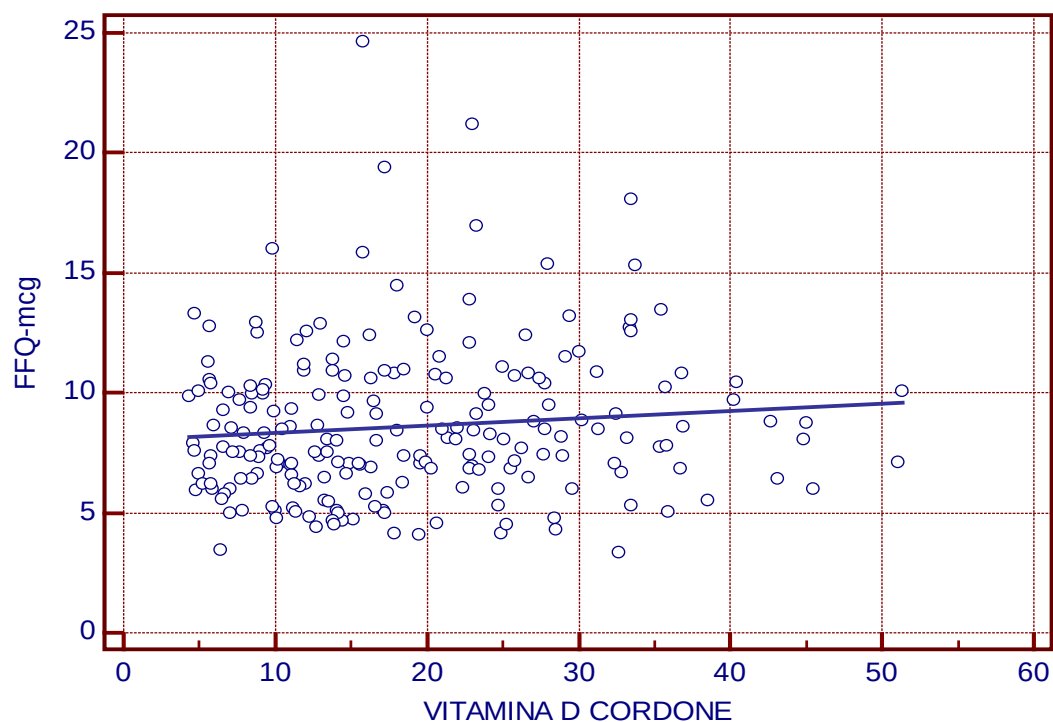


Figura 54: Grafico relazione vitamina D cordonale e vitamina D assunta con la dieta

ANALISI DELLE RELAZIONI TRA IL CONSUMO DI ALIMENTI E L'INTROITO GIORNALIERO DI VITAMINA D

Come già ribadito in precedenza la dieta contribuisce solamente per il 10% all'apporto di vitamina D.

Il nostro interesse era quello di capire il consumo di quali alimenti, tra quelli più ricchi di tale vitamina, permettesse maggiormente di innalzarne i livelli.

Abbiamo messo in relazione i consumi di latte, yogurt, formaggi freschi e stagionati, pesce fresco, pesce azzurro e conservato e uova con l'introito giornaliero di vitamina D, ottenuto elaborando i questionari alimentari con il software WinFood®.

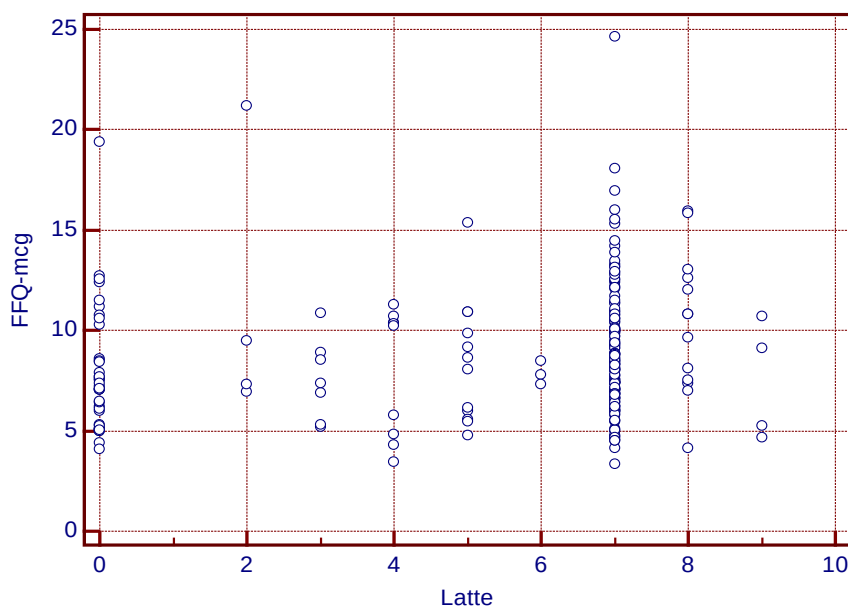


Figura 55: Grafico sul consumo di latte e apporto di vitamina D

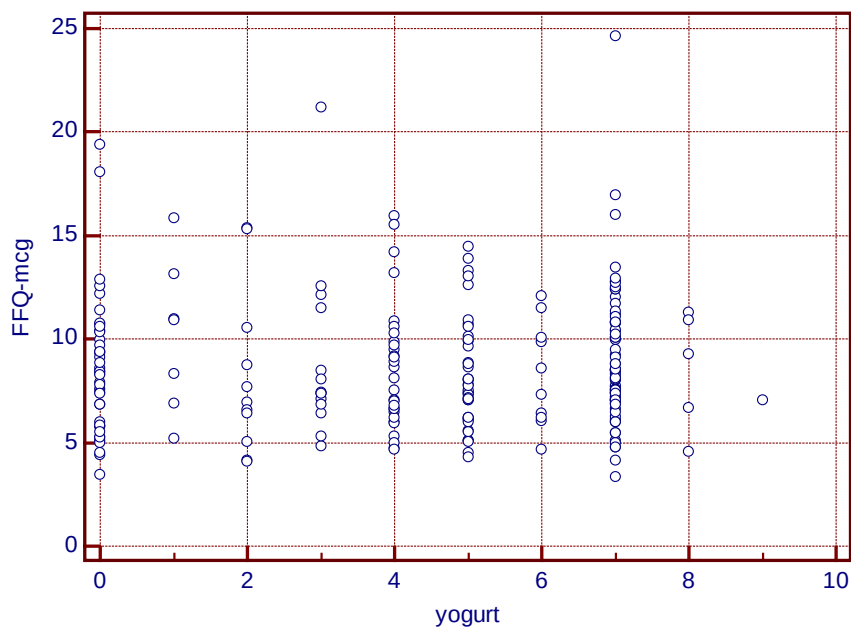


Figura 56: Grafico sul consumo di yogurt e apporto di vitamina D

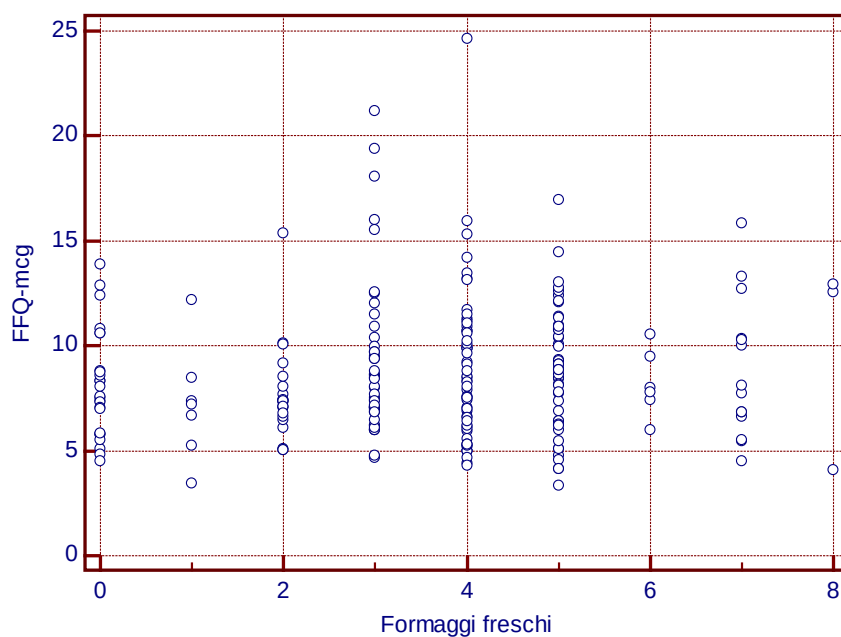


Figura 57: Grafico sul consumo di formaggi freschi e apporto di vitamina D

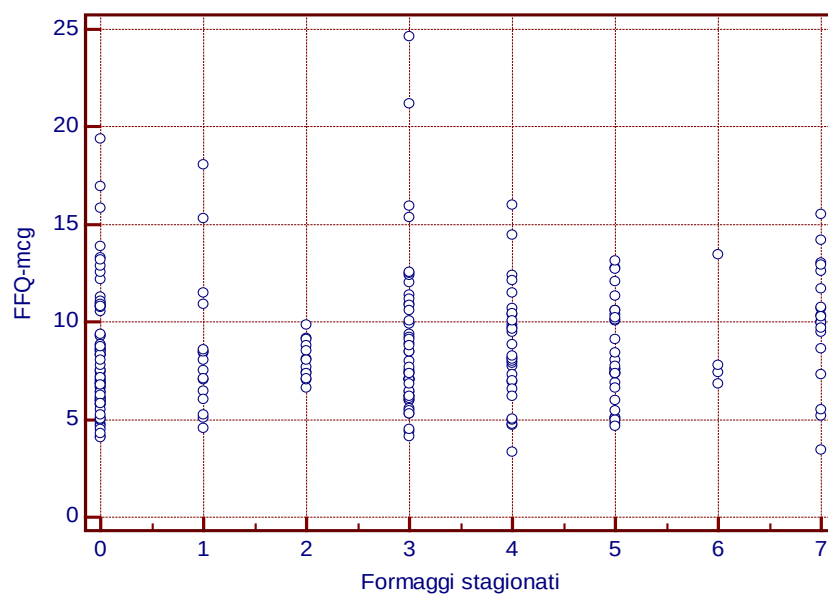


Figura 58: Grafico sul consumo di formaggi stagionati e apporto di vitamina D

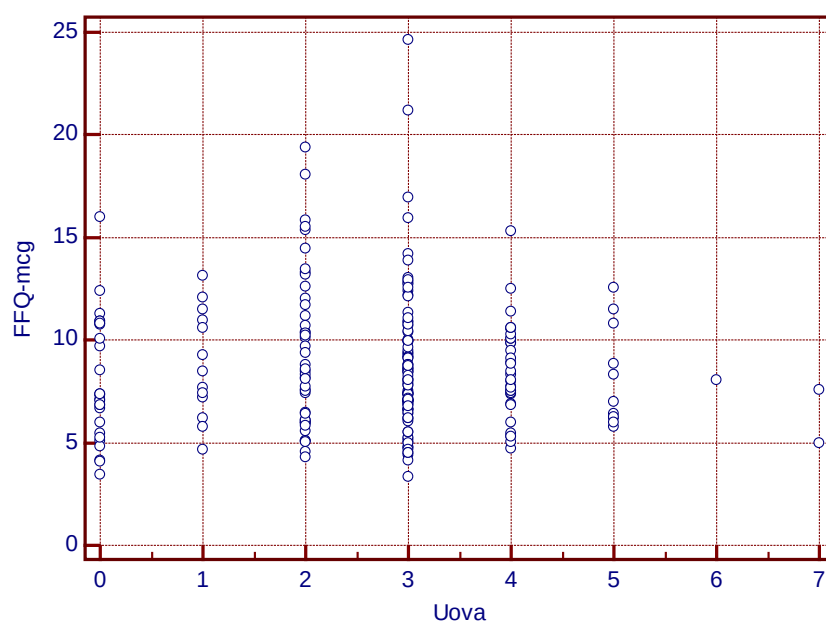


Figura 59: Grafico sul consumo di uova e apporto di vitamina D

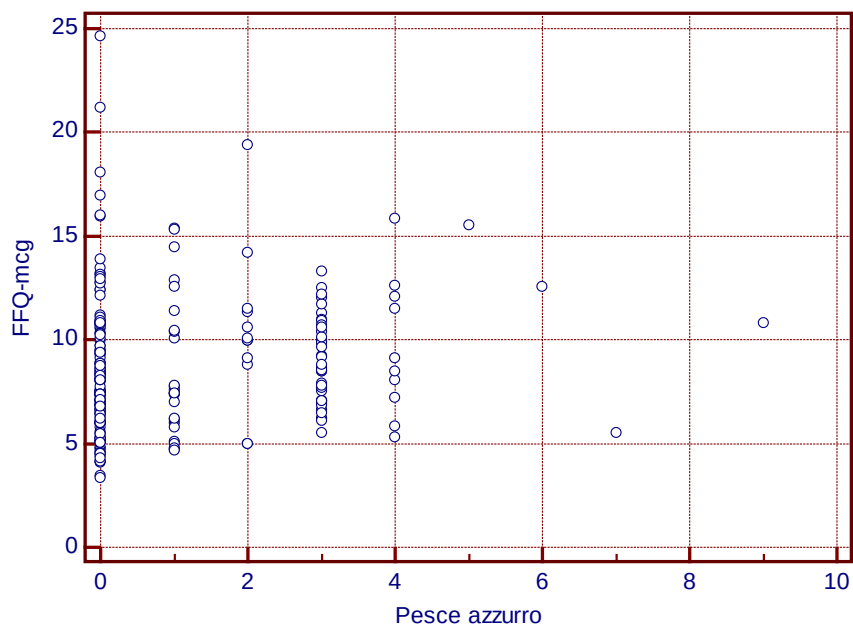


Figura 60: Grafico sul consumo di pesce azzurro e apporto di vitamina D

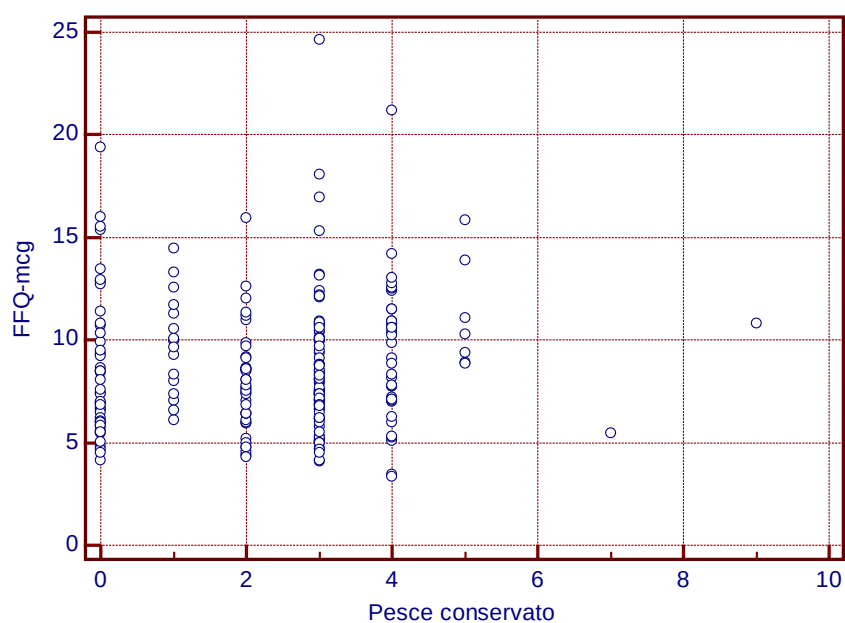


Figura 61: Grafico sul consumo di pesce conservato e apporto di vitamina D

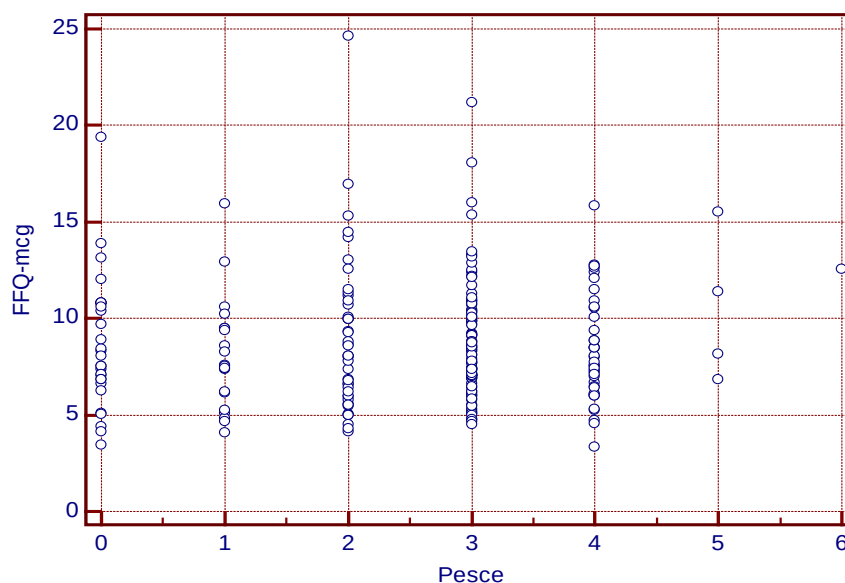


Figura 62: Grafico sul consumo di pesce e apporto di vitamina D

Pur non avendo individuato alcuna significatività statistica abbiamo constatato che gli alimenti che permettono un maggior introito di 25(OH)D sono pesce azzurro e formaggi stagionati.

CONCLUSIONE:

Dallo studio condotto abbiamo notato che le abitudini alimentari e lo stile di vita delle gestanti siano tendenzialmente corretti.

Questo è probabilmente dovuto alla doppia responsabilità della donna: verso se stessa e verso il nascituro. Da ciò deriva una maggiore attenzione durante la gravidanza allo stile di vita e alle abitudini alimentari.

Nel campione analizzato si evidenzia un'alta prevalenza di deficit di vitamina D nel sangue cordonale (56,3%) secondo la definizione attualmente in uso (≤ 20 ng/ml).

Non abbiamo trovato relazioni statisticamente significative tra vitamina D cordonale fumo, attività fisica, dieta speciale, BMI pre-gravidico, colore della cute ed esposizione solare.

È comunque importante consigliare e incentivare ad avere uno stile di vita sano e attivo durante tutta la vita e soprattutto in un momento delicato come quello della gravidanza.

Abbiamo inoltre osservato una correlazione statisticamente significativa tra l'assunzione di vitamina D in gravidanza e i livelli di vitamina D cordonale. Tale rilievo ci ha consentito di constatare come all'aumentare dei dosaggi integrativi aumentassero i livelli di vitamina D cordonale.

Pertanto appare utile consigliare un'integrazione di 25(OH)D soprattutto durante la gravidanza per le notevoli funzioni da essa svolte: è implicata nel metabolismo osseo, ma è anche importante per l'immunomodulazione, per la difesa dalle infezioni, da malattie autoimmuni, da tumori e per lo sviluppo cerebrale.

Nonostante i numerosi studi disponibili sulla supplementazione di vitamina D in gravidanza, non è ancora stata definita quale sia la dose appropriata.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Vidailhet, M. et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch. Pédiatrie* 19, 316–328 (2012).
- 2 Holick, M. F. The D-Lightful Vitamin D for Child Health. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 36, 9S–19S (2012).
- 3 Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213-217
- 4 Holick, M. F. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J. Nutr.* 135, 2739S–48S (2005).
- 5 Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075-81.
- 6 Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 981-91
- 7 Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest* 1971; 50: 2159-67.
- 8 Haddad JG, Rojanasathit S. Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 284-90.
- 9 Negri, A. L. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. *Nephrology (Carlton)*. 11, 510–5 (2006).
- 10 Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analogs. *Semin Dial* 2010; 23: 239-43
- 11 Bouillon R. in *Endocrinology: Adult and Pediatric* (ed. Sciences, E. H.) 1009–1028 (2001).
- 12 Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC. 1,25(OH)₂ D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 231-40
- 13 Adami, S. et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell' ipovitaminosi D con colecalciferolo. 63, 129–147 (2011).
- 14 Holick, M. F. Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem.* 88, 296–307 (2003).
- 15 Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1: 626-7.
- 16 . Summary of the Updated American Geriatric Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guidelines for Prevention of Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 148-57.
- 17 Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51
- 18 Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 1299-310.
- 19 McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 353-9.
- 20 . Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin*

Nutr 2004; 79: 362-71.

21 Holick MF. Clinical efficacy of 1,25- dihydroxyvitamin D3 and analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids* 1998; 14: 12-7

22 . Guyton KZ, Kensler YW, Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 421-42.

23 Hullett, D. A. et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 66, 824–8 (1998)

24 Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25- dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.

25 Jared P. Reis, Denise von Mühlen, Edgar R. Miller, Erin D. Michos, and Lawrence J. Appel. Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the US Adolescent Population

26 Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 5, 2502–21 (2013).

27 Hypponen E, Laara E, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3

28 Musiolim et al., Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain, *Neuroscience*, 1992; 48:841-8.

29 Hoogendijk, Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults, *Arch Gen Psychiatry*, 2008; 65:508-512.

30 Sablok, A. et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. (2015). doi:10.1111/cen.12751

31 Baroncelli, G. I. et al. in *Ipovitaminosi D. Prevenzione e trattamento nel neonato, nel bambino e nell'adolescente* (ed. Baroncelli, G. I.) 49–74 (Mattioli 1885, 2011).

32 Touvier, M. et al. Determinants of Vitamin D Status in Caucasian Adults: Influence of Sun Exposure, Dietary Intake, Sociodemographic, Lifestyle, Anthropometric, and Genetic Factors. *J. Invest. Dermatol.* 135, 378–388 (2014).

33 Arunabh, S., Pollack, S., Yeh, J. & Aloia, J. F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 157–61 (2003).

34 . Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989; 2: 1104-5.

35 Bell, N. H., Godsen, R. N., Henry, D. P., Shary, J. & Epstein, S. The effects of muscle-building exercise on vitamin D and mineral metabolism. *J. Bone Miner. Res.* 3, 369–73 (1988).

36 Brock, K. et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121, 462–6 (2010).

37 Touvier, M. et al. Determinants of Vitamin D Status in Caucasian Adults: Influence of Sun Exposure, Dietary Intake, Sociodemographic, Lifestyle, Anthropometric, and Genetic Factors. *J. Invest. Dermatol.* 135, 378–388 (2014).

38 Lo, C. W., Paris, P. W., Clemens, T. L., Nolan, J. & Holick, M. F. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am. J. Clin. Nutr.* 42, 644–9 (1985).

39 Dusso, A. S. et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int. Suppl.* S8–11 (2006). doi:10.1038/sj.ki.5001595

40 Mackawy, A. M. H., Al-Ayed, B. M. & Al-Rashidi, B. M. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 7, 267–75 (2013).

-
- 41 Andress, D. L. et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch. Neurol.* 59, 781–6 (2002).
- 42 Burt, R., Freston, J. W. & Tolman, K. G. The influence of phenobarbital on biotransformation of 25-hydroxycholecalciferol. *J. Clin. Pharmacol.* 16, 393–8
- 43 Gröber, U. & Kisters, K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 4, 158–66 (2012).
- 44 Pascussi, J. M. et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J. Clin. Invest.* 115, 177–86 (2005).7
- 45 Pascussi, J. M. et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J. Clin. Invest.* 115, 177–86 (2005).
- 46 Holick, M. F. Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone. *J. Clin. Invest.* 115, 32–4 (2005).
- 47 Gröber, U., Holick, M. F. & Kisters, K. [Vitamin D and drugs]. *Med. Monatsschr. Pharm.* 34, 377–87 (2011).
- 48 Kaludjerovic, J. & Vieth, R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *J. Midwifery Womens. Health* 55, 550–60
- 49 Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta* 2010; 14: 1976-82.
- 50 Vidailhet, M. et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch. Pédiatrie* 19, 316–328 (2012).
- 51 Atti dell'accademia delle scienze di Ferrara, estratto volume 88, anno accademico 2010-2011. Francesco Saverio Pansini: La vitamina D: rilevanze scientifiche per il benessere dell'organismo
- 52 Premaor MO, Scalco R, da Silva MJ, Froehlich PE, Furlanetto TW. The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing
- 53 Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, Lorenz A, Raue F, Frank-Raue K. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin D status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels—an observational study during clinical practice conditions. *Osteoporos Int* 2011; 22: 231-40.
- 54 Bischoff-Ferrari HA, Shao A, DawsonHughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121-32
- 55 Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Ster Biochem Mol Bio* 2004; 89-90: 575-9.
- 56 Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075-81.
- 57 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281
- 58 Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
- 59 Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
- 60 Brodie MJ, Boobis AR, Dollery CT, et al. Rifampicin and vitamin D metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 810-814.
- 61 Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 1-10

-
- 62 Reeves GD, Bachrach S, Carpenter TO, Mackenzie WG. Vitamin D-deficiency rickets in adopted children from the former Soviet Union: an uncommon problem with unusual clinical and biochemical features. *Pediatrics* 2000; 106: 1484-1488.
- 63 Cataldo F, Viviano E. Health problems of internationally adopted children. *Ital J Pediatr* 2007; 33: 92-99
- 64 Baroncelli GI, Bereket A, El Kholy M, et al. Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1743-50
- 65 Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-1400.
- 66 Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:297-300.
- 67 Mahon, P. et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 25, 14–9 (2010).
- 68 Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F. & Wion, D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 13, 100–5 (2002).
- 69 Scholl, T. O. & Chen, X. Vitamin D intake during pregnancy: Association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum. Dev.* 85, 231–234 (2009).
- 70 Belderbos, M. E. et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 127, e1513–20 (2011).
- 71 Maiya, S. et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart* 94, 581–4 (2008).
- 72 Cizmeci, M. N. et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case–control study from a tertiary care center in Turkey. *Eur. J. Pediatr.* (2014). doi:10.1007/s00431-014-2469-1
- 73 Camadoo, L., Tibbott, R. & Isaza, F. Maternal vitamin D deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions. *Nutr. J.* 6, 23 (2007).
- 74 Ruffini, E., De Petris, L., Zorzi, G. & Carlucci, A. Maternal vitamin D deficiency as a cause of hypocalcemic convulsions in a newborn from foreign parents: a re-emerging public health issue in Western countries? *Minerva Pediatr.* 67, 451–2 (2015).
- 75 Hollis, B. W. & Wagner, C. L. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 717–26 (2004).
- 76 Holick, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1911–30 (2011).
- 77 Braegger, C. et al. Vitamin D in the healthy European pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 56, 692–701 (2013).
- 78 Bozzetto, S., Carraro, S., Giordano, G., Boner, A. & Baraldi, E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 67, 10–7 (2012).
- 79 Jones, a. P., Palmer, D., Zhang, G. & Prescott, S. L. Cord Blood 25-Hydroxyvitamin D3 and Allergic Disease During Infancy. *Pediatrics* 130, e1128–e1135 (2012)
- 80 Stelmach, I. et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing. *Respir. Med.* 109, 38–43 (2015).
- 81 Litonjua, A. A. & Weiss, S. T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 1031–1035 (2007).

-
- 82 Brehm, J. M. et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179, 765–71 (2009).
- 83 Whitehouse, A. J. O. et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 129, 485–93 (2012).
- 84 Bhan A, et al. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Rheumatology Disease Clinics of North America*. 2012;38:81.
- 85 McGrath, J. et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr. Res.* 67, 237–45 (2004).
- 86 Ponsonby, A.-L., McMichael, A. & van der Mei, I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 181-182, 71–8 (2002).
- 87 Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L. W. & Saad, M. F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 820–5 (2004).
- 88 Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S. & Ascherio, A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296, 2832–8 (2006).
- 89 Zhang, C. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 3, e3753 (2008).
- ⁹⁰ Mehta, S. et al. Vitamin D Status of HIV-Infected Women and Its Association with HIV Disease Progression, Anemia, and Mortality. *PLoS One* 5, e8770 (2010).
- ⁹¹ Bodnar, L. M., Krohn, M. A. & Simhan, H. N. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *J. Nutr.* **139**, 1157–1161 (2009).
- ⁹² Merewood, A., Mehta, S. D., Chen, T. C., Bauchner, H. & Holick, M. F. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 940–5 (2009).