



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**INTEGRAZIONE IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO: IL RUOLO DEL
FARMACISTA**

RELATORE: CHIAR.MO PROF. DALL'ACQUA STEFANO

LAUREANDO: CREMA LAURA

ANNO ACCADEMICO: 2022/2023

*A mamma e papà, che hanno sempre
creduto in me*

INDICE

INTRODUZIONE	5
VITAMINA A	6
VITAMINA B6	8
FOLATO	10
VITAMINA B12	12
VITAMINA C	14
VITAMINA D	15
VITAMINA E	17
VITAMINA K	18
MIOINOSITOLO	20
COLINA	22
CALCIO	24
IODIO	26
FERRO	28
MAGNESIO	30

ZINCO	32
OMEGA 3	34
RIEPILOGO DELLE ASSUNZIONI DI NUTRIENTI RACCOMANDATE IN GRAVIDANZA	36
CONFRONTO TRA INTEGRATORI ALIMENTARI IN GRAVIDANZA PRESENTI SUL MERCATO	39
EVIDENZE SCIENTIFICHE CHE SUPPORTANO O MENO L'UTILIZZO DI INTEGRATORI ALIMENTARI IN GRAVIDANZA	40
CONCLUSIONI E RISULTATI	44
IL RUOLO DEL CONSIGLIO DEL FARMACISTA	45
RACCOMANDAZIONI GENERALI	46
RINGRAZIAMENTI	47
BIBLIOGRAFIA	48

INTRODUZIONE

La gravidanza per le future mamme è spesso il periodo della loro vita in cui si preoccupano del miglioramento della propria dieta e della propria salute, per tutelare, di conseguenza, quella dei loro futuri figli.

Questi aspetti sono di fondamentale importanza, e vi sono delle prove evidenti che mettono in correlazione la nutrizione della mamma e lo stato nutrizionale del feto.

Ormai da molti anni è risaputo che carenze di nutrienti fondamentali da parte della madre possono portare a gravi condizioni di salute e malformazioni, anche sul feto.

Ecco perché l'utilizzo di integratori alimentari è molto frequente durante la gravidanza.

Secondo uno studio condotto negli Stati Uniti, in Canada e in Australia, l'impiego di multivitaminici (escluso l'acido folico da solo) varia dal 78% al 98%.

(Gomez MF, Field CJ, Olstad DL, et al., 2015; Sullivan KM, Ford ES, Azrak MF, et al., 2009; Shand AW, Walls M, Chatterjee R, et al., 2016)

Allo stesso tempo, la loro efficacia e sicurezza nel caso delle donne in gravidanza non è stata oggetto di studi e valutazioni ed infatti, per prudenza, molti produttori utilizzano etichette dove viene sconsigliata l'assunzione nelle donne incinte.

In molti casi, quali l'incidenza elevata di carenze nutrizionali, la ridotta concentrazione di nutrienti del cibo e l'assunzione di alimenti trasformati ma in realtà nutrizionalmente poveri, l'impiego di integratori alimentari può essere utile.

In questa tesi verranno considerati i lavori scientifici che hanno preso in considerazione l'efficacia e la sicurezza dell'integrazione alimentare in gravidanza, ed in molti casi, tramite questi studi verranno indicati o suggeriti alcuni dei limiti massimi tollerabili che comunque nella maggior parte dei Paesi sono già stabiliti in base ad una stretta revisione degli eventi avversi registrati negli anni.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

Gli studi permettono inoltre di fornire delle utili informazioni al farmacista per poter dare supporto scientifico a dei consigli riguardanti l'integrazione alimentare in individui particolarmente a rischio. Vi sono delle significative limitazioni nel valutare il livello corretto di suggerimenti nutrizionali, e questo potrebbe essere maggiormente evidenziato in gravidanza.

(Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, et al., 2010)

Rispetto agli studi sull'intervento farmacologico, in quelli sulla nutrizione è più difficile dimostrare l'effetto dell'assenza dei nutrienti piuttosto che l'aggiunta di un farmaco.

Può capitare anche che, nel tempo, si abbiano delle carenze nutrizionali, e che la sola integrazione per un breve periodo non sia propriamente adeguata: soprattutto in gravidanza, l'inizio dell'assunzione di integratori nel primo o secondo trimestre potrebbe non essere un arco di tempo sufficiente per influenzare lo sviluppo del feto.

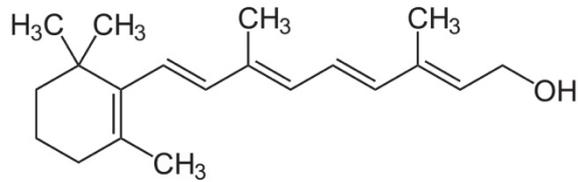
In merito alla loro funzione e all'identificazione dei gruppi di rischio verranno presi in considerazione vitamine, minerali e grassi omega-3.

“Le raccomandazioni giornaliere sono incluse insieme alle assunzioni massime tollerabili, che vengono confrontate tra l'Unione europea (EU) (European Food Safety Authority) e gli Stati Uniti (Institute of Medicine) ove disponibili, o vengono discusse le prove pertinenti.”

(Benjamin Brown, Ciara Wright, Safety and efficacy of supplements in pregnancy, 2020)

In questa tesi sono stati presi in considerazione gli attivi più importanti contenuti nei principali integratori per la donna in gravidanza.

VITAMINA A



La vitamina A svolge un ruolo fondamentale nell'embriogenesi, con un rischio limitato di teratogenicità. Proprio a causa del suo percepito rischio di teratogenicità, è stata spesso evitata dalle future mamme ed esclusa dalle formulazioni di integratori alimentari, oppure sostituita dal β -carotene.

Quando viene trasformata in acido retinoico, agisce come un ligando per i recettori dei retinoidi e ha un ruolo nell'organogenesi, polmone compreso. Questo è stato dimostrato da uno studio di intervento che ha rivelato una migliore funzionalità polmonare nella prole di una popolazione con carenza di vitamina A, in seguito alla sua somministrazione.

Inoltre, ha un ruolo nella funzione immunitaria ed una sua carenza può aumentare il rischio di malattie infettive come diarrea, morbillo e malattie respiratorie.

Anche alterazioni nell'espressione genica che causano anomalie nello sviluppo sono dovute ad un eccesso o ad una carenza della vitamina A.

(Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, et al., 2004)

Durante la gravidanza, l'assunzione giornaliera raccomandata è di 540 μ g di retinolo equivalente (RE) nell'UE, mentre negli Stati Uniti è più elevato, 770 μ g RE.

(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001; European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication; 2017)

Fonti di questa vitamina che è liposolubile sono l'olio di pesce, la carne e i latticini, mentre il β -carotene, principale fonte di retinolo, è presente in molta frutta e verdura, principalmente carote, patate dolci, zucca e peperoni.

Soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, per via di un limitato consumo di prodotti vegetali freschi e di carne, si è riscontrata una carenza di vitamina A: in un'analisi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la prevalenza di retinolo sierico nelle donne in gravidanza < 0,70 mmol/L era solo del 2% nelle Americhe, ma dell'11,6% in Europa, dato che si potrebbe definire allarmante.

(WHO. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: World Health Organization; 2009)

Al giorno d'oggi, è ritenuto che dovrebbe essere evitata non solo l'integrazione con acido retinoico, ma anche i cibi ricchi di vitamina A, come il fegato. Ma il rischio che deriva dall'integrazione si potrebbe dire sopravvalutato: "Un'analisi di quasi 23.000 donne incinte nel New England Journal of Medicine ha identificato una soglia di sicurezza altamente conservativa di 3000 mg RE/die di vitamina A preformata da alimenti e integratori".

(Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al., 1995)

Al momento, questa soglia è stata soddisfatta solo da un ridotto numero di casi e, secondo altri studi, il livello di sicurezza potrebbe essere superiore; durante i primi 60 giorni di gestazione il rischio è più elevato.

“Il limite superiore tollerabile è fissato a 3000 mg RE/die nell'UE e negli Stati Uniti senza la necessità di un calcolo del fattore di incertezza, riconoscendo la cautela già applicata”.

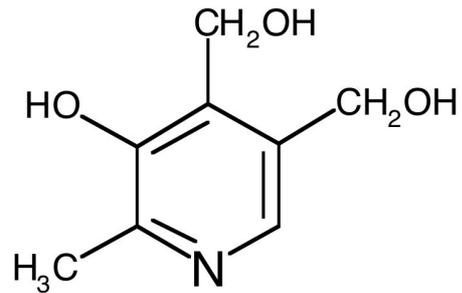
(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, 2016; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001)

I livelli massimi tollerabili (espressi in μg RAE/die) per le donne in gravidanza oscillano tra 2800 e 3000 μg RAE/die; l'ipervitaminosi A può infatti causare malformazioni al feto.

Durante il periodo dell'allattamento i limiti rimangono i medesimi.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

VITAMINA B6



Nota anche come piridossina è presente in alimenti quali pesce, carne, pollame, noci, uova, patate a pasta bianca e altri vegetali arricchiti di amido; è in forma di piridossina cloridrato che viene utilizzata nella produzione di integratori alimentari.

Prende parte alla sintesi degli acidi nucleici, dell'emoglobina, della sfingomieline e di altri sfingolipidi, al metabolismo del glicogeno e degli amminoacidi e la sintesi di neurotrasmettitori quali dopamina, serotonina, GABA e noradrenalina.

Tra le attività attribuite a questa vitamina vi sono quella antiaterogena (essendo coinvolta nel metabolismo degli acidi grassi polinsaturi), antineurotossica, anticancerogena, di modulazione dell'umore ed immunomodulatoria.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

“Un adeguato apporto di vitamina B6 in gravidanza svolge un ruolo importante nello sviluppo neuronale, nella sintesi dei neurotrasmettitori fetali e nel metabolismo fetale”.

(Bowling FG. Pyridoxine supply in human development. Semin in Cell Dev Biol. 2011)

Infatti, alcuni studi dimostrano che un deficit di questa vitamina è legato a ridotti tassi di concepimento e ad un aumento di interruzione precoce della gravidanza.

(Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, et al., 2007)

È stato evidenziato un effetto positivo sul peso alla nascita, ma nessun esito in merito alla salute o alla mortalità neonatale o alla mortalità della madre, ma per evidenziare i benefici in questi ambiti sono necessarie ulteriori prove.

(Dror DK, Allen LH, et al., 2012; Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA, et al., 2015)

L'integrazione di vitamina B6 in dosi divise che variano dai 30 ai 75 mg/die può diminuire la gravità della nausea lieve. (Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, et al., 2015)

Inoltre, le future mamme che soffrono di anemia ma non rispondono bene alla supplementazione di ferro possono considerare l'utilizzo della piridossina per compensare la loro carenza.

(Hisano M, Suzuki R, Sago H, et al., 2010)

Durante la gravidanza, le dosi raccomandate si aggirano intorno a 1,8 mg/die nell'Unione Europea e a 1,9 mg/die negli Stati Uniti.

(European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication, 2017; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1998)

In merito ai possibili effetti collaterali per il feto, la piridossina è stata collegata a neurotossicità e neuropatia a dosi superiori a 50 mg/die, nonostante dosi di 50-510 mg/die non siano state associate ad eventuali esiti avversi.

(Dror DK, Allen LH, et al., 2012)

Per questo, il limite massimo tollerabile nell'Unione Europea è stato fissato a 25 mg/die per gli adulti, valutando la sola neurotossicità e tenendo in considerazione uno studio poi

riconosciuto come viziato. Infatti, non è stata dimostrata a questo livello nelle donne incinte alcuna evidenza di neurotossicità o di esiti sfavorevoli.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

Negli Stati Uniti, invece, poiché sono stati segnalati casi di neurotossicità a 200 mg/die e superiori a 500 mg/die, è stato fissato come livello di assunzione limite giornaliera pari a 100 mg/die.

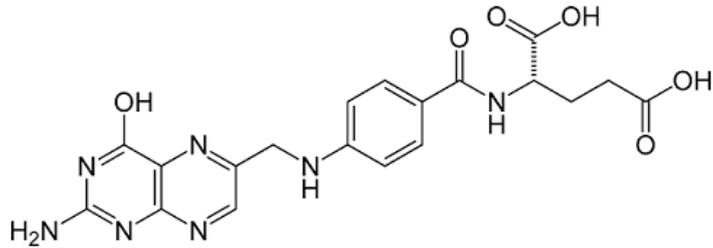
(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1998)

I livelli massimi tollerabili (espressi in mg/die) per le donne in gravidanza oscillano tra 80 e 100 mg/die; in particolare, assumerne un eccesso nelle prime dodici settimane di gestazione potrebbe recare danni al sistema nervoso del feto.

Durante il periodo dell'allattamento i limiti rimangono i medesimi.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

FOLATO



Con il termine folato si intendono due differenti significati: la forma anionica dell'acido folico e il gruppo di forme chimiche con attività biologica e struttura simili all'acido folico.

Quello utilizzato negli integratori nutrizionali e nei cibi funzionali è un folato sintetico, ma è disponibile anche il triglutammato di folato. In termini di assorbimento, l'acido folico, rispetto al folato naturale, assunto a stomaco vuoto, è due volte più disponibile, mentre 1.7 volte a stomaco pieno.

Il folato, oltre a prendere parte nella regolazione dell'espressione genica, è uno dei protagonisti nella sintesi delle proteine, dell'RNA e del DNA, intervenendo nella replicazione e riparazione di quest'ultimo.

I folati naturali sono presenti nelle arance e nel loro succo, nei broccoli, nelle lenticchie, nel fegato, nelle verdure verdi a foglia larga (come scarola, radicchio, bietole, spinaci, barbabietole, cavolo, tarassaco), negli asparagi, nel lievito di birra e nel cavolfiore.

Molteplici sono le attività di prevenzione di tale sostanza, come quella antiaterogena, antidepressiva, neuroprotettiva e anticancerogena.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler, D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

Il ruolo più importante dell'acido folico in gravidanza è quello di ridurre il potenziale rischio di generare un bambino con spina bifida o altre disfunzioni del tubo neurale: infatti, una revisione Cochrane ha evidenziato l'importanza della sua integrazione prima del concepimento e fino alla dodicesima settimana.

(De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, et al., 2015)

Ciò potrebbe essere dovuto alla partecipazione del folato nella sintesi degli acidi nucleici (a partire da precursori come l'acido timidilico e i nucleotidi purificati) e/o nel metabolismo dell'omocisteina e metionina.

È possibile intervenire sulle carenze della vitamina nella sintesi degli acidi nucleici, aumentando le concentrazioni della stessa, integrandole durante il tempo di chiusura del tubo neurale (24-28 giorni dal concepimento).

Per questo, Paesi quali Stati Uniti, Regno Unito e Paesi dell'UE, Canada, Nuova Zelanda e Cina, agli inizi degli anni '90 hanno raccomandato alle donne che pianificano una gravidanza l'assunzione di 400 mg di acido folico al giorno. Ma nonostante questo "il tasso di difetti del tubo neurale rimane allarmantemente alto".

(B. Brown, C. Wright, Safety and efficacy of supplements in pregnancy, 2020)

Circa 80 Paesi in tutto il mondo hanno inasprito le loro politiche, inclusi gli Stati Uniti, che hanno ridotto significativamente l'incidenza dei difetti del tubo neurale. Molti Stati membri dell'UE non hanno tale politica e raccomandano 800 mg al giorno per raggiungere livelli ottimali di acido folico nei globuli rossi per prevenire malformazioni congenite nelle donne. Attraverso metanalisi e revisioni sistematiche si è dimostrato un rischio ridotto di preeclampsia, parto pretermine ed esiti di età gestazionale ridotta (SGA) con l'assunzione di

acido folico, anche se un effetto positivo sul parto pretermine è stato evidenziato nella supplementazione durante la gravidanza e non in fase preconcezionale.

(Bulloch RE, Lovell AL, Jordan VMB, et al., 2018; Zhang Q, Wang Y, Xin X, et al., 2017)

Ad ogni modo, l'integrazione con 400 μg è ampiamente considerata sicura.

Le prove di effetti collaterali quali cancro, diabete, malattie della tiroide ed allergiche sono lievi o prive di conclusioni rilevanti al di sotto del livello di assunzione massimo tollerabile di 1000 μg .

(Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. Ann N Y Acad Sci. 2018)

Un'esposizione all'acido folico superiore a tale valore potrebbe portare a rischi correlati ai cambiamenti nel neurosviluppo, ma sono necessarie ulteriori ricerche in termini di tempistica e dosaggio.

(Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM, et al., 2018)

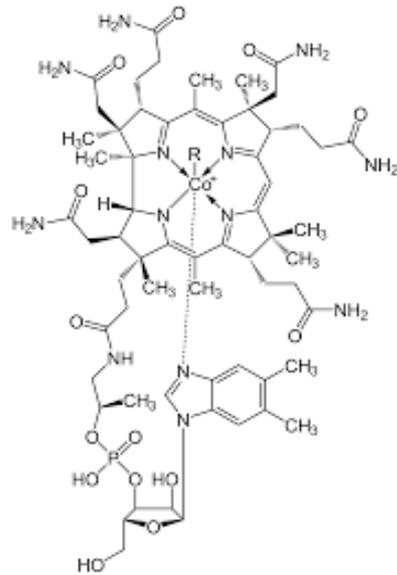
La dose giornaliera raccomandata durante la gravidanza è di 600 μg nell'UE e di 400 μg negli Stati Uniti, con un limite superiore tollerato di 1 mg basato sui disturbi ematologici mascherati e sulla carenza di vitamina B12.

(European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication, 2017; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1998)

I livelli massimi tollerabili (espressi in $\mu\text{g}/\text{die}$) per le donne in gravidanza oscillano tra 800 e 1000 $\mu\text{g}/\text{die}$; un eccesso rispetto a tali valori potrebbe aumentare il rischio di autismo nel feto. Durante il periodo dell'allattamento i limiti rimangono i medesimi.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

VITAMINA B12



La vitamina B12 coopera con il folato nel sintetizzare le componenti di DNA e RNA (nella forma di metilcobalamina, rappresenta un cofattore per la reazione di metionina sintetasi, enzima che trasforma l'omocisteina a metionina; l'altro cofattore è il folato nella forma di 5-metiltetraidrofolato) e svolge un ruolo fondamentale nella sintesi di molecole che partecipano alla biosintesi di acidi grassi e alla produzione di energia, oltre che nel mantenere l'integrità del sistema nervoso.

È presente in elevate concentrazioni in prodotti di origine animale come uova, carne, latticini e pesce ed è per questo che le donne con uno stile di vita alimentare vegetariano e vegano sono quelle più a rischio di sviluppare una deficienza di vitamina B12.

Le attività che svolge sono quella neuroprotettiva, antiaterogena, disintossicante e anticancerogena, oltre che essere utilizzata per colmare eventuali carenze.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

Livelli insufficienti di questa vitamina sono correlati ad effetti collaterali sia nella madre che nel feto, tra cui aborti spontanei, preeclampsia, basso peso alla nascita e anomalie dello sviluppo (in particolare difetti del tubo neurale) e mielinizzazione ritardata o demielinizzazione.

(Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and perinatal health. Adv Nutr. 2015)

Sintomo usuale della mancanza di questa vitamina è l'anemia macrocitica, che può essere evidenziato nelle future mamme durante gli esami del sangue di routine, quando non vengono controllati spesso altri marcatori come l'omocisteina e l'acido metilmalonico. Ma questo può essere risolto con l'integrazione di acido folico: ad alcune donne incinte viene consigliato di assumerne grandi quantità, e di conseguenza sarebbe importante tenere monitorati regolarmente i livelli di vitamina B12 durante o prima della gravidanza.

Durante questo delicato periodo, alti livelli di acido folico e bassi livelli di vitamina B12 predispongono le donne al diabete e i bambini ad un basso peso alla nascita, insulino-resistenza e obesità.

(Paul L, Selhub J. Interaction between excess folate and low vitamin B12 status. Mol Aspects Med. 2017)

Una carenza di B12 è stata evidenziata anche nei disturbi gastrointestinali quali la celiachia, la malattia infiammatoria intestinale e la sindrome dell'intestino irritabile dovuta alla crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue. Un ridotto assorbimento è causato anche da una

ridotta proteolisi necessaria per il rilascio di questa vitamina, come è stato osservato con l'ipocloridria e l'utilizzo di inibitori di pompa protonica.

(Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. Clin Med. 2015)

Nell'UE la dose giornaliera consigliata è di 4,5 µg, mentre è di 2,6 µg negli Stati Uniti, in base all'evidenza che durante la gravidanza l'assorbimento è più efficace (European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication, 2017; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1998) e la forma maggiormente utilizzata negli integratori è la cianocobalamina. (PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

Gli effetti avversi sui risultati della gravidanza non sono correlati ad un'elevata assunzione di vitamina B12 a partire da integratori alimentari come fonte: in questo periodo, la dose abituale è di 35 µg, ma nelle donne con malassorbimento vengono somministrati fino a 1000 µg. (B. Brown, C. Wright, Safety and efficacy of supplements in pregnancy, 2020)

Un intervallo di 500-2000 µg al giorno per via orale è altrettanto efficace quanto le vie di somministrazione sublinguale o intramuscolare.

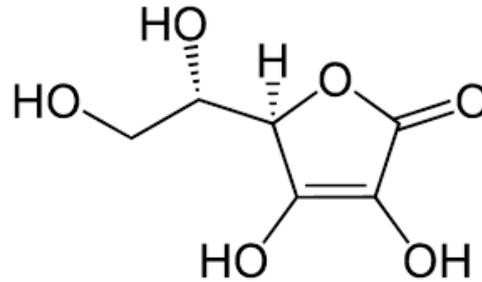
(Katre P, Bhat D, Lubree H, et al., 2010; Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013; Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, et al., 2003)

Il livello massimo tollerabile (espresso in µg/die) per le donne in gravidanza oscillano tra 80 e 100 µg/die; in particolare, assumerne un eccesso nelle prime dodici settimane di gestazione potrebbe recare danni al sistema nervoso del feto.

Durante il periodo dell'allattamento i limiti rimangono i medesimi.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

VITAMINA C



Non vi sono evidenze da parte di studi clinici a favore dell'integrazione di routine con vitamina C per prevenire crescita fetale, preeclampsia, parto pretermine e morte fetale o neonatale, anche se in un piccolo numero di studi osservazionali e interventistici è stato dimostrato che può diminuire il rischio di rottura prematura delle membrane e quello di infezioni del tratto urinario durante la gravidanza (con dosi di 100 mg).

(Rumbold A, Ota E, Nagata C, et al., 2015; Sharma R, Mehta S. et al., 2014; Stuart EL, Evans GS, Lin YS, et al., 2005; Ochoa-Brust GJ, Fernandez AR, Villanueva-Ruiz GJ, et al., 2007)

Durante la maternità la dose giornaliera consigliata nell'UE è di 105 mg, mentre è inferiore negli Stati Uniti: 85 mg/die, che potrebbe essere ottenuto consumando 5 porzioni di frutta e verdura al giorno quali kiwi, agrumi, peperoni verdi, broccoli e cavolfiori leggermente cotti a vapore o crudi.

In ogni caso, il rischio di carenza di vitamina C è comune, soprattutto nelle donne incinte, nelle fumatrici incinte e nelle donne incinte con diabete di tipo 1.

(Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al., 2009; Madruga de Oliveira A, Rondo PH, Barros SB, et al. 2004; Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, et al. 2000; Juhl B, Lauszus FF, Lykkesfeldt J., et al., 2016)

Vari studi hanno dimostrato che l'apporto ottimale sarebbe di almeno 200 mg al giorno, con 400 mg/die necessari per raggiungere livelli plasmatici quasi massimi di vitamina C.

(Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J, et al., 2012)

Vi sono poche prove a supporto di un dosaggio superiore a quello sopra citato durante la gravidanza: poiché questa vitamina viene trasportata attivamente al feto tramite il cordone ombelicale, un'eccessiva assunzione da parte della madre può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche fetali.

(Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, et al., 2005)

Nonostante ciò, gli Stati Uniti mantengono un limite massimo legale di 2 g al giorno durante la gravidanza.

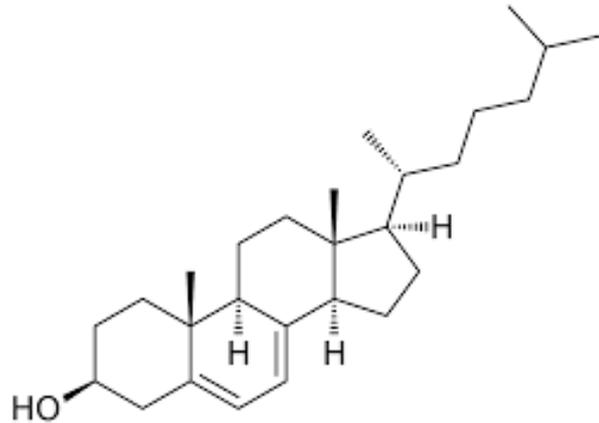
(Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000)

I livelli massimi tollerabili (espressi in mg/die) per le donne in gravidanza oscillano tra 80 e 85 mg/die, a seconda dell'età. In particolare, un eccesso graverebbe sia sulla madre sia sul feto: la prima potrebbe avere problemi di funzionalità ai reni, disturbi gastrointestinali e tachicardia; il secondo potrebbe aumentare i rischi di scorbuto nelle fasi dell'infanzia.

Durante il periodo dell'allattamento i limiti variano da 115 a 120 mg/die in base all'età.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

VITAMINA D



Vitamina D è un termine generico con il quale si allude sia alla vitamina D₂, o ergocalciferolo, sia alla vitamina D₃, o colecalciferolo.

È l'unica tipologia di vitamina ad essere definita "condizionale", perché l'organismo umano è in grado di sintetizzarla solamente in determinate situazioni: tramite una serie di reazioni fotochimiche che coinvolgono le radiazioni UV-B della luce solare, la vitamina D₃ viene prodotta nella pelle dal 7-deidrossicolesterolo.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

Come tale è un pro-ormone, poiché la sua forma attiva è la 1 α , 25-diidrossivitamina D in grado di potenziare l'efficienza dell'assorbimento del calcio, ma anche del fosforo dall'intestino tenue, in misura minore.

Come fonti naturali di questa vitamina ritroviamo pochi alimenti, tra i quali il pesce grasso, le uova di galline nutrite con vitamina D e l'olio di fegato di pesce (ad esempio l'olio di fegato di merluzzo).

Si tratta di una sostanza liposolubile, ed il suo assorbimento si riduce con l'avanzare dell'età. La vitamina D₂ viene ricavata da piante e funghi tramite trasformazione dell'ergosterolo (stirolo dei funghi) tramite irraggiamento con raggi UV; la D₃ viene sintetizzata a partire da fonti animali.

Secondo alcuni studi, per il mantenimento dei livelli di vitamina D, la vitamina D₂ è meno efficace rispetto alla D₃.

Le preparazioni farmaceutiche e gli integratori alimentari a base di queste sostanze contengono nella formulazione il calcitriolo (1 α , 25-diidrossicolecalciferolo), il calcipotriene e il doxercalciferolo.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

La vitamina D svolge un'importante attività nello stimolare il sistema immunitario ed un suo scompenso può portare ad aborto ricorrente: infatti, gli aborti ricorrenti colpiscono l'1-2% delle donne riproduttive e gli studi mostrano un'associazione con la carenza di vitamina D. Perciò è importante considerare clinicamente i livelli di vitamina D in quanto la perdita ricorrente del feto è spesso inspiegabile.

(Goncalves DR, Braga A, Braga J, et al., 2018)

La carenza di vitamina D, definita dall'OMS come <50 nmol/L, si riscontra nelle donne in gravidanza a livello globale, con cifre che vanno dal 35%–77% nel Nord Europa al 33% negli Stati Uniti e al 70%–90% nelle contee del Medio Oriente. La carenza è stata associata a una serie di esiti negativi della gravidanza, tra cui preeclampsia, diabete mellito gestazionale (GDM), parto cesareo d'urgenza, basso peso alla nascita e SGA.

(Palacios C, Gonzalez L, et al., 2014; van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, et al., 2018)

È stato dimostrato che l'integrazione con 4000 UI in gravidanza riduce il rischio di asma nella prole, in particolare nelle madri più carenti. Ma nonostante le associazioni, altri studi hanno evidenziato che l'intervento con l'integrazione di vitamina D non ha ridotto l'incidenza di preeclampsia, GDM, SGA, basso peso alla nascita, parto pretermine e taglio cesareo sebbene abbia avuto un effetto positivo sul peso alla nascita. Gli studi inclusi erano eterogenei in termini di dosaggio, durata ed età gestazionale all'inizio, ma è importante sottolineare che non sono stati presi in considerazione lo stato basale di vitamina D, la stagionalità, la dieta, l'etnia e le caratteristiche della pelle.

(Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al., 2015)

In più, esiste anche un'associazione tra carenza di vitamina D e depressione postpartum, con un rischio 2,67 volte maggiore con livelli di vitamina D <50 nmol/L.

(Wang J, Liu N, Sun W, et al., 2018)

L'assunzione consigliata durante la gravidanza è di 600 UI sia nell'UE che negli Stati Uniti, con un limite massimo tollerabile di 4000 UI: questo è stato dimostrato sicuro tramite molteplici metodi di valutazione della sicurezza, oltre ad essersi verificato più efficace nel ripristinare la sufficienza nelle donne con carenze evidenti di vitamina D.

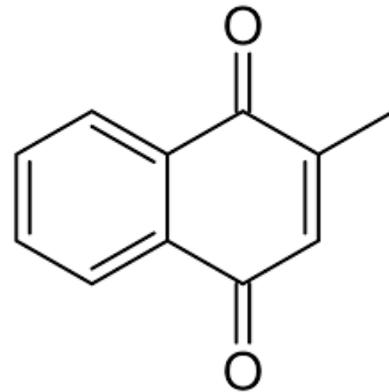
(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010; Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al., 2013)

L'apporto adeguato di vitamina D raccomandato dal Food and Nutritional Board of the Institute of Medicine of the U.S. National Academy of Sciences (espresso in µg/die) per le donne in gravidanza è di 5 µg/die; nel caso in cui se ne assumesse più del necessario, non si correrebbero rischi in quanto l'eventuale eccesso verrebbe eliminato con le urine.

Durante il periodo dell'allattamento i limiti rimangono i medesimi.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

VITAMINA K



La forma principale della vitamina K è la K1, liposolubile e conosciuta anche come fillochinone, contenuta nelle verdure a foglia verde, nel cibo a base di pesce o fegato, nei semi di canapa e negli oli vegetali, quali l'olio d'oliva, di semi di soia, di canola e di semi di cotone.

Altra forma è la vitamina K2, anch'essa liposolubile, presente nel burro, nel tuorlo d'uovo, nel fegato bovino, nei prodotti di fermentazione dei semi di soia e nel burro; inoltre, viene anche prodotta da alcuni batteri, compresi quelli che compongono la microflora dell'intestino. Una delle principali attività legate alla vitamina K è quella emostatica che, tramite la γ -carbossilazione, converte i precursori epatici inattivi dei fattori di coagulazione II, VII, IX, X in fattori di coagulazione attivi che sono secreti nel sangue dagli epatociti ed il cofattore essenziale di questa reazione è, appunto, la vitamina K.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

Nessuno studio, però, ha valutato il sanguinamento materno come conseguenza dell'integrazione di vitamina K, nonostante sia necessaria per l'attività biologica di numerosi fattori della coagulazione. (Shahrook S, Ota E, Hanada N, et al., 2018)

Poiché i neonati hanno una relativa carenza di vitamina K alla nascita a causa della limitata sintesi della vitamina nell'intestino, alcuni studi hanno evidenziato che l'integrazione materna durante la gravidanza non annulla la necessità di somministrazione intramuscolare di vitamina K per prevenire la malattia emolitica del neonato.

(Phillippi JC, Holley SL, Morad A, et al., 2016)

Altra principale attività di questa vitamina è quella antiosteoporotica, poiché sono state scoperte nell'osso due proteine dipendenti da vitamina K, l'osteocalcina o proteina dell'osso Gla (BPG, che fungerebbe da regolatore nella mineralizzazione dell'osso) e la proteina Gla della matrice (MPG).

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

La vitamina K2 è stata reputata efficace in alcuni casi di osteoporosi associati a gravidanza con un dosaggio terapeutico sicuro pari a 45 mg/die.

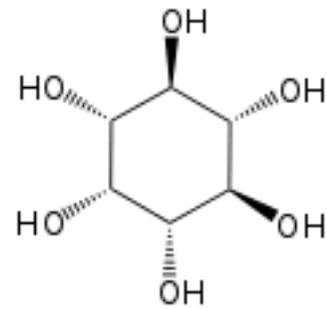
(Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, et al., 2012)

L'assunzione raccomandata è fissata a 70 mg/die nell'UE e 90 mg/die negli Stati Uniti, ma poiché non sono stati condotti studi sul rischio riproduttivo o teratogeno, non è nota alcuna tossicità per la vitamina K2 e non è stato fissato alcun livello massimo tollerabile per la K1 o la K2 in gravidanza.

(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001; European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

Gli apporti dietetici di riferimento (espressi in $\mu\text{g}/\text{die}$) per le donne in gravidanza oscillano tra 75 e 90 $\mu\text{g}/\text{die}$. Non esiste tossicità dei tipi K1 e K2, ma la K3, se assunta in eccesso, può provocare danni cellulari portando alla formazione di radicali liberi e danni epatici. Durante il periodo dell'allattamento i dosaggi rimangono i medesimi.
(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

MIOINOSITOLO



Il mio-inositolo è una piccola molecola zuccherina che fa parte della famiglia delle vitamine del gruppo B. Parecchi studi si sono soffermati sul ruolo del mio-inositolo come agente sensibilizzante all'insulina nella sindrome dell'ovaio policistico e nel migliorare la qualità degli ovociti e gli esiti della riproduzione assistita.

(Zeng L, Yang K., et al., 2018; Zheng X, Lin D, Zhang Y, et al., 2017)

Importanti attività svolte dal mio-inositolo riguardano la gametogenesi nei mammiferi, lo sviluppo embrionale e la chiusura del tubo neurale (come fosfatidilinositolo). Infatti, 5 mg di acido folico periconcezionale insieme a 1 g di mio-inositolo, si sono dimostrati più efficaci rispetto al solo acido folico nel ridurre il rischio di difetti del tubo neurale in gravidanza nelle madri che avevano già vissuto un evento di questo tipo.

(Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev.* 2002; Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017)

Un altro ruolo fondamentale del mio-inositolo è nella prevenzione del GDM. Gli effetti collaterali comprendono preeclampsia, parto pretermine, macrosomia, lesioni alla nascita e aumento della morte fetale e neonatale. Dopo la nascita del bambino, c'è il rischio che la madre sviluppi diabete di tipo 2, sebbene la prevalenza sia estremamente difficile da misurare date le variazioni nelle tecniche diagnostiche e le ampie variazioni nella durata del follow-up da mesi a molti anni.

(Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diabetes Rep.* 2016)

Sono stati pubblicati dal medesimo gruppo due studi in cui è stata presa in considerazione l'assunzione di 2-4 g/die di mio-inositolo durante la gravidanza: il primo ha evidenziato una riduzione del rischio di sviluppare GDM di oltre la metà, anche se il rischio di parzialità non era ben chiaro; il secondo ha esaminato il trattamento in caso di GDM già diagnosticato, mostrando prove poco rilevanti di un effetto sul miglioramento del metabolismo del glucosio e sul ridotto aumento di peso della madre.

(Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, et al., 2015; Brown J, Crawford TJ, Alsweiler J, et al., 2016)

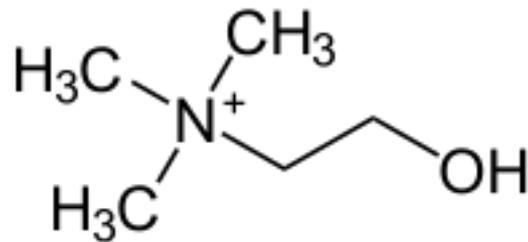
Il mio-inositolo alimentare è ampiamente disponibile negli alimenti vegetali e il suo apporto giornaliero varia da circa 115-1500 mg/giorno a seconda della quantità di alimenti a base vegetale consumati.

(Dinicola S, Minini M, Unfer V, et al., 2017)

A livello di integratore alimentare, viene reputato sicuro con un dosaggio clinico di 4 g/die. Gli unici effetti avversi identificati erano a 12 g/die, che includevano nausea, diarrea e

flatulenza. Non sono stati segnalati esiti avversi materni o neonatali dall'integrazione prenatale.
(Noventa M, Vitagliano A, Quaranta M, et al., 2017)

COLINA



La colina è un nutriente fondamentale nella sintesi dei fosfolipidi e dei neurotrasmettitori della membrana cellulare, così come ha un ruolo sostanziale nello sviluppo embrionale, in particolare in quello del cervello. (Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Semin Cell Dev Biol.* 2011)

Prende parte nel metabolismo del carbonio 1 ed è necessaria per la conversione dell'omocisteina in metionina, insieme all'acido folico. Un aumento del rischio di difetti del tubo neurale, indipendentemente dall'assunzione di folati, si è rivelato correlato ad un basso apporto dietetico e a bassi livelli sierici di colina.

(Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, et al., 2004; Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, et al., 2009)

La sua assunzione come donatore di metile, durante il terzo trimestre di gravidanza, ha un ruolo nel modificare epigeneticamente l'espressione dei geni che regolano il cortisolo, poiché possono modificare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene del bambino e influire sulla reattività allo stress.

(Jiang X, Yan J, West AA, et al., 2012)

In più, nel secondo trimestre, attraverso alcuni studi è stato evidenziato che l'integrazione con colina è correlata al miglioramento del gating sensoriale, proposto per essere associato a successivi deficit di attenzione e disturbi psicologici.

(Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, et al., 2013)

Mentre l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare sottolinea che sono necessari ulteriori studi per determinare se siano necessari fabbisogni più elevati nella seconda metà della gravidanza, fissando un dosaggio giornaliero pari a 480 mg/die, negli Stati Uniti questo valore è pari a 450 mg/die.

(European Food Safety Authority (EFSA). *Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report.* EFSA Supporting Publication; 2017)

Inoltre, è necessario evidenziare che nelle vie della colina e dei folati sono presenti varianti genetiche comuni che possono portare ad un aumento del fabbisogno.

(Ganz AB, Klatt KC, Caudill MA. Common genetic variants alter metabolism and influence dietary choline requirements. *Nutrients.* 2017)

La colina viene assunta prevalentemente con la dieta ed è presente in numerose varietà di alimenti quali carne, pesce, latticini, uova, fagioli, verdure crocifere, noci e semi. Se viene assunta a livelli inferiori rispetto a quello massimo raccomandato di 3500 mg/giorno negli adulti (stabilito nell'UE e negli Stati Uniti), non sono emersi effetti collaterali.

(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington DC: National Academy Press; 1998)

Oltre a ciò, uno studio ha dimostrato che una dose di 930 mg/die nel terzo trimestre migliora i biomarcatori materni e fetali del metabolismo della colina senza effetti avversi.

(Yan J, Jiang X, West AA, et al., 2012)

L'apporto adeguato di colina (espresso in mg/die) per le donne in gravidanza è pari a 450 mg/die.

Durante il periodo dell'allattamento il dosaggio può aumentare fino a 550 mg/die.
(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

CALCIO

Ca

È noto a tutti quanto il calcio sia importante nella mineralizzazione ossea, e questo è un aspetto fondamentale in gravidanza, sia per la mineralizzazione ossea fetale che per prevenire una riduzione della densità ossea materna prima e dopo il parto.

(B. Brown, C. Wright, Safety and efficacy of supplements in pregnancy, 2020)

Grazie ad alcuni studi, è emerso che un supplemento di 1200 mg di carbonato di calcio al giorno riduce in maniera considerevole il riassorbimento osseo nelle donne in gravidanza nel primo mese post-partum, mentre un apporto di 2000 mg/die incrementa il contenuto di minerali ossei nel neonato.

(Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, et al., 2014; Koo WW, Walters JC, Esterlitz J, et al., 1999)

In più, è stato dimostrato che una sua integrazione in gravidanza riduce il rischio di carie dentale nei bambini di età pari o superiore a 12 anni.

(Bergel E, Gibbons L, Rasines MG, et al., 2010)

Il calcio, grazie agli ormoni calcio-dipendenti e alla via renina-angiotensina, è anche un fattore critico nella regolazione della pressione sanguigna, fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi cellulare del calcio.

(Resnick LM. The role of dietary calcium in hypertension: a hierarchical overview. Am J Hypertens. 1999)

L'integrazione di 1–2 g/die nelle popolazioni ad alto rischio è fortemente raccomandata dall'OMS per prevenire la preeclampsia. Per quanto riguarda altri esiti della gravidanza, un altro studio ha evidenziato che la supplementazione di calcio non sembra prevenire la nascita pretermine, ma può avere qualche effetto nell'evitare di partorire un bambino sottopeso.

(WHO. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization, 2013; Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al., 2015)

Sia nell'UE che negli Stati Uniti è consigliata in gravidanza l'assunzione di 1000 mg/die: la fonte principale è rappresentata dai latticini, ma a causa di intolleranze alimentari o di scelte dietetiche quali il veganismo, alcuni individui ne evitano l'assunzione. Altre fonti ricche di calcio comprendono noci, tofu, pesce in scatola con lisce e anche verdure di colore verde scuro, nonostante in queste ultime l'assorbimento sia ostacolato dall'ossalato.

(Balk EM, Adam GP, Langberg VN, et al., 2017; Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. Crit Rev Clin Lab Sci. 2010)

Alle donne in gravidanza che presentano un'assunzione di calcio non ottimale o che non consumano latticini nella loro dieta, dovrebbe essere consigliato di aumentarne l'apporto con la dieta, oppure compensare questa carenza attraverso l'integrazione. Grazie ad alcuni studi, inoltre, è emerso che l'integrazione fino a 2500 mg/die non porta ad effetti collaterali in gravidanza, escludendo l'assunzione con la dieta.

(Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. Nutr Rev. 2012)

Il rapporto tra l'aumento del rischio cardiovascolare e l'integrazione di calcio è controverso e non ben supportato: infatti, la maggior parte degli studi esamina il rischio tra 500 mg/die e 1 g/die di calcio, ma non si assume alcun rischio con l'integrazione in adulti generalmente sani al di sotto del limite superiore tollerabile di 2500 mg/die, come stabilito nell'UE e negli Stati Uniti.

(Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al., 2015; Chung M, Tang AM, Fu Z, et al.,

2016)

Gli apporti adeguati di calcio raccomandati dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (espressi in mg/die) sono pari a 1200 mg/die durante la gravidanza, ma anche nel periodo dell'allattamento. Un eccesso può causare nausea, vomito, diarrea e riduzione della salivazione nella gestante/nutrice.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

IODIO

I

Lo iodio è un nutriente essenziale per la crescita e lo sviluppo del feto: infatti è importante nella sintesi dell'ormone tiroideo, ed il rilascio di tiroxina attraverso la placenta è fondamentale fino a circa 17-19 settimane di gestazione, ossia fino a quando la sintesi fetale non è sufficiente.

(Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009)

Alcuni studi hanno evidenziato che il rischio di aborto spontaneo e morte neonatale possono essere accentuati da un ipotiroidismo subclinico.

(Zhang Y, Wang H, Pan X, et al., 2017; Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al., 2016)

La ridotta funzione tiroidea materna e la carenza di iodio da parte della madre sono state associate ad una compromissione dello sviluppo neurologico, dello sviluppo cognitivo, dei problemi comportamentali, delle capacità di apprendimento e del quoziente di intelligenza nei bambini.

(Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, et al., 2017; Bath SC, Steer CD, Golding J, et al., 2013; Markhus MW, Dahl L, Moe V, et al., 2018; Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, et al., 2017)

Questi importanti risultati hanno fatto discutere molto sulla propagazione di generali linee guida che consiglino una supplementazione di iodio durante la gravidanza. Alcuni Paesi, quali Australia e Nuova Zelanda, raccomandano l'assunzione di 150 µg/giorno per tutte le future mamme.

(National Health and Medical Research Council (NHMRC). Iodine Supplementation for Pregnant and Breastfeeding Women. NHMRC Public Statement. Canberra: Commonwealth of Australia; 2010)

Tuttavia, nelle popolazioni che già assumono una quantità sufficiente di iodio, possono evidenziarsi dei rischi legati ad una sua eccessiva integrazione, quali alterazioni nella funzione tiroidea, inducendo in alcuni ipotiroidismo o ipertiroidismo, soprattutto in quelli con anticorpi antitiroidei.

(Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J.* 2016)

Un'eccessiva assunzione, inoltre, è stata collegata anche ad un danneggiamento nello sviluppo neuronale infantile, in cui l'integrazione a 150 µg/die è stata analizzata in una numerosa popolazione in Spagna.

(Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, et al., 2013)

In gravidanza, il dosaggio giornaliero consigliato è pari a 200 µg nell'UE e di 220 µg negli Stati Uniti, e la clearance nelle urine dovrebbe aumentare da un valore ottimale di 150 µg/L ad un valore compreso tra i 150 e i 259 µ/L.

(World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. Geneva: WHO; 2006)

Nelle future mamme con lieve carenza di iodio, una dose di 200 µg/die di iodio supplementare ha dimostrato aumentare l'assunzione di iodio nell'intervallo sufficiente di 150-249 µg/L, dove altri studi hanno evidenziato, invece, che una dose iniziale di 150 µg/die non è sufficiente per raggiungere questo livello.

(Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, et al., 2017; Vandevijvere S, Amsalkhir S,

Mourri AB, et al., 2013; Lindorfer H, Krebs M, Kautzky-Willer A, et al., 2015; Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijck-Brouwer DAJ, et al., 2018)

La cosa più giusta da fare sarebbe quella di misurare la funzione tiroidea, inclusa la presenza di anticorpi insieme ai livelli di iodio nelle urine, in modo da poter ottenere un dato sicuro per l'integrazione; ma tutto ciò è molto difficile da realizzare in gravidanza.

(Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. Eur Thyroid J. 2016; Wright C, Leeson H. Assessing iodine status in frontline healthcare. J Nutri Med Diet Care. 2018)

L'OMS raccomanda l'integrazione con 250 µg/die nelle donne incinte nei Paesi che non possono avere accesso al sale iodato.

(WHO, UNICEF. Reaching Optimal Iodine Nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children: A Joint Statement by WHO and UNICEF. Geneva: World Health Organization; 2007)

Secondo quanto dimostrato da uno studio, per ottimizzare lo stato durante la gravidanza, sarebbe utile iniziare l'integrazione nelle donne carenti prima del concepimento.

(Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al., 2014)

Infine, per quanto riguarda i cibi ricchi di iodio, quest'ultimo è principalmente contenuto nei latticini non biologici, nelle uova, nei pesci d'acqua dolce e nel sale iodato nei paesi in cui è fortificato.

(European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication; 2017)

Per chi decide di evitare i latticini a causa di un'intolleranza o per scelta, e nei vegani che evitano anche uova e pesce, una sua integrazione sarebbe fondamentale.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

Gli apporti dietetici di riferimento (espressi in µg/die) per le donne in gravidanza si aggirano intorno ai 220 µg/die; in particolare, assumerne in eccesso può portare ad un blocco temporaneo delle normali funzioni della tiroide, oltre che a livelli di iodio nel sangue del nascituro dieci volte superiori al normale.

Durante il periodo dell'allattamento il dosaggio di riferimento è pari a 290 µg/die.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

FERRO

Fe

Secondo l'OMS la prevalenza di anemia a livello mondiale è intorno al 41,8% in gravidanza, con circa la metà di questi casi attribuiti alla carenza di ferro.

(Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al., 2016)

Nei primi due trimestri di gestazione, l'anemia dovuta ad una carenza di ferro è un fattore di rischio che può determinare un parto pretermine ed un basso peso alla nascita, oltre che prevedere una carenza di ferro nei neonati.

(Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. Lancet. 2007; Figueiredo A, Gomes-Filho IS, Silva RB, et al., 2018; Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, et al., 2016)

Dai dati ricavati da uno studio, è stato dimostrato che l'integrazione di ferro può ripristinare i livelli fisiologici e risolvere l'anemia, ma le prove non sono chiare per altri esiti materni o neonatali.

(Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, et al., 2015)

L'assunzione consigliata è di 16 mg/giorno nell'UE, mentre è superiore, pari a 27 mg/giorno, negli Stati Uniti.

(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001; European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication; 2017)

Sarebbe consigliato alle future mamme di aumentare l'apporto alimentare di ferro e ottimizzarne l'assorbimento. Il ferro eme è contenuto ad esempio nella carne rossa e presenta una maggiore biodisponibilità, mentre il ferro non eme, presente nelle fonti vegetali come legumi, noci e verdure di colore verde scuro, è scarsamente assorbito. Un aumento dell'assorbimento può essere determinato dalla vitamina C, intesa come acido ascorbico, mentre può essere inibito dall'acido fitico contenuto nel grano, nei cereali e nei legumi.

(Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. Am J Clin Nutr. 2001)

Una donna in dolce attesa viene considerata anemica quando il livello di emoglobina è inferiore a 110 g/L nel primo o terzo trimestre oppure inferiore a 105 g/L nel secondo trimestre.

(WHO. Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2012)

Quando il ferro viene integrato per via orale si dovrebbe avere un aumento dell'emoglobina entro due settimane, in modo da poter confermare l'effettiva carenza di ferro.

(Pavord S, Myers B, Robinson S, et al., 2012)

Considerate le insufficienti prove in merito al rischio di gravi effetti collaterali, nell'UE non è stato indicato un limite massimo tollerabile di ferro, ad esclusione degli individui con emocromatosi ereditaria, che dovrebbero evitare l'integrazione.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

Negli Stati Uniti l'assunzione massima tollerabile è di 45 mg/die, poiché alcuni studi hanno dimostrato che gli effetti collaterali, quali disturbi gastrointestinali, nausea e costipazione sono solitamente riscontrati con livelli di 40-50 mg al giorno. Poiché questi disturbi sono frequenti in gravidanza, la supplementazione di ferro può accentuare il disagio.

(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001)

Infine, è stato sottolineato che l'integrazione di ferro intermittente (con dosi superiori a 80 mg a settimana) rispetto a quella giornaliera (con dosi maggiori di 40 mg/die) ha una ridotta

probabilità di provocare effetti avversi.

(Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, et al., 2015)

Anche il chelato di ferro glicinato a 15-25 mg/die risulta maggiormente tollerabile e significativamente più efficace per il trattamento della carenza di ferro nelle donne in gravidanza rispetto al solfato ferroso con un dosaggio di 40-50 mg/die.

(Szarfarc SC, de Cassana LM, Fujimori E, et al., 2001; Abbas AM, Abdelbadee SA, Alanwar A, et al., 2018; Milman N, Jonsson L, Dyre P, et al., 2014)

Il livello massimo tollerabile (espresso in mg/die) per le donne in gravidanza e durante il periodo dell'allattamento è pari a 45 mg/die. Un eccesso di ferro aumenta il rischio di diabete gestazionale.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

MAGNESIO

Mg

Il magnesio può inibire le contrazioni uterine pretermine attraverso l'antagonismo del calcio e la carenza è stata associata ad un aumentato rischio di parto pretermine o parto pretermine.

(Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydazhieva GT, et al., 2016)

Infatti, grazie a questo meccanismo, una sua integrazione può anche essere utile per i crampi alle gambe.

(Dahle LO, Berg G, Hammar M, et al., 1995)

Il magnesio inibisce anche l'angiotensina II e ha un effetto vasodilatatore. Per il trattamento della preeclampsia viene consigliato, per via endovenosa, il solfato di magnesio; inoltre, nelle donne che presentano problemi ipertensivi della gravidanza sono stati evidenziati livelli inferiori di magnesio.

(Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med.* 2014)

È stato dimostrato da uno studio controllato randomizzato che, se l'integrazione di 300 mg di citrato di magnesio al giorno viene cominciata alla 25^o settimana di gestazione, si ha una riduzione dell'incidenza di ipertensione a 37 settimane.

(Bullarbo M, Odman N, Nestler A, et al., 2013)

In un altro studio, è stato sottolineato come l'integrazione di 300 mg/die nelle donne in gravidanza che presentano carenza di magnesio abbia ridotto significativamente diversi esiti materni e fetali, tra cui preeclampsia, ritardo della crescita intrauterina, parto pretermine, basso peso alla nascita e punteggio di Apgar inferiore a 7.

(Zarean E, Tarjan A. Effect of magnesium supplement on pregnancy outcomes: a randomized control trial. *Adv Biomed Res.* 2017)

La supplementazione di magnesio nelle future mamme che ne sono carenti, con 250 mg/die per 6 settimane, ha migliorato significativamente il controllo del glucosio e la secrezione di insulina, questo perché è responsabile di varie fasi nelle vie di segnalazione dell'insulina.

(Nair AV, Hocher B, Verkaart S, et al., 2012; Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, et al., 2015)

È stato altresì dimostrato come una sua supplementazione in combinazione con la vitamina E possa portare ad esiti positivi sul controllo del glucosio, sulla secrezione di insulina e sull'indice di valutazione del modello omeostatico, oltre ad un miglioramento dei lipidi sierici, nonostante la carenza di magnesio non fosse stata ben definita in questo gruppo di studio.

(Maktabi M, Jamilian M, Amirani E, et al., 2018)

Mancano, però, delle evidenze significative per quanto riguarda esiti materni ed infantili: questo è stato messo in evidenza da una revisione Cochrane, successivamente criticata per aver escluso studi che avevano dato esiti positivi nel ridurre la frequenza degli aborti spontanei, parti prematuri e complicanze della gravidanza.

(Makrides M, Crosby DD, Bain E, et al., 2015)

È complicato misurare con sicurezza la carenza di magnesio, ma le analisi dietetiche portano alla luce che oltre la metà delle donne con un'età compresa tra i 19 e i 50 anni, negli Stati Uniti e nel Regno Unito, non soddisfa i requisiti medi.

(Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, et al., 2009; National Diet and Nutrition Survey (NDNS) 2000/2001. *The National Diet & Nutrition Survey: adults aged 19 to 64 years Volume 3.* 2003)

Fonti alimentari che contengono questo minerale sono noci, semi, legumi e cereali integrali. Come integratore alimentare, è considerato molto sicuro, con un limite tollerabile nella

supplementazione senza effetti collaterali fissato a 250 mg/die nell'UE e un valore più elevato, pari a 350 mg/die negli Stati Uniti.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, 2016; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (IOM), 1997)

Infatti, il dosaggio giornaliero consigliato durante la gravidanza è di 300 mg/die nell'UE e di 350 mg/die negli Stati Uniti.

(Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al., 2009; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997)

Gli effetti collaterali dovuti a dosaggi superiori di 350 mg/die includono diarrea lieve, che è reversibile. L'ipermagnesiemia tossica, che può presentarsi come ipotensione o debolezza muscolare, emerge solo in caso di assunzioni per via orale superiore a 2500 mg/die, nonostante sia consigliato essere prudenti quando le quantità assorbite non sono chiare, come nel caso di clisteri di magnesio o alte dosi di lassativi o antiacidi a base di magnesio.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

Il limite superiore per il magnesio stabilito dalla Food and Nutrition Board (espresso in mg/die) per le donne in gravidanza ma anche durante il periodo dell'allattamento è pari a 350 mg/die.

Assumerne in dosi eccessive può causare diarrea, nausea, vertigini, mal di testa e stanchezza, anche se un sovradosaggio non è possibile poiché il nostro corpo tende ad espellere l'eccesso di magnesio attraverso i reni.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

ZINCO

Zn

Lo zinco è un componente di centinaia di complessi enzimatici, oltre ad essere fondamentale per la vita, la crescita e lo sviluppo.

(McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr.* 2000)

Gli enzimi zinco-dipendenti e i fattori di trascrizione del dito di zinco svolgono un ruolo fondamentale nella replicazione dell'acido desossiribonucleico, nella proliferazione cellulare e nella trascrizione genica. La crescita e lo sviluppo del bambino possono essere messi a repentaglio da un deficit dei livelli di zinco, determinando così un aumento del rischio di ritardo o SGA e influenzando il fenotipo, tanto che molte caratteristiche della sindrome feto-alcolica possono essere correlate ad un alterato metabolismo dello zinco provocato dall'alcol. (Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, et al., 2015)

La carenza di tale elemento nei neonati può determinare un aumento del rischio di infezione e causare dermatiti, oltre ad uno sviluppo precoce del cervello neonatale.

(Levenson CW, Morris D. Zinc and neurogenesis: making new neurons from development to adulthood. *Adv Nutr.* 2011)

I dati emersi da vari studi di intervento con supplementazione di zinco sono risultati contrastanti: i risultati più marcati si sono rivelati con la crescita, compresa quella del tessuto magro e delle ossa, e la sopravvivenza nelle popolazioni carenti di zinco o nelle popolazioni a basso reddito.

(Ota E, Mori R, Middleton P, et al., 2015; Nossier SA, Naeim NE, El-Sayed NA, et al., 2015; Iannotti LL, Zavaleta N, Leon Z, et al., 2008; Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, et al., 2004)

Altri studi, invece, hanno evidenziato un miglioramento del metabolismo del glucosio e una riduzione della C-reattiva grazie all'integrazione di 30 mg di zinco elementare nelle donne con GDM (diabete mellito gestazionale).

(Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al., 2015; Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al., 2016)

Lo zinco, inoltre, potrebbe essere utile nel trattamento dell'acne in gravidanza, da utilizzarsi come valida alternativa agli antibiotici orali, ai retinoidi e ai corticosteroidi.

(Chien AL, Qi J, Rainer B, et al., 2016)

Considerando che l'assorbimento dello zinco è influenzato dal contenuto di fitati della dieta, il dosaggio consigliato nell'UE è stato fissato a 9,1 mg in una dieta a bassissimo contenuto di fitati (alto contenuto di carne, basso contenuto di cereali e di legumi) e a 14,3 mg in una dieta ricca di fitati come quella vegetariana, vegana o a basso contenuto di carne.

(European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication; 2017)

Negli Stati Uniti, l'assunzione raccomandata è fissata a 11 mg/die, anche se i requisiti possono essere superiori del 50% nei vegani.

(Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001)

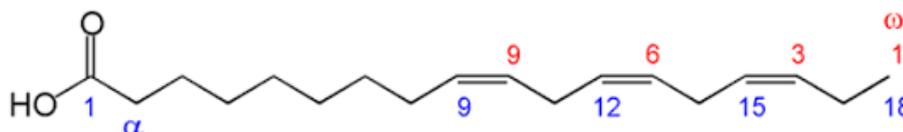
Vi sono però popolazioni a basso reddito che consumano diete povere di carne: il limite superiore tollerabile è di 25 mg/die nell'UE e 40 mg/die negli Stati Uniti, nonostante non siano stati riportati effetti collaterali nella riproduzione fino a 90 mg al giorno.

(European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016)

I livelli massimi tollerabili (espressi in mg/die) per le donne in gravidanza oscillano tra i 34 e i

40 mg/die. Un eccesso di zinco può avere degli effetti collaterali come disturbi intestinali, febbre, sonnolenza, ma anche anemia e compromissione della risposta immunitaria. Durante il periodo dell'allattamento i limiti rimangono gli stessi.
(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

OMEGA 3



Gli acidi grassi omega-3 svolgono un importante ruolo strutturale nelle membrane cellulari; infatti, un gran numero di studi ha riportato che una loro assunzione determina esiti materni e fetali positivi. L'acido docosaesaenoico (DHA), in particolare, è un componente fondamentale delle membrane cellulari nel cervello e nella retina ed è essenziale per lo sviluppo fetale, spiccatamente aumentato nel terzo trimestre.

(Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr.* 2012)

Ulteriori studi hanno dimostrato che una sua supplementazione aumenta il peso alla nascita e la durata della gestazione e riduce il rischio di parto prematuro o pretermine.

(Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, et al., 2012; Kar S, Wong M, Rogozinska E, et al., 2016)

Ad un deficit materno dei livelli di omega-3 viene associato un rischio più elevato di depressione postpartum, anche se una revisione Cochrane nel 2013 ha evidenziato che l'integrazione con omega-3 o DHA e la riduzione del rischio di depressione postpartum non erano correlati.

(Miller BJ, Murray L, Beckmann MM, et al., 2013)

Più recentemente, una meta-analisi ha riscontrato che i diversi risultati possono dipendere dallo stato basale o dalla predisposizione preesistente alla depressione materna.

(Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord.* 2018)

Vari studi hanno portato alla luce altri effetti positivi dovuti all'integrazione materna con omega 3: un rafforzamento del sistema immunitario ed una riduzione dell'incidenza di asma, respiro sibilante persistente e infezioni del tratto respiratorio inferiore.

(Best KP, Gold M, Kennedy D, et al., 2016; Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al., 2016)

Le future mamme dovrebbero consumare una dieta ricca di pesce, poiché le migliori fonti di acidi grassi omega-3, compreso il DHA, sono i pesci grassi come il salmone, lo sgombrò, l'aringa, le acciughe e le sardine. Ma, allo stesso tempo, a causa dei livelli di contaminanti nei pesci grassi, come le diossine e i composti diossina-simili, si potrebbero riscontrare effetti collaterali nello sviluppo del feto, ed è bene procedere con cautela.

(Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC, et al., 2005)

Per ottenere i benefici degli omega-3 in gravidanza, potrebbe essere utilizzato un supplemento di almeno 200 mg di DHA al giorno, ma selezionando un integratore che sia stato testato per contaminanti e diossine.

(Hajeb P, Jinap S, Shakibazadeh S, et al., 2014; Fernandes AR, Rose M, White S, et al., 2006)

Per quanto riguarda l'assunzione giornaliera raccomandata di DHA nell'UE è stato stabilito un valore di 250 mg, così come negli Stati Uniti, con l'aggiunta di 200 mg in gravidanza; ciò sarebbe pari ad una porzione di salmone selvaggio del Pacifico, o altro pesce grasso, più 200 mg di DHA al giorno.

(Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al., 2009)

Negli studi che dimostrano la massima efficacia a livello di esiti alla nascita sono state

utilizzate dosi nell'intervallo di 1-2 g di omega-3 al giorno, e questo può essere richiesto in soggetti con basso consumo cronico di pesce.

(Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011)

In più, con un dosaggio fino a 2,7 g/die non si sono riscontrati effetti collaterali materni o fetali, che possono essere lievi disturbi gastrointestinali quali alito sgradevole o cattivo gusto e lieve reflusso.

(Freeman MP, Sinha P. Tolerability of omega-3 fatty acid supplements in perinatal women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007)

La dose usualmente assunta durante la gravidanza e l'allattamento oscilla tra i 100 e i 200 mg/die. Un eccesso di omega-3 può determinare diversi sintomi gastrointestinali: eruttazione, cattiva digestione, diarrea.

(PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler – D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017)

Riepilogo delle assunzioni di nutrienti raccomandate in gravidanza

Nutriente	Risorse alimentari	Gruppi a rischio	Limite di sicurezza (limite superiore tollerabile) al giorno	Livello di assunzione raccomandato da cibo o integratori al giorno
Vitamina A	Retinolo in carne, latticini e olio di pesce Beta-carotene in carota arancione, patata dolce, zucca e peperoni	Scarso apporto dietetico di prodotti vegetali freschi e basso consumo di carne	UE e USA: 3000 µg RE	UE: 540 µg RE USA: 770 µg RE
Vitamina B6	Pesce, carne, pollame, uova, legumi e noci	Scarso apporto dietetico	UE: 25 mg, sebbene non sia stato dimostrato alcun danno con un massimo di 50 mg USA: 100 mg	UE: 1.8 mg USA: 1.9 mg
Acido folico	Legumi, verdure a foglia verde, broccoli, asparagi e avocado	Consigliato a tutti; storia o storia familiare di NTD	UE e USA: 1 mg, anche se basato sul mascheramento di anomalie ematologiche o carenza di vitamina B12	UE: 600 µg USA: 400 µg
Vitamina B12	Prodotti di origine animale come carne, uova, latticini e pesce	Vegani e vegetariani	Nessuno impostato; assunzioni abituali 35 µg, ma 1000 µg in caso di malassorbimento sono comunemente somministrati	EU: 4.5 µg USA: 2.6 µg
Vitamina C	Kiwi, agrumi, peperoni e broccoli e cavolfiori leggermente cotti al vapore o crudi	Aumento dell'apporto dietetico consigliato a tutti	USA: 2 g/die, ma l'assunzione eccessiva tramite integratori può portare a concentrazioni plasmatiche fetali elevate	UE: 105 mg USA: 85 mg Realizzabile solo dal cibo

Vitamina D	Esposizione solare	Gravidanze invernali; residenza nella latitudine nord; etnia dalla pelle scura	UE e USA: 4000 UI	UE: e USA: 600 UI, anche se questo è altamente conservativo e 1500 UI potrebbero essere migliori per raggiungere livelli ottimali
Vitamina E	Mandorle, semi di girasole, avocado, spinaci e uova	Scarso apporto dietetico	UE: 300 mg USA: 1000 mg	EU: 11 mg USA: 15 mg
Vitamina K	Vitamina K1 nelle verdure a foglia verde scuro, nei broccoli e nei cavoletti di Bruxelles; vitamina K2 nei latticini e negli alimenti fermentati	Scarso apporto dietetico	Nessuno impostato; nessuno studio effettuato	EU: 70 µg USA: 90 µg
Mio-inositolo	Alimenti vegetali	A rischio di NTD (malattie tropicali neglette) o GDM (diabete gestazionale)	Nessuno impostato; sicuro alla solita dose clinica 4 g	2-4 g nelle donne a rischio
Colina	Carne, pesce, latticini, fagioli, verdure crocifere, noci e semi	Possibilmente con varianti genetiche nella via della colina o dei folati	UE e USA: 3500 mg	UE: 480 mg, anche se potrebbe essere maggiore nel secondo e terzo trimestre
Calcio	Latticini, noci, tofu e pesce in scatola con lisce	A rischio di preeclampsia, vegani	UE e USA: 2500 mg	UE e USA: 1000 mg
Iodio	Latticini non biologici, uova, pesce d'acqua dolce e sale iodato nei paesi in cui è fortificato	Ipotiroidismo subclinico, vegani	UE: 600 µg USA: 1100 µg Entrambi dovrebbero essere considerati eccessivi dato il rischio/alta incidenza di malattie della tiroide	UE: 200 µg USA: 220 µg

Ferro	La carne rossa, di origine vegetale come legumi, noci e verdure di colore verde scuro è scarsamente assorbita	Vegani e vegetariani	Nessuno stabilito nell'UE: sebbene l'integrazione in assenza di carenza non sia raccomandata USA: 45 mg basato su gastrointestinale solo effetti collaterali	UE: 16 mg USA: 27 mg
Magnesio	Noci, semi, legumi e un po' di pesce e cereali integrali	Basso apporto dietetico, che è comune	UE: 250 mg in base all'effetto collaterale della diarrea, che di solito è minimo al di sotto di 350 mg e può essere ridotto al minimo dividendo le dosi USA: 350 mg	UE: 300 mg USA: 350 mg
Zinco	Carne, legumi, semi e noci, anche se l'assorbimento è influenzato dalla dieta a base vegetale ad alto contenuto di fitati	Vegani e vegetariani	UE: 25 mg, sebbene nessuno studio abbia mostrato effetti riproduttivi avversi fino a 90 mg USA: 40 mg	UE: da 9,1 mg in una dieta a bassissimo contenuto di fitati a 14,3 mg in una dieta ad alto contenuto di fitati USA: 11 mg
Omega-3	Pesci grassi come salmone selvaggio, sgombro, aringa, acciughe e sardine	Vegani	Fino a 2.7 mg di omega-3	UE e USA: 250 mg con l'aggiunta di 200 mg di DHA in gravidanza

Tabella tratta da Benjamin Brown, Ciara Wright, Safety and efficacy of supplements in pregnancy, 2020

CONFRONTO TRA INTEGRATORI ALIMENTARI IN GRAVIDANZA PRESENTI SUL MERCATO

Il mercato degli integratori alimentari consigliati per la salute della mamma e del suo bambino è estremamente vario, ma sono emersi pareri contrastanti sul loro utilizzo durante questo importante e delicato periodo: ci si chiede, infatti, se la supplementazione di micronutrienti (in termini di vitamine e minerali) sia davvero necessaria.

Sono stati presi in considerazione diversi integratori alimentari, la cui assunzione è consigliata dal periodo in cui si desidera una gravidanza fino all'allattamento.

In termini di concentrazione di vitamine, ciò che li accomuna è:

- la presenza di vitamine del gruppo B: vitamina B1 (da 1,1 a 3 mg), vitamina B2 (da 1,4 a 3 mg), niacina (da 15 a 22 mg), vitamina B6 (da 1,4 a 5 mg), biotina (da 60 a 150 µg), vitamina B12 (da 2,5 a 5 µg);
- una concentrazione di acido folico pari a 400 µg;
- la presenza di vitamina D, con concentrazioni che variano da 10 a 15 µg.

In termini, invece, di concentrazione di minerali, ciò che li accomuna è:

- una concentrazione di ferro che oscilla da 10 a 30 mg;
- una concentrazione di zinco che varia da 5 a 11 mg;
- una concentrazione di iodio da 100 a 220 µg.

Ma tra i vari integratori alimentari vi sono anche delle sostanziali differenze:

- alcuni introducono la vitamina A come beta-carotene, con valori da 300 µg fino a 2-3 mg;
- altri la vitamina C, con valori da 60 a 110 mg;
- altri ancora la vitamina E, da 5 a 20 mg;
- alcuni aggiungono anche acidi grassi omega-3 quali DHA (15-200 mg) ed EPA (40 mg);
- l'inositolo si trova in alcuni prodotti con concentrazioni pari a 5 mg;
- in altri prodotti possono essere introdotti 5 mg di colina, 100-140 mg di calcio e 50-60 mg di magnesio.

EVIDENZE SCIENTIFICHE CHE SUPPORTO O MENO L'UTILIZZO DI INTEGRATORI ALIMENTARI IN GRAVIDANZA

Vi sono diversi studi che evidenziano l'importanza dell'assunzione in gravidanza di alcuni micronutrienti, mentre altri devono essere integrati solo se la mamma dovesse presentare delle carenze certificate, in caso di recidive o in caso di restrittive diete vegetariane o vegane. L'acido folico è essenziale nei periodi di elevata attività metabolica, come la gravidanza, dove c'è un alto tasso di replicazione cellulare; infatti, esiste una stretta relazione tra carenza di acido folico e difetti del tubo neurale (NTD), che possono manifestarsi nel cervello sotto forma di anencefalia o encefalocele o nella colonna vertebrale come spina bifida. Questo rapporto è stato inizialmente documentato nel 1976, fino ad arrivare successivamente alla dimostrazione di un utilizzo sicuro di 0,4 mg di acido folico al giorno. (Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J., et al., 1976; Cui M., Lu X.-L., Lyu Y.-Y., Wang F., Xie X.-L., Cheng X.-Y., Zhang T., et al., 2021; Laurence K.M., James N., Miller M.H., Tennant G.B., Campbell H., et al., 1981)

Lo studio più significativo è stato condotto nel Regno Unito, dal quale è emerso che l'integrazione con 4 mg di acido folico al giorno in donne in gravidanza ad alto rischio, con un precedente figlio affetto da NTD ha ridotto la recidiva del 72%. I livelli di acido folico dovrebbero essere elevati dal periodo del concepimento fino a 30 giorni dopo, termine della chiusura del tubo neurale.

(Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A., et al., 2019)

Vi sono quindi prove che la maggior parte dei NTD è prevenibile aumentando l'assunzione di folati, e il beneficio probabilmente si estende anche ad altri difetti congeniti.

L'assunzione giornaliera di folati nella dieta dovrebbe essere aumentata e integrata con acido folico prima del concepimento, così come dovrebbero essere introdotti alimenti fortificati con acido folico, opportunamente identificati e indirizzati alla popolazione target.

Le linee guida internazionali attualmente raccomandano l'integrazione di 0,4 mg/giorno di acido folico durante l'intera gravidanza, con lo scopo di migliorarne i risultati e di ridurre l'anemia materna.

(World Health Organization e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA) Daily Iron and Folic Acid Supplementation during Pregnancy)

Da questi dati emerge che un supplemento di 0,4 mg di acido folico al giorno è consigliato per tutte le donne che stanno pianificando una gravidanza e di 4 mg al giorno per quelle con una precedente storia di NTD. Questa integrazione dovrebbe essere iniziata almeno un mese prima del concepimento e mantenuta almeno fino alla fine del primo trimestre.

(Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud.* 2001; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia Control prenatal del embarazo normal. *Prog. Obstet. Ginecol.* 2018)

L'assunzione di folati insieme a complessi multivitaminici durante la gravidanza (purché non contengano vitamine liposolubili superiori alle dosi giornaliere raccomandate) riduce l'incidenza di malformazioni cardiache, urinarie, orofacciali e degli arti e di stenosi pilorica. (Wilson R.D., Genetics Committee, et al. 2007; Prinz-Langenohl R., Brämsswig S., Tobolski O., Smulders Y.M., Smith D.E.C., Finglas P., Pietrzik K., et al., 2009)

Inoltre, secondo alcuni studi, l'assunzione congiunta di acido folico e vitamina B12 (metabolicamente correlati) contribuisce a ridurre il rischio di malformazioni congenite non genetiche, comprese le NTD.

(Czeizel A.E., Dudás I., et al., 1992; Berry R., Li Z., Erickson J.D., Li S., Moore C.A., Wang H., Mulinare J., Zhao P., Wong L.-Y.C., Gindler J., 1999)

Sono state prese in considerazione l'associazione dell'integrazione multivitaminica durante la gravidanza e le misure dei biomarcatori dei livelli di folato plasmatico materno e di vitamina B12 alla nascita, con il rischio di disturbo dello spettro autistico (ASD) del bambino, ed è stato dimostrato che elevati livelli di folato plasmatico materno e di vitamina B12 al momento della nascita erano associati al rischio di ASD.

(Raghavan R., Riley A.W., Volk H., Caruso D., Hironaka L., Sices L., Hong X., Wang G., Ji Y., Brucato M., et al., 2017)

Per quanto riguarda l'integrazione di vitamina D, la correlazione tra la carenza di questa vitamina e gli esiti avversi della gravidanza è stata largamente studiata negli ultimi anni. È stato infatti teorizzato che possa comportare un aumento del rischio di preeclampsia, diabete mellito gestazionale, taglio cesareo e vaginosi batterica in gravidanza.

(Dawodu A., Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: Current opinion. *Int. J. Women's Health*. 2013)

Molti studi hanno mostrato un effetto positivo dell'assunzione di integratori alimentari sulla concentrazione di vitamina D nelle donne in gravidanza. Tuttavia, questi studi sono molto eterogenei nel numero e nella metodologia. Sono stati confrontati tre diversi dosaggi di vitamina D: 400 UI, 2000 UI e 4000 UI, al giorno. Il gruppo che ha ricevuto 4000 UI di vitamina D ha raggiunto le concentrazioni più elevate, ed in una successiva analisi di questo studio, è stato evidenziato che una dose di integrazione di 4000 UI di vitamina D consente alle donne in gravidanza di raggiungere concentrazioni ottimali di vitamina D.

(Mohamed H.J.J., Rowan A., Fong B., Loy S.-L., et al., 2014; Song S.J., Zhou L., Si S., Liu J., Zhou J., Feng K., Wu J., Zhang W., et al., 2013; Vandevijvere S., Amsalkhir S., Van Oyen H., Reyes M.R.M., et al., 2012; Cadario F., Savastio S., Magnani C., Cena T., Pagliardini V., Bellomo G., Bagnati M., Vidali M., Pozzi E., Pamparana S., et al., 2015; Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Aggarwal A.R., Kabi B., Chellani H., et al., 2015; Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., Ebeling M., Wagner C.L., et al., 2010; Hollis B.W., Wagner C.L., et al., 2012)

Secondo uno studio pubblicato nel 2010, è probabile che, durante la gravidanza, il fabbisogno di Omega-3 aumenti rispetto al normale per supportare la crescita fetale, in particolare del cervello e degli occhi. Vengono consigliate due porzioni da circa 170 g di pesce e frutti di mare a settimana per le donne incinte. Consumarne di più può comportare un rischio di tossicità da mercurio, nonostante il rischio assoluto sia ridotto. In alternativa, un apporto adeguato di acidi grassi Omega-3 può essere derivato da integratori come olio di pesce ed alcune vitamine prenatali.

(Coletta J.M., Bell S.J., Roman A.S. 2010)

Studi prospettici condotti su donne in gravidanza che hanno assunto l'apporto raccomandato di pesce o hanno ricevuto supplementi di olio di pesce, dimostrano generalmente un effetto benefico sugli esiti dello sviluppo neurologico della prole.

(Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2006)

Le prove di ridotti livelli di mortalità perinatale, parto prematuro e complicazioni per la madre sono state analizzate in uno studio recente: è stata dimostrata una riduzione della nascita prematura prima della settimana 34; inoltre, un minor numero di bambini aveva un basso peso alla nascita e un minor numero di neonati necessitava di cure mediche. Le dosi di EPA e DHA utilizzate erano di molto inferiori a 1 g al giorno.

(Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M., et al., 2018)

Al contrario, un altro recente studio non ha rilevato alcun effetto di EPA e DHA durante la gravidanza sulla depressione post-partum.

(Olsen S., Halldorsson T., Thorne-Lyman A., Strøm M., Gøtz S., Granstrøm C., Nielsen P., Wohlfahrt J., Lykke J.A., Langhoff-Roos J., et al., 2018)

In merito all'assunzione di vitamina A in gravidanza, finora, non vi sono studi che dimostrino indiscutibilmente che una sua integrazione abbia conseguenze positive sul tasso di mortalità materna, il peso neonatale o riduca i parti prematuri. Le prove non sono conclusive per supportare la prescrizione di integratori di vitamina A durante la gravidanza.

(Rajwar E., Parsekar S.S., Venkatesh B.T., et al., 2020)

Anche studi riguardanti l'integrazione di vitamina E in combinazione con altri integratori alimentari non hanno dato prove convincenti su significativi benefici o danni durante la gravidanza.

(Brown B., Wright C., et al., 2020; Carr A.C., Lykkesfeldt J., et al., 2020)

Per quanto riguarda, invece, i potenziali benefici dell'integrazione di vitamina B6 nel ridurre i sintomi durante le prime fasi della gravidanza (quali riduzione di nausea e vomito) mancano delle prove coerenti.

(Matthews A., Dowswell T., Haas D.M., Doyle M., O'Mathuna D.P., et al., 2010)

Ma, allo stesso tempo, dosaggi di vitamina B6 variabili da 50 a 510 mg al giorno assunte durante il primo trimestre, non sono state associate ad effetti avversi per il feto.

(Shrim A., Boskovic R., Maltepe C., Navios Y., Garcia-Bournissen F., Koren G., et al., 2006; Kutcher J.S., Engle A., Firth J., Lamm S.H., et al., 2003)

Durante la gravidanza, le future mamme necessitano di un maggior fabbisogno di ferro, e l'anemia da carenza di ferro è la carenza nutrizionale più comune in questo periodo di gestazione (prevalenza del 15-20%).

(Shinar S., Skornick-Rapaport A., Maslovitz S., et al., 2017)

Questo minerale è fondamentale per la placenta, l'ingrossamento uterino, la crescita fetale ed un aumento della sintesi di globuli rossi. Il fabbisogno di trasferimento materno per una normale gravidanza viene stimato intorno ai 500-800 mg.

(Milman N., Bergholt T., Byg K.E., Eriksen L., Graudal N., et al., 1999)

Una sua carenza può compromettere lo sviluppo cognitivo nella prima infanzia, ma non è chiaro se un'integrazione di ferro da parte della madre durante la gravidanza possa invertire gli effetti della carenza sullo sviluppo neurale.

(Rioux F.M., Belanger-Plourde J., Leblanc C.P., Vigneau F., et al., 2011; Larson L.M., Phiri K.S., Pasricha S.R., et al., 2017)

Per quanto riguarda, invece, la supplementazione di ferro in donne in gravidanza non anemiche, vi sono due approcci differenti:

- il primo si basa sulla supplementazione selettiva, data dalla stima delle concentrazioni di ferro da parte della ferritina sierica: se il valore della ferritina sierica supera i 70 µg/L, la concentrazione di ferro viene considerata sufficiente per supportare la gravidanza; se, invece, il valore scende al di sotto di 30 µg/L, vengono somministrati 80-100 mg di ferro al giorno per via orale; se, ancora, il valore è compreso tra queste due soglie, le future mamme vengono trattate con 30-40 mg/die.

(Milman N., et al., 2006; Means R.T., et al., 2020)

- è stato poi proposto, in una recente revisione sistematica, che la supplementazione intermittente di ferro durante la gravidanza (due o tre volte alla settimana) sia efficiente quanto quella giornaliera, porti ad una riduzione degli effetti collaterali e probabilmente ad una maggiore compliance.

(Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Malave H.G., Flores-Urrutia M.C., Dowswell T., et al., 2015)

Durante la gravidanza, il metabolismo del calcio subisce una serie di cambiamenti al fine di mantenere livelli adeguati nel plasma materno e nelle ossa: nel secondo e terzo trimestre il suo assorbimento aumenta, ed è maggiore quando minore è l'apporto di calcio (infatti, nella donna in gravidanza, raddoppiano anche i livelli di vitamina D, permettendo un maggiore assorbimento di calcio).

(Hacker A.N., Fung E.B., King J.C., et al., 2012)

Alcuni studi epidemiologici sulla supplementazione di calcio dimostra una relazione inversa tra l'assunzione di calcio nella dieta e l'incidenza della malattia ipertensiva durante la gravidanza: un'integrazione ad alte dosi (uguale o superiore a 1 g/die) ha ridotto il rischio di preeclampsia e parto pretermine, in particolare per le donne con diete a basso contenuto di calcio.

(Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah N., Torloni M.R., et al., 2018)

Per questo, non è consigliata un'integrazione universale di calcio in gravidanza, e il dosaggio raccomandato è pari a quello di una donna non gravida: 1000 mg al giorno. Invece, la supplementazione è opportuna per donne ad elevato rischio, ad esempio provenienti da Paesi in via di sviluppo, ragazze in gravidanza con meno di 18 anni (1300 mg/die), sottogruppi con basso apporto di calcio (meno di 600 mg/die) o donne gravide ad elevato rischio di preeclampsia.

(Mousa A., Naqash A., Lim S., et al., 2019)

In ogni caso, un eccesso può provocare ipercalcemia, calcoli renali, alcalosi e insufficienza renale; perciò, l'integrazione dietetica e farmacologica non dovrebbe superare i 2500 mg di calcio al giorno.

(Moreiras G.V. *Nutrients in Pregnancy*. Team Pharma SL; Madrid, Spain: 2006)

CONCLUSIONI E RISULTATI

Gli studi trattati riportano dei consigli per un'integrazione sicura ed efficace in gravidanza. Dovrebbe essere raccomandato alle future mamme di adottare una dieta ben bilanciata e fondata su importanti fonti di alcuni nutrienti.

Infatti, l'assunzione di integratori alimentari potrebbe essere un aiuto per quelle donne che non assumono determinati gruppi alimentari come la carne o, in generale, prodotti animali e ciò le porta a sviluppare maggiormente delle carenze.

In più, può essere diminuita l'incidenza di esiti negativi materni e fetali nelle gravidanze ad alto rischio, oltre che il rischio di preeclampsia (ipertensione spesso associata ad una quantità significativa di proteine nelle urine), GDM (diabete gestazionale, ossia intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza. Nella maggior parte dei casi si risolve dopo il parto) e SGA (Small for Gestational Age, neonato che presenta un peso e/o una lunghezza della nascita inferiore al peso e/o alla lunghezza raggiunto/i dalla maggioranza dei neonati della stessa settimana di gravidanza), tra gli altri.

(Benjamin Brown, Ciara Wright, Safety and efficacy of supplements in pregnancy, 2020)

Attualmente, ci sono prove dei benefici dell'integrazione di micronutrienti nei risultati perinatali, ma l'uso indiscriminato è scoraggiato a causa del fatto che gli effetti collaterali di dosi eccessive non sono noti. Le prove supportano l'idea che le carenze di micronutrienti influenzino negativamente la salute materna e l'esito della gravidanza. Nessun singolo micronutriente è responsabile degli effetti avversi; quindi, l'integrazione per correggere una carenza non sarà molto efficace se sono presenti altre carenze.

Sembra impossibile prevedere il potenziale effetto di un integratore multivitaminico e minerale che soddisfi tutte le esigenze delle donne in gravidanza, ma in commercio vi sono determinati preparati che contengono dosi adeguate di acido folico, vitamina B12, ferro, iodio e quantità ridotte di altri micronutrienti che soddisfano il fabbisogno della maggior parte delle donne in gravidanza.

(Aya Mousa, Amreen Naqash, Siew Lim, Macrinutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence, 2019)

IL RUOLO DEL CONSIGLIO DEL FARMACISTA

Possono essere molto diverse le situazioni delle future mamme che il farmacista si trova davanti e, di conseguenza, il suo consiglio verrà costruito sulla base delle esigenze della paziente.

La donna può aver ricevuto l'indicazione di un determinato integratore alimentare da parte del ginecologo o del medico curante e sarà compito del farmacista spiegare più nel dettaglio il prodotto che sta consegnando, indagando sul suo stile di vita e sulla sua educazione alimentare.

Oppure alcune di loro cercano proprio il consiglio del farmacista, e sarà sua competenza interrogare la donna su eventuali integrazioni già in corso, poiché un eccesso di alcune vitamine, come la vitamina A e la vitamina D, possono causare alterazioni dello sviluppo del feto o causare effetti indesiderati nel lattante. È bene, inoltre, valutare insieme alla paziente eventuali carenze consultando i referti delle ultime analisi del sangue, in modo da poterla indirizzare verso l'integrazione più adatta alle sue esigenze.

Il farmacista può assicurare ma anche evitare che le donne gravide utilizzino integratori non adeguati o che interrompano la terapia, senza previa consultazione del medico.

RACCOMANDAZIONI GENERALI

- Una corretta alimentazione della futura mamma è alla base per un esito positivo della gravidanza, al fine di prevenire squilibri nutrizionali che possano interferire con tale risultato. In particolare, la dieta durante il primo trimestre può risultare importante per la differenziazione e lo sviluppo dei vari organi, mentre una corretta alimentazione prima del concepimento è fondamentale per un inizio e uno sviluppo ottimali della gravidanza.
È necessario incrementare gli sforzi al fine di promuovere una dieta ed uno stile di vita sani, considerando che l'apporto nutrizionale delle donne in età fertile durante il periodo pre-concezionale pare essere inadeguato soprattutto in merito ai micronutrienti. Questo non deve essere svolto solamente durante la gravidanza, ma anche prima, dato che spesso non sono pianificate.
- L'intervento fondamentale e più efficace è la supplementazione con acido folico, per diminuire i difetti congeniti del tubo neurale. Viene consigliata l'assunzione di 0,4 mg al giorno nel mese precedente al concepimento, o almeno durante il primo trimestre. Nel caso ci fosse una precedente storia di malformazioni, sono raccomandati 4 mg al giorno.
- Generalmente, nella seconda metà della gravidanza è raccomandata, nelle donne prive di rischio di carenza di ferro, l'integrazione orale di questo nutriente; mentre la supplementazione dovrebbe essere cominciata fin dal principio della gravidanza in caso di pazienti con precedente anemia.
- Una raccomandazione approvata dalla maggior parte delle società scientifiche è l'assunzione di un supplemento di 200 µg di sale iodato al giorno, iniziando prima del concepimento, e procedendo allo stesso modo anche per i folati. Questo dovrebbe essere mantenuto per tutta la gravidanza e l'allattamento.
- Il calcio non è consigliato di routine, ad eccezione delle donne con alto rischio: donne incinte provenienti da Paesi in via di sviluppo, minorenni, con elevato rischio di preeclampsia o con scarsa assunzione. La dieta dovrebbe includere almeno tre porzioni di alimenti ricchi di calcio.
- Sarebbe consigliato un apporto giornaliero di 200 mg di acidi grassi Omega-3.
- Attraverso la dieta (attraverso latte, latticini fortificati e pesce grasso come il salmone) o tramite supplementi nutrizionali, in caso di necessità, dovrebbe essere garantita una corretta assunzione di vitamina D nei pazienti con rischio di sviluppare carenze (ridotta esposizione al sole). In più, vi sono studi che ne raccomandano l'integrazione per prevenire il diabete gestazionale, l'ipocalcemia neonatale e un basso peso alla nascita.
- Un'integrazione di vitamina E nelle donne anziane e di vitamina C nelle fumatrici potrebbe essere valutata.
(Aya Mousa, Amreen Naqash, Siew Lim, Macrinutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence, 2019)

RINGRAZIAMENTI

Per prima cosa, vorrei ringraziare il mio relatore Prof. Dall'Acqua Stefano, per i suoi preziosi consigli e per la sua disponibilità. Grazie per avermi fornito spunti fondamentali nella stesura di questo lavoro e per avermi indirizzato nei momenti di indecisione.

Ringrazio i miei genitori, Manola e Giancarlo, per aver camminato insieme a me durante questo percorso, tenendomi sempre la mano e aiutandomi a rialzarmi nei momenti più difficili.

Ringrazio il mio ragazzo, Gennaro, per avermi sostenuto in ogni istante e per non aver mai smesso di credere in me.

Ringrazio i miei nonni che mi hanno sempre spronato a dare il meglio di me.

Non posso esimermi dal ringraziare la Farmacia Portavecchia presso la quale ho svolto il mio tirocinio formativo, per avermi dato questa importante opportunità. Ringrazio il mio tutor Dott. Zanchin Moreno per la grande disponibilità e professionalità dimostratami in questi mesi. Grazie anche a tutti i colleghi per avermi accolto e messo a mio agio e, soprattutto, per avermi insegnato tanto.

Grazie ai miei amici per essere stati sempre presenti anche durante questa ultima fase del mio percorso di studi. Grazie per aver ascoltato i miei sfoghi e grazie per tutti i momenti di spensieratezza.

Infine, vorrei dedicare questo traguardo a me stessa, che possa essere l'inizio di una lunga e brillante carriera professionale.

BIBLIOGRAFIA

- Abbas AM, Abdelbadee SA, Alanwar A, et al. Efficacy of ferrous bis-glycinate versus ferrous glycine sulfate in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: a randomized double-blind clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018
- Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, et al. Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the Norwegian mother and child cohort study. *J Nutr.* 2017
- Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, et al. Maternal iodine intake and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a large prospective cohort study. *Nutrients.* 2017
- Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J.* 2016
- Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J.* 2016
- Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015
- Aya Mousa, Amreen Naqash, Siew Lim, *Macrinutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence*, 2019
- B. Brown, C. Wright, *Safety and efficacy of supplements in pregnancy*, (2020)
- Balk EM, Adam GP, Langberg VN, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2017
- Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013
- Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev.* 2002
- Benjamin Brown, Ciara Wright, *Safety and efficacy of supplements in pregnancy*, 2020
- Bergel E, Gibbons L, Rasines MG, et al. Maternal calcium supplementation during pregnancy and dental caries of children at 12 years of age: follow-up of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010
- Best KP, Gold M, Kennedy D, et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2016
- Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med.* 2016
- Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, et al. Evidence-based criteria in the nutritional context. *Nutr Rev.* 2010
- Bowling FG. Pyridoxine supply in human development. *Semin in Cell Dev Biol.* 2011
- Brown J, Crawford TJ, Alsweiler J, et al. Dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for treating gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016
- Bullarbo M, Odman N, Nestler A, et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013

- Bulloch RE, Lovell AL, Jordan VMB, et al. Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018
- Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, et al. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2005
- Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009
- Chien AL, Qi J, Rainer B, et al. Treatment of acne in pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016
- Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016
- Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr*. 2001
- Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Dahle LO, Berg G, Hammar M, et al. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol*. 1995
- Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydazhieva GT, et al. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016
- De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Dinicola S, Minini M, Unfer V, et al. Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2017
- Dror DK, Allen LH. Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012
- Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, et al. Effect of calcium supplementation on bone resorption in pregnancy and the early postpartum: a randomized controlled trial in Mexican women. *Nutr J*. 2014
- European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication; 2017
- European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication; 2017
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016

- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2016
- Fernandes AR, Rose M, White S, et al. Dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in fish oil dietary supplements: occurrence and human exposure in the UK. *Food Addit Contam.* 2006
- Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2018
- Figueiredo A, Gomes-Filho IS, Silva RB, et al. Maternal anemia and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018
- Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and perinatal health. *Adv Nutr.* 2015
- Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Gene-nutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004
- Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press; 1998
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington DC: National Academy Press; 1998
- Foran JA, Carpenter DO, Hamilton MC, et al. Risk-based consumption advice for farmed Atlantic and wild Pacific salmon contaminated with dioxins and dioxin-like compounds. *Environ Health Perspect.* 2005
- Freeman MP, Sinha P. Tolerability of omega-3 fatty acid supplements in perinatal women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007
- Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: what is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012
- Ganz AB, Klatt KC, Caudill MA. Common genetic variants alter metabolism and influence dietary choline requirements. *Nutrients.* 2017

- Gomez MF, Field CJ, Olstad DL, et al. Use of micronutrient supplements among pregnant women in Alberta: results from the Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition (APrON) cohort. *Matern Child Nutr.* 2015
- Goncalves DR, Braga A, Braga J, et al. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: a review of the literature. *Am J Reprod Immunol.* 2018
- Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017
- Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017
- Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev.* 2012
- Hajeb P, Jinap S, Shakibazadeh S, et al. Optimisation of the supercritical extraction of toxic elements in fish oil. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014
- Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr.* 2009
- Hisano M, Suzuki R, Sago H, et al. Vitamin B6 deficiency and anemia in pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 2010
- Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord.* 2018
- Iannotti LL, Zavaleta N, Leon Z, et al. Maternal zinc supplementation and growth in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr.* 2008
- Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, et al. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Jul 2012
- Jiang X, Yan J, West AA, et al. Maternal choline intake alters the epigenetic state of fetal cortisol-regulating genes in humans. *FASEB J.* 2012
- Juhl B, Lauszus FF, Lykkesfeldt J. Is diabetes associated with lower vitamin C status in pregnant women? A prospective study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2016
- Kar S, Wong M, Rogozinska E, et al. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstetr Gynecol Reproduct Biol.* 2016
- Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al. Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complicat.* 2015
- Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al. Zinc supplementation and the effects on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016
- Katre P, Bhat D, Lubree H, et al. Vitamin B12 and folic acid supplementation and plasma total homocysteine concentrations in pregnant Indian women with low B12 and high folate status. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 2010
- Koo WW, Walters JC, Esterlitz J, et al. Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization. *Obstet Gynecol.* 1999
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014

- Levenson CW, Morris D. Zinc and neurogenesis: making new neurons from development to adulthood. *Adv Nutr.* 2011
- Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res.* 2015
- Lindorfer H, Krebs M, Kautzky-Willer A, et al. Iodine deficiency in pregnant women in Austria. *Eur J Clin Nutr.* 2015
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016
- Madruga de Oliveira A, Rondo PH, Barros SB. Concentrations of ascorbic acid in the plasma of pregnant smokers and nonsmokers and their newborns. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004
- Makrides M, Crosby DD, Bain E, et al. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014
- Maktabi M, Jamilian M, Amirani E, et al. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on parameters of glucose homeostasis and lipid profiles in patients with gestational diabetes. *Lipids Health Dis.* 2018
- Maraka S, Ospina NM, O’Keeffe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016
- Markhus MW, Dahl L, Moe V, et al. Maternal iodine status is associated with offspring language skills in infancy and toddlerhood. *Nutrients.* 2018
- Matthews A, Haas DM, O’Mathuna DP, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015
- McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr.* 2000
- Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, et al. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth. *Am J Clin Nutr.* 2004
- Miller BJ, Murray L, Beckmann MM, et al. Dietary supplements for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013
- Milman N, Jonsson L, Dyre P, et al. Ferrous bisglycinate 25 mg iron is as effective as ferrous sulfate 50 mg iron in the prophylaxis of iron deficiency and anemia during pregnancy in a randomized trial. *J Perinat Med.* 2014
- Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, et al. What we eat in America NHANES 2005-2006: usual nutrient intakes from food and water compared to 1997: Dietary Reference Intakes for vitamin D, calcium, phosphorus and magnesium. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2009
- Nair AV, Hocher B, Verkaart S, et al. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012
- National Diet and Nutrition Survey (NDNS) 2000/2001. The National Diet & Nutrition Survey: adults aged 19 to 64 years Volume 3. 2003
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). Iodine Supplementation for Pregnant and Breastfeeding Women. NHMRC Public Statement. Canberra: Commonwealth of Australia; 2010
- Nossier SA, Naeim NE, El-Sayed NA, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcomes: a double-blind, randomised controlled trial, Egypt. *Br J Nutr.* 2015

- Noventa M, Vitagliano A, Quaranta M, et al. Preventive and therapeutic role of dietary inositol supplementation in periconceptional period and during pregnancy: a summary of evidences and future applications. *Reprod Sci*. 2016
- Ochoa-Brust GJ, Fernandez AR, Villanueva-Ruiz GJ, et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007.
- Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014
- Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington DC: National Academy Press; 2000
- Paul L, Selhub J. Interaction between excess folate and low vitamin B12 status. *Mol Aspects Med*. 2017
- Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012
- PDR, Integratori Nutrizionali, S. Hendler, D. Jorvik, CEC editore, ediz. 2017
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015
- Phillippi JC, Holley SL, Morad A, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding. *J Midwifery Women's Health*. 2016
- Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016
- Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013
- Resnick LM. The role of dietary calcium in hypertension: a hierarchical overview. *Am J Hypertens*. 1999
- Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, et al. Preconception B-vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. *Am J Epidemiol*. 2007
- Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry*. 2013
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*. 1995
- Rumbold A, Ota E, Hori H, et al. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- Rumbold A, Ota E, Nagata C, et al. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Rylander R. Treatment with magnesium in pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015
- Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015

- Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* 2009
- Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, et al. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* 2009
- Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med.* 2014
- Shahraki AD. Effects of vitamin E, calcium carbonate and milk of magnesium on muscular cramps in pregnant women. *J Med Sci.* 2006
- Shahrook S, Ota E, Hanada N, et al. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018
- Shand AW, Walls M, Chatterjee R, et al. Dietary vitamin, mineral and herbal supplement use: a cross-sectional survey of before and during pregnancy use in Sydney, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016
- Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol.* 2003
- Sharma R, Mehta S. Ascorbic Acid concentration and preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol India.* 2014.
- Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, et al. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol.* 2004
- Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology.* 2009
- Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med.* 2015
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013
- Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijk-Brouwer DAJ, et al. Iodine status during pregnancy and lactation: a pilot study in the Netherlands. *Netherlands J Med.* 2018
- Stuart EL, Evans GS, Lin YS, et al. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women. *Biol Reprod.* 2005.
- Sullivan KM, Ford ES, Azrak MF, et al. Multivitamin use in pregnant and nonpregnant women: results from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Public Health Rep.* 2009
- Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr.* 2012
- Szarfarc SC, de Cassana LM, Fujimori E, et al. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. *Arch Latinoam Nutr.* 2001
- Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, et al. Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients.* 2015)
- Traber MG. Vitamin E inadequacy in humans causes and consequences. *Adv Nutr.* 2014

- Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, et al. Amelioration of pregnancy-associated osteoporosis after treatment with vitamin K(2): a report of four patients. *Ups J Med Sci.* 2012
- van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients.* 2018
- Vandevijvere S, Amsalkhir S, Mourri AB, et al. Iodine deficiency among Belgian pregnant women not fully corrected by iodine-containing multivitamins: a national cross-sectional survey. *Br J Nutr.* 2013
- Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013
- Wang J, Liu N, Sun W, et al. Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018
- Wang YP, Walsh SW, Guo JD, et al. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstetr Gynecol.* 1991
- WHO, UNICEF. Reaching Optimal Iodine Nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children: A Joint Statement by WHO and UNICEF. Geneva: World Health Organization; 2007
- WHO. Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995–2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva: World Health Organization; 2009
- WHO. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2013
- WHO. Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2012
- World Health Organization, United Nations Children’s Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. Geneva: WHO; 2006
- Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, et al. Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *J Epidemiol Community Health.* 2000.
- Wright C, Leeson H. Assessing iodine status in frontline healthcare. *J Nutri Med Diet Care.* 2018
- Wu H, Zhang C, Wang Y, et al. Does vitamin E prevent asthma or wheeze in children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Respir Rev.* 2018
- Yan J, Jiang X, West AA, et al. Maternal choline intake modulates maternal and fetal biomarkers of choline metabolism in humans. *Am J Clin Nutr.* 2012
- Zarean E, Tarjan A. Effect of magnesium supplement on pregnancy outcomes: a randomized control trial. *Adv Biomed Res.* 2017
- Zeisel SH. The supply of choline is important for fetal progenitor cells. *Semin Cell Dev Biol.* 2011
- Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018
- Zhang Q, Wang Y, Xin X, et al. Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2017

- Zhang Y, Wang H, Pan X, et al. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017
- Zheng X, Lin D, Zhang Y, et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine*. 2017
- Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diabetes Rep*. 2016
- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007