

Prof. Michele Miraglia del Giudice

La **Vitamina D**
dalla nascita in poi
WHITE BOOK

Commissionato da Eurospital S.p.A. a:

Prof. Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino
e di Chirurgia Generale e Specialistica

Seconda Università di Napoli

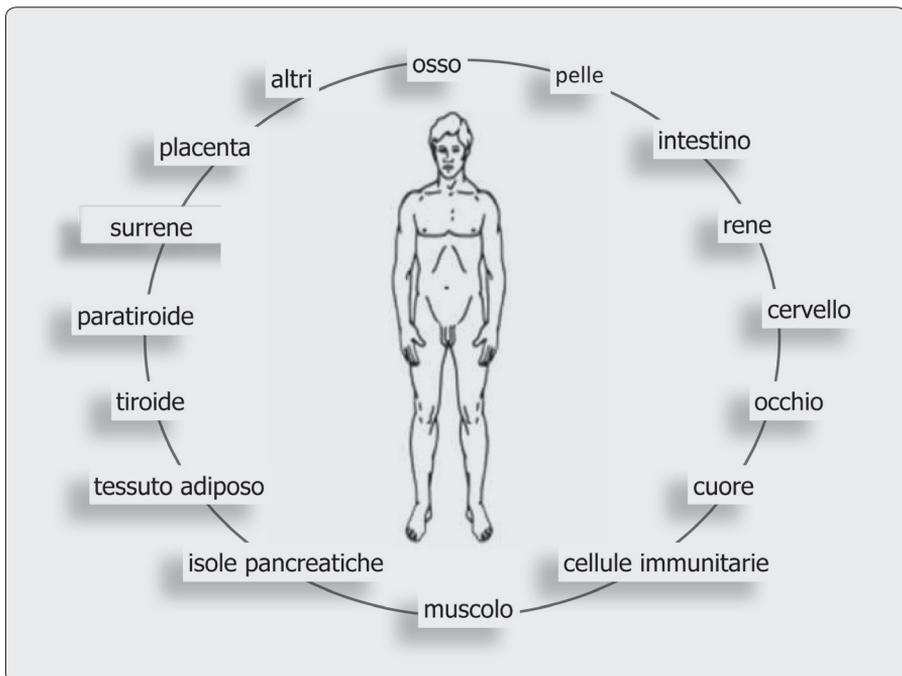


Introduzione

La recente scoperta che tutti i tessuti del corpo umano hanno recettori per la vitamina D e che la vitamina D ha effetti pleiotropici ha suscitato un crescente interesse per questo ormone (Fig. 1). Molti effetti della vitamina D sono stati scoperti essere fuori dal ciclo a feedback tra osso e sistema

endocrino e indipendenti dai livelli sierici di calcio, fosforo e PTH. Recenti studi indicano che la carenza di vitamina D è associata a molte condizioni non riguardanti l'osso come cancro, malattie autoimmuni, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari e disturbi respiratori.

Fig. 1



La vitamina D, che cos'è e come si misura

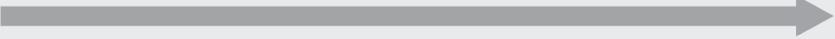
La Vitamina D, è rappresentata da un gruppo di pro-ormoni liposolubili costituito da 5 diverse vitamine. La vitamina D1, D2, D3, D4 e D5. Clinicamente, le forme più importanti sono rappresentate dalla vitamina D2, chiamata ergocalciferolo e dalla vitamina D3, il colecalciferolo. La vitamina D2 è di origine vegetale e si forma quando i raggi ultravioletti colpiscono il precursore vitaminico presente nelle piante a foglia verde, l'ergosterolo. La vitamina D3, viene sintetizzata nella cute dal suo precursore il 7-deidrocolesterolo in seguito all'esposizione alla luce solare (UVB, 290-315 nm). La pre-vitamina D3 prodotta nella cute viene poi idrossilata nel fegato a 25-idrossivitamina D [25(OH)D] che viene messa in circolo e rappresenta l'indice più affidabile per valutare i livelli di vitamina D. La 25(OH)D si lega alla proteina trasportatrice (vitamin D binding protein) e subisce una seconda idrossilazione a livello renale che

trasforma la 25-idrossivitamina D nella 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)2D] o calcitriolo, che rappresenta la forma attiva della vitamina D. Il calcitriolo agisce sulle cellule intestinali promuovendo l'assorbimento del calcio e del fosforo. In caso di inadeguata assunzione di calcio con la dieta, il calcitriolo favorisce il riassorbimento di calcio e fosforo dal tessuto osseo, regolando anche l'omeostasi fosfo-calcica in sinergia con l'azione del Paratormone (PTH).

Il dosaggio della 25-idrossivitamina D (25(OH)D) quindi è l'indice più accurato per determinare lo stato vitaminico di un soggetto. **Si definiscono sufficienti livelli di 25-(OH)D > 30 ng/ml; insufficienti livelli di 25(OH) D tra 20 e 29 ng/ml e deficit per livelli < 20 ng/ml. Il riscontro di valori di 25 (OH)D < 10 ng/ml espone al grave rischio di rachitismo.** (Fig .2)

Fig. 2

**DEFINIZIONE DELLO STATO VITAMINICO D
IN BASE AI LIVELLI CIRCOLANTI DI 25(OH)D**



| | <i>Deficit grave</i> | <i>Deficit</i> | <i>Insufficienza</i> | <i>Sufficienza</i> |
|----------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 25(OH)D | <10 ng/ml (<25 nmol/l) | <20 ng/ml (<50 nmol/l) | 20-29 ng/ml (50-74 nmol/l) | ≥30 ng/ml (≥75 nmol/l) |

Il deficit di vitamina D in Italia e nel mondo

Il deficit di vitamina D è una condizione estremamente diffusa nel mondo; è stato calcolato che circa 1 miliardo di individui nel mondo sono affetti da insufficienza di vitamina D (1).

In un recente studio condotto in 667 bambini Italiani solo l'11,3% mostrava livelli sufficienti di colecalciferolo mentre il 30,0% aveva livelli insufficienti e addirittura il 58,7% una deficienza di 25(OH)D (2). In un altro studio condotto su neonati da madri Italiane e neonati da madri immigrate, i neonati da madri immigrate presentano inoltre una prevalenza di deficit grave di vitamina D, 25 (OH)D < 10 ng/ml, notevolmente superiore rispetto ai nati da madri italiane (76,2% vs 38,0%)(3).

Ma il deficit di vitamina D è un problema anche dell'età adolescenziale. In uno studio condotto a Pisa su 652 adolescenti Italiani di età compresa tra i 2 e i 21 anni, il 50% aveva deficit di vitamina D con livelli inferiori a 20 ng/ml e il 32% insufficienza con livelli compresi tra i 20 e i 30 ng/ml (4). Appare quindi evidente che **la carenza di vitamina D è un problema diffuso**, che riguarda ogni segmento della popolazione, non solo la primissima infanzia. I dati recenti epidemiologici Europei hanno evidenziato che una carenza subclinica di vitamina D interessa bambini di tutte le età e rappresenta un importante problema di salute pubblica in molti paesi con stile di vita occidentale (5-6).

La vitamina D, come si ottiene

La vitamina D può essere assunta con gli alimenti oppure sintetizzata a livello cutaneo mediante l'esposizione alle radiazioni solari UVB.

Riguardo **l'assunzione di vitamina D con gli alimenti**, pochi alimenti contengono quantità apprezzabili di vitamina D.

Un alimento particolarmente ricco è l'olio di fegato di merluzzo. Anche i pesci grassi (come il salmone e le aringhe), il latte e i latticini, le uova, il fegato e le verdure verdi sono ricchi di vit. D3. Ad esempio, un bicchiere di latte contiene circa 100 unità di vitamina D3.

La maggior parte degli alimenti costituisce quindi una fonte trascurabile di vitamina D che fornisce al massimo il 10% del fabbisogno, tranne che in alcune popolazioni del nord Europa nelle quali i pesci grassi, l'olio e le uova di pesce rappresentano la fonte di sostentamento principale.

Riguardo **la sintesi di vitamina D attraverso la cute**, l'esposizione al

sole fornisce il 90% del fabbisogno di vitamina D. L'esposizione alla luce solare per 5-15 minuti (tra le 10:00 e le 15:00) durante la primavera, l'estate, e in autunno garantisce alle persone di pelle bianca adeguati livelli di vitamina D. (7) È stato calcolato infatti che l'esposizione al sole per 20 minuti in estate produce da 15.000 a 20.000 UI di vitamina D3. Le persone di pelle scura necessitano invece di una esposizione da 5 a 10 volte più lunga (8).

In realtà molti fattori possono influenzare l'efficacia delle radiazioni solari oltre la pigmentazione cutanea: la latitudine, il momento della giornata e la stagione dell'anno in cui ci si espone al sole, l'inquinamento atmosferico, la percentuale di cute esposta, il tipo di vestiario ed l'utilizzo di filtri solari. Particolarmente importante è la latitudine; a latitudine superiore a 37 gradi di latitudine nord o al di sotto di 37 gradi a sud dell'equatore, tranne che durante i mesi estivi, l'esposizione al sole produce poca o nessuna vitamina D (9). In Ita-

lia, prendendo come riferimento geografico la città di Pisa (43°N), è stato calcolato che la sola esposizione solare non consente una sintesi sufficiente di vitamina D già a partire dai mesi autunnali e per tutto l'inverno fino alla primavera inoltrata (10).

Si raccomanda quindi di esporre per 5-30 minuti le braccia e le gambe almeno due volte alla settimana nell'orario compreso fra le ore 10 e le ore 15, in primavera, estate e autunno (11).

Vitamina D ed apparato muscolo scheletrico

La manifestazione più nota del deficit di vitamina D è **il rachitismo**. Generalmente livelli di 25(OH)D inferiori a 10 ng/ml si associano a rachitismo. Il rachitismo è una patologia da demineralizzazione ossea tipica dell'età evolutiva in quanto si manifesta prima della saldatura delle cartilagini di accrescimento delle ossa lunghe e colpisce soprattutto le ossa in rapida crescita come cranio, coste, caviglie, ginocchia, polso. (12). La più frequente forma di rachitismo è quella da deficit di Vitamina D: il rachitismo carenziale. In presenza di deficit di vitamina D si riduce l'assorbimento intestinale di calcio ed il riassorbimento del fosforo, ciò comporta un iperparatiroidismo secondario. La persistenza di aumentata escrezione renale e ridotto assorbimento intestinale del fosforo comporta ipofosfatemia con successiva apoptosi dei condrociti e disorganizzazione del piatto cartilagineo con sviluppo di lesioni rachitiche (13). I segni clinici di rachitismo sono dati dall'accumulo di tessuto osteoide a livello delle metafisi soprattutto degli arti (segno del

braccialetto), al torace (rosario rachitico), al cranio (cranio tabe). Gli arti inferiori subiscono le alterazioni tipiche; femore, tibia e perone divengono vari, ma può esserci anche il ginocchio valgo. Valgismo e varismo possono persino coesistere conferendo alla deambulazione il classico aspetto "a colpo di vento" (14).

A livello muscolare il rachitismo determina debolezza, ipotonia, mialgie con conseguente ritardo dello sviluppo motorio. L'ipocalcemia che si instaura può dare luogo a fenomeni di tetania o convulsioni.

La terapia si basa sulla supplementazione vitaminica mediante la somministrazione di calcio per via endovenosa per prevenire la cosiddetta sindrome dell'osso affamato (hungry bone syndrome) (15).

Il fenomeno del rachitismo in età adolescenziale è invece più subdolo e meno evidente, da un punto di vista clinico. I sintomi più tipici della carenza di vitamina

D nell'adolescente sono spesso aspecifici e vengono riferite a mialgie, difficoltà nella deambulazione o nel salire le scale e la comparsa di parestesie e crampi.

In Italia il rachitismo infantile si manifesta per lo più a carico dei bambini figli di immigrati di etnia non caucasica, per carenze alimentari, abitudini culturali e per una minore sintesi di vitamina D con l'esposizione solare.

La vitamina D è particolarmente importante anche per lo sviluppo del tessuto muscolare. La vitamina D contribuisce alla differenziazione delle proteine contrattili che formano il muscolo (16) e il muscolo rappresenta il principale stimolo meccanico per la crescita e lo sviluppo del tessuto osseo; si parla quindi di unità muscolo scheletrica.

Alcuni studi recenti hanno dimostrato un'associazione positiva tra i livelli di vitamina D e la forza e la potenza muscolare (17). È stato anche dimostrato un effetto positivo della supplementazione con vitamina D sui processi di acquisizione della massa ossea in bambini ed adolescenti con deficit di vitamina D. D'altra parte, nel rachitismo, il deficit grave di vitamina D si associa ad ipotonia muscolare.

Vitamina D e infezioni respiratorie

Le infezioni respiratorie ricorrenti rappresentano un problema frequente in età pediatrica a causa della fisiologica immaturità immunologica del bambino.

La vitamina D ha un ruolo importante sia nel sistema immunitario innato che nell'immunità adattiva.

Per quanto riguarda l'immunità innata, la vitamina D partecipa infatti con i toll-like receptors nella risposta alle infezioni stimolando la produzione dei peptidi antimicrobici. Questi peptidi, che comprendono le β -defensine e cationelicidine, sono prodotti su superfici epiteliali e leucociti circolanti e sono in grado di uccidere virus, batteri e funghi (18).

La vitamina D, inoltre, esercita importanti attività immunomodulatorie anche sull'immunità adattiva:

- a) sopprime la maturazione e capacità delle cellule dendritiche che presentano l'antigene (19).
- b) sopprime la proliferazione e la produzione di immunoglobuline

ritardando la differenziazione dei precursori delle cellule plasmacellule (20).

- c) inibisce la proliferazione delle cellule T (21).
- d) aumenta la produzione di cellule CD4⁺ / CD25⁺ cellule T regolatorie (Treg), che determinano un aumento della produzione di IL-10 (22).

Dal punto di vista clinico, numerosi studi condotti in diversi paesi del mondo hanno dimostrato che bassi livelli di 25(OH) D alla nascita erano correlati ad aumento della morbilità per infezioni respiratorie durante i primi anni di vita (23-24) e ad un aumento del wheezing durante l'infanzia (25).

Riguardo la bronchiolite, alcuni autori hanno evidenziato che livelli più bassi di 25(OH)D alla nascita favorivano lo sviluppo di bronchiolite, con un rischio 6 volte maggiore nei bambini che presentavano livelli < 20 ng/ml rispetto ai bambini che presentavano valori > 30 ng/ml. (26).

Nel bambino dopo l'anno di età, è stato dimostrato, in uno studio prospettico su 843 bambini tra i 3 e i 15 anni, che bassi livelli di 25(OH)D incrementavano la probabilità di ammalarsi di infezioni respiratorie. In particolare, livelli di 25(OH)D < 30ng/ml determinavano un rischio aumentato del 50% di avere almeno una infezione respiratoria documentata mentre livelli < 20 ng/ml si associavano ad un rischio del 70% (27).

Altri studi hanno evidenziato che i bambini con infezioni respiratorie ricorrenti presentavano un'elevata frequenza di deficit di vitamina D (28).

In uno studio condotto in bambini con rachitismo, è stato dimostrato che la polmonite ha un decorso più

grave nei bambini con rachitismo carenziale (29).

Per quanto riguarda la somministrazione di vitamina D nella prevenzione delle infezioni respiratorie, una recente revisione della letteratura con metanalisi condotta su 11 studi randomizzati e controllati ha evidenziato un chiaro effetto protettivo della vitamina D sulle infezioni respiratorie (30).

Anche in un recentissimo studio Italiano condotto in un gruppo di bambini di età 1-5 anni con storia di otite media ricorrente (OMA), la somministrazione di vitamina D al dosaggio di 1.000 UI/die per quattro mesi vs placebo si dimostrava efficace nel ridurre gli episodi di OMA (31).

Vitamina D e asma

L'asma è la più frequente malattia respiratoria cronica dell'infanzia ed è spesso caratterizzata da un'infiammazione cronica bronchiale che rappresenta la pietra angolare della malattia.

L'azione della vitamina D sull'infiammazione asmatica si esplica in quanto la vitamina D, mentre da un lato esercita le sue azioni sui linfociti T regolatori (Treg) con stimolo alla produzione di citochine anti-infiammatorie (IL-10), dall'altro svolge un'attività inibente la produzione di citochine Th2 e Th17 aumentate nei pazienti con asma grave (32, 33).

Studi in vitro e in vivo documentano la capacità della vitamina D nel modulare l'attività delle cellule T, inibendo l'espressione di un fenotipo Th2 contrastando l'immuno-flogosi asmatica (33). L'azione della vitamina D si esplica inoltre a livello delle cellule muscolari lisce bronchiali, in cui riduce la sintesi e il rilascio di mediatori dell'infiammazione (es.: metalloproteinasi e fattori chemotattici) (34).

La vitamina D sembra inoltre modulare l'espressione di geni coinvolti nella differenziazione e nella crescita cellulare, con attività anti-proliferativa, andando così ad inibire il remodelling (35). Dati sperimentali recenti suggeriscono che la vitamina D è potenzialmente in grado di aumentare la risposta ai glucocorticoidi in pazienti steroido resistenti, up-regolando la produzione di IL-10 dalle cellule T CD4 + del sangue periferico, normalmente ridotto in caso di asma grave (36).

Dal punto di vista clinico, studi di coorte che hanno valutato l'incidenza di asma nei bambini in relazione ai livelli di 25 (OH) D durante la gravidanza o nel sangue del cordone ombelicale alla nascita, non hanno trovato correlazione tra livelli di vitamina D e sviluppo di asma (37-39).

Un numeroso studio caso-controllo condotto in 966 bambini asmatici vs controlli di pari età ha dimostrato invece che la carenza

di vitamina D era associata con un incremento di asma.

In un altro studio inoltre bassi livelli sierici di vitamina D erano associati ad un aumentato rischio di crisi asmatiche gravi che richiedevano il ricovero in ospedale (40)

Riguardo il controllo dell'asma, che rappresenta l'obiettivo principale del trattamento della malattia, un recente studio italiano, condotto

su 75 bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, ha evidenziato che i bambini con deficit di vitamina D avevano un ridotto controllo dell'asma valutato con l'asma control test (C-ACT). I bambini che avevano invece livelli sierici di vitamina D > 30 ng/ml presentavano sia un miglior controllo che una migliore "percezione di controllo dell'asma" anche da parte dei loro genitori (41).

Vitamina D e dermatite atopica

La dermatite atopica è una condizione infiammatoria cronica caratterizzata da prurito cutaneo e lesioni eritematose in cui il difetto della barriera cutanea rappresenta l'elemento patogenetico fondamentale. La vitamina D è implicata nella formazione dello strato corneo cutaneo attraverso la sintesi di alcune proteine come la filaggrina e la regolazione della proliferazione e differenziazione dei cheratinociti. Lo stafilococco aureo esercita una importante azione proinfiammatoria nella dermatite atopica attraverso la sua tossina che funziona da superantigene nello scatenamento e il mantenimento della dermatite atopica. La vitamina D stimola inoltre la produzione e la regolazione del peptide antimicrobico epiteliale (catelicidine) (42).

È stato dimostrato infatti che 1,25 (OH) 2D induce la produzione di catelicidina nei cheratinociti quando questi sono attivati dallo staphylococcus aureus, rendendo quindi la cute molto più resistente all'infezione da stafilococco (44). Una carenza di vitamina

D può predisporre quindi allo sviluppo di dermatite atopica e di sovrainfezioni batteriche cutanee soprattutto da staphylococcus aureus (43).

È stato dimostrato infatti che 1,25 (OH) 2D induce la produzione di catelicidina nei keratinociti quando questi sono attivati dallo staphylococcus aureus, rendendo quindi la cute molto più resistente all'infezione da stafilococco (44). Lo stafilococco aureo esercita una importante azione proinfiammatoria nella dermatite atopica attraverso la sua tossina che funziona da superantigene nello scatenamento ed il mantenimento della dermatite atopica. Dal punto di vista clinico, in uno studio condotto su 107 bambini di età compresa tra i 2 e i 17 anni affetti da dermatite atopica (AD) la cui gravità era valutata mediante l'Eczema Area and Severity Index (EASI) score, la supplementazione con 1000 IU al giorno per 1 mese determinava un miglioramento statisticamente significativo nell'EASI score nel gruppo trattato (45).

Risultati simili sono stati riscontrati anche in uno studio pediatrico Italiano nel quale a bassi livelli sierici di 25 (OH) D corrispondeva un peggioramento della DA valutata con lo SCORAD score (46). In definitiva quindi la vitamina D stimola la sintesi

di proteine in grado di esercitare una azione riparatrice sulla cute. A livello della cute, inoltre, la vitamina D favorisce la produzione di peptidi antimicrobici, che agiscono sulle infezioni batteriche, come quella da stafilococco aureo.

Vitamina D e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Le malattie croniche intestinali (MICI) rappresentano una patologia emergente in età pediatrica, soprattutto nei paesi occidentali. Sono principalmente rappresentate da morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa. Le MICI sembrerebbero essere scatenate da una disregolazione nella tolleranza immunologica intestinale e da alterazioni del microbiota in soggetti geneticamente predisposti.

Nel bambino affetto da MICI l'assorbimento di vitamina D è compromesso e per tale motivo il dosaggio dei livelli sierici di 25(OH)D è sempre indicato. Viene consigliato il monitoraggio almeno una volta all'anno (14). I soggetti con malassorbimento intestinale necessitano di apporti di vit. D 2-3 volte superiori a quelli raccomandati per la popolazione generale.

Vitamina D e Celiachia

Una carenza di vitamina D si verifica in tutte quelle condizioni nelle quali è ostacolato l'assorbimento intestinale dei lipidi. La presenza di steatorrea, caratteristica della malattia, comporta abbondante perdita dei lipidi e di vitamine liposolubili con le feci. La valutazione dei livelli di 25(OH)D è quindi consigliata alla diagnosi di

malattia celiaca. Eventuali deficit o insufficienza di vitamina D vanno rivalutati in seguito controllando il livello di 25(OH)D dopo 6-12 mesi di dieta priva di glutine. Non sono necessari ulteriori controlli una volta che i livelli si sono normalizzati e il bambino è a dieta priva di glutine (14).

Vitamina D e obesità

L'obesità infantile rappresenta una patologia sempre più frequente nei paesi industrializzati e rappresenta un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari, diabete e patologie ortopediche da carico. L'eziopatogenesi multifattoriale vede la partecipazione di fattori genetici e ambientali, in modo particolare l'alimentazione e lo stile di vita sedentario. La 25(OH) D si deposita nel tessuto adiposo del soggetto obeso che quindi

si trova in situazioni di deficit o insufficienza a livello sierico. Appare quindi evidente come l'obesità rappresenti la causa e non l'effetto del deficit di vitamina D. È consigliabile quindi effettuare il dosaggio sierico del 25(OH) D e sono necessari apporti di vit. D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati oltre alle opportune modificazioni nello stile di vita del bambino (14).

Vitamina D e gravidanza

Abbastanza frequente è il riscontro di deficit di vitamina D nelle donne gravide. I livelli di 25(OH)D della madre e del feto sono simili in quanto il 25(OH)D è in grado di attraversare la placenta che rappresenta il sito di conversione extra-renale da 25(OH)D a 1,25(OH)₂D. Il feto è quindi quasi totalmente dipendente dalla madre e per tale motivo i fabbisogni di vitamina D della madre aumentano per fare fronte al crescente fabbisogno di calcio necessario al feto per i processi di mineralizzazione. Per tale motivo aumentano anche le richieste materne di calcio.

Uno studio italiano, che ha valutato i livelli sierici di 25(OH)D in gravidanza, ha riscontrato che nel 43% delle donne Italiane i livelli sierici di vit. D erano compresi tra 10-20 ng/ml e nel 18% valori severamente deficitari <10 ng/ml con livelli <10 ng/ml anche i nel 38% dei neonati italiani (47).

Il deficit di vit. D durante la gravidanza può alterare il turnover osseo materno e determinare una ridotta mineralizzazione ossea fetale in modo particolare nel corso del terzo trimestre di gestazione (48). Anche la probabilità di parto pretermine con aumentato rischio di neonati piccoli per l'età gestazione (SGA) è stata associata a ridotti livelli sierici di 25(OH)D (49). Ridotti livelli di vit. D sono stati associati anche a un incremento delle patologie ostetriche (14). Il deficit di vitamina D costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di preeclampsia con un incremento del rischio di 2 a 5 volte (50).

Vitamina D proflassi neonatale

Il primo anno di vita rappresenta l'epoca più importante per prevenire l'ipovitaminosi D (Tab. 1).

Tab. 1

FABBISOGNI GIORNALIERI DI VITAMINA D RACCOMANDATI NEL PRIMO ANNO DI VITA

| Età | IOM 2011 e AAP 2012 | | LARN 2012 | | Endocrine Society 2011 | |
|------------------|---------------------|------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------|
| | AI: UI/die | UL: UI/die | AI: UI/die | UL: UI/die | Fabbisogno giornaliero, UI/die | UL: UI/die |
| 0-6 mesi | 400 | 1.500 | Non specificato | Non specificato | 400-1.000 | 2.000 |
| 6-12 mesi | 400 | 1.500 | 400 | 1.000 | 400-1.000 | 2.000 |

AI : (Adequate Intake) Livello di assunzione di un nutriente ritenuto adeguato a soddisfare i fabbisogni della popolazione

UL: Livello Massimo Tollerabile di Assunzione: apporto al di sopra del quale è possibile l'insorgenza di eventi avversi

IOM: (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press.

AAP: Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Pediatrics 2011; 127(3): 588-97.

LARN: (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia) per la popolazione italiana da: Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012

*Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911-30.

Abbiamo visto come i livelli di vitamina D nel neonato sono direttamente proporzionali a quelli materni, il latte materno contiene una quantità di vitamina D insufficiente al fabbisogno del lattante (51), inoltre secondo le raccomandazioni dell'AAP (Accademia Americana di Pediatria) i bambini di età inferiore ai 6 mesi non dovrebbero essere esposti direttamente alle radiazioni solari (52).

Per tutte queste ragioni l'IOM (Institute of Medicine) raccomanda già dai primi giorni di vita l'assunzione di 400 UI di vitamina D giornaliera nel primo anno di vita in tutti i bambini nati a termine e indipendentemente dal tipo di allattamento, materno o artificiale. La profilassi è indispensabile nei lattanti alimentati esclusivamente con latte materno perché quest'ultimo contiene livelli vitaminici insufficienti; gli allattati artificialmente necessitano altresì di supplementazione in quanto il loro fabbisogno idrico raggiunge il quantitativo di 1 litro soltanto al raggiungimento dei 5-6 kg di peso

corporeo (400 UI sono presenti in un litro di latte adattato).

Inoltre, al raggiungimento di tale peso i neonati iniziano il divezzamento diminuendo sempre più il numero di pasti lattei (53). L'AAP raccomanda di iniziare la profilassi già dai primi giorni di vita per evitare il rischio di rachitismo da madri carenti, essendo l'emivita della 25-(OH) D di circa 2-3 settimane (54). La recente consensus conference della SIPPS raccomanda di effettuare la profilassi con vit. D in tutti i bambini, indipendentemente dal tipo di allattamento con 400 UI/die di vit. D per tutto il primo anno di vita. In presenza di fattori di rischio quali etnia non caucasica, insufficienza epatica o renale cronica, malassorbimento intestinale, terapie con farmaci (antiepilettici-corticosteroidi o antimicotici sistemici- antiretrovirali) dieta vegana nati da madri con fattori di rischio per ipovitaminosi D, le dosi raccomandate possono raggiungere le 1000 UI/die di Vitamina D (14).

Vitamina D profilassi nel neonato pretermine

Il **neonato pretermine** presenta un maggior rischio di sviluppare osteopenia con aumentato rischio di fratture per ridotta mineralizzazione ossea. Il maggior assorbimento di calcio e la fisiologica mineralizzazione ossea avvengono tra le 32 e le 36 settimane di gestazione (55). Le raccomandazioni sulla supplementazione vitaminica nei nati pretermine sono abbastanza controverse.

Nel 2010 l'ESPGHAN ha raccomandato indipendentemente dal peso alla nascita e dall'età gestazionale un fabbisogno di vit. D da 800 a 1000 UI/die. (56).

Nel 2013 l'AAP ha consigliato nei nati pretermine con PN > 1500 g una supplementazione di vit D di 400 UI/die invece, nei nati pretermine con PN < 1500g la dose si riduce a 200 – 400 UI/die fino al raggiungimento di 1500 g di peso per poi passare alla dose raccomandata per i nati a termine (57). Secondo le recenti linee guida i nati pretermine devono iniziare la profilassi con vit D già dai primi giorni di vita ad una dose di 400 – 800 UI/die fino al raggiungimento della 40esima settimana di età, dopo la quale si raccomanda la stessa dose giornaliera del nato a termine (58).

Vitamina D proflassi 1 - 18 anni

Abbiamo visto come adeguati livelli di vitamina D siano fondamentali non solo durante il primo anno di vita ma durante tutto l'accrescimento del bambino e in particolare durante l'adolescenza, per gli effetti muscolo scheletrici della vitamina D (Tab. 2).

Per tale motivo le principali società scientifiche (IOM ; AAP; LARN) raccomandano un apporto di 600 UI/die di vit. D come livello di assunzione giornaliera raccomandata (RDA) (59-60).

Tab. 2

| FABBISOGNI GIORNALIERI DI VITAMINA D RACCOMANDATI TRA 1-18 ANNI DI VITA | | | | | | | | |
|---|---------------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------------------|--------------------------------|------------|
| | IOM 2011 e AAP 2012 | | | LARN 2012 | | Endocrine Society 2011 | | |
| | EAR, UI/die | RDA, UI/die | UL, UI/die | EAR, UI/die | RDA, UI/die | UL, UI/die | Fabbisogno giornaliero, UI/die | UL, UI/die |
| 1-3 anni | 400 | 600 | 2.500 | 400 | 600 | 2.000 | 600-1.000 | 4.000 |
| 4-8 anni | 400 | 600 | 3.000 | 400 | 600 | 2.000 | 600-1.000 | 4.000 |
| 9-18 anni | 400 | 600 | 4.000 | 400 | 600 | 4.000 | 600-1.000 | 4.000 |

EAR: Fabbisogno Medio: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni del 50% della popolazione
RDA: Assunzione Raccomandata per la Popolazione: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni di oltre il 97,5 % della popolazione
UL: Livello Massimo Tollerabile di Assunzione: apporto al di sopra del quale è possibile l'insorgenza di eventi avversi
 *fabbisogni consigliati per i soggetti a rischio di deficit di vitamina D

IOM: (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press.
 AAP: Council on Environmental Health, Section on Dermatology, *Balk SJ. Pediatrics* 2011; 127(3): 588-97.
 LARN: (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia) per la popolazione italiana da: Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012
 *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.

Riguardo la profilassi con vitamina D tra 1 e 18 anni di vita, si raccomanda di valutare lo stile di vita di bambini ed adolescenti e soprattutto l'esposizione solare. Nei soggetti a rischio di deficit, la profilassi con vitamina D può essere effettuata mediante la somministrazione giornaliera di 600-1.000 UI/die. I principali fattori di rischio per deficit di vit. D, quali ridotta esposizione alla luce solare (per stile di vita, cute iperpigmentata, copertura del corpo per motivi culturali o religiosi, eccessivo uso di filtri solari, residenza a latitudini elevate) oppure

in presenza di condizioni patologiche o terapie interferenti con il metabolismo della vit. D come malassorbimento intestinale (celiachia alla diagnosi, fibrosi cistica, MICI), obesità, terapia croniche con farmaci antiepilettici, corticosteroidi sistemici, antiretrovirali o antifungini. L'Endocrine Society e l'AAP raccomandano che i bambini obesi o in terapia con questi farmaci ricevano dosi di vit. D almeno 2-3 volte superiori a quelle raccomandate per età (61-62).

Vitamina D: Trattamento

Il trattamento del rachitismo carenziale prevede un trattamento per 8-12 settimane con 1.000UI/die di vitamina D nei neonati; di 1.000-5.000 UI/die tra 1 e 12 mesi di età; 5.000-10.000 UI/die sopra l'anno di età. In caso di ipocalcemia asintomatica o di normocalcemia, per la prevenzione della "hungry bone syndrome", si consiglia di associare la supplementazione con calcio 30-75 mg/Kg/die in 3 dosi da ridurre poi progressivamente in 4 settimane. È successivamente necessario monitorare, dopo 1 mese di terapia, la calcemia, la fosforemia e la fosfatasi alcalina. Questi esami vanno ripetuti nuovamente dopo 3 mesi valutando anche magnesio, paratormone, 25(OH)D, rapporto calciuria/creatininuria e un esame radiologico. Si consiglia poi una valutazione annuale dei livelli di 25(OH)D. Una volta raggiunta la normalizzazione clinica, biochimica e radiologica, si continua la supplementazione con vitamina D secondo i fabbisogni raccomandati per età (400-1.000 UI/die nel

primo anno di vita; 600-1.000 UI/die dopo il primo anno di vita) (14).

Per i bambini e gli adolescenti con deficit di **vitamina D, livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml**, si consiglia un trattamento con 2.000 UI/die o 50.000 UI/settimana di vitamina D₃ per 6 settimane nei bambini e per 8 settimane negli adolescenti allo scopo di ottenere livelli di 25(OH)D > 30 ng/ml.

Al termine di tale trattamento si consiglia una terapia di mantenimento: 400-1.000 UI/die di vitamina D per i soggetti entro il primo anno di vita e 600-1.000 UI/die di vitamina D per i soggetti tra 1 e 18 anni.

Nei soggetti con deficit di vitamina D, livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml che presentano fattori di rischio (vedi tabella 1) si consiglia un trattamento giornaliero con vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (4.000-6.000 UI/die), come indicato dall'Endocrine Society.

Per i bambini e gli adolescenti con **insufficienza di vitamina D**, livelli di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml, si consiglia la profilassi con vitamina D 600-1.000 UI/die. Si può utilizzare la profilassi con dosi settimanali o mensili, per una dose cumulativa mensile di 18.000-30.000 UI di vit. D, nei casi di scarsa compliance, a partire

dal 5°- 6° anno e in particolare nell'adolescente. Per quanto riguarda la durata della profilassi, in caso di scarsa esposizione solare durante l'estate, la vitamina D può essere somministrata da ottobre a maggio e se vi sono fattori di rischio permanenti durante tutto l'anno (14).

Vitamina D: sicurezza di impiego

L'intossicazione da vitamina D è estremamente rara.

Occorrono dosi > 50.000 UI al giorno per superare i 150 ng/mL (374 nmol/L) con rischio di ipercalcemia e iperfosfatemia. Dosi

di 10.000 UI di vit.D3 al giorno e fino a 5 mesi non causano tossicità.

È ben documentato che neonati e bambini possono tollerare dosi di vitamina D fino a 3000 UI/die senza effetti collaterali (63).

Conclusioni

La carenza di vitamina D è oggi ampiamente diffusa tra la popolazione.

È probabile che una delle cause del diffuso deficit di vitamina D sia proprio il nostro stile di vita. Fatta eccezione per il periodo estivo, che però di per sé non costituisce un fattore sufficiente di approvvigionamento di vitamina D per il resto dell'anno, fin dalla più tenera età viviamo la maggior parte del tempo chiusi in ambienti comunitari chiusi, specialmente durante le ore di luce.

Dall'asilo nido, alla scuola materna, elementare, media, superiore, le attività sportive al coperto, il lavoro di ufficio, la palestra in pausa pranzo, rappresentano attività al coperto che pongono, per la maggior parte dei mesi dell'anno, bambini, ragazzi e adulti nella condizione di non poter sintetizzare una quantità sufficiente di vitamina D. Sarebbe quindi auspicabile trascorrere più tempo all'aria aperta e al sole durante il periodo estivo, utilizzando la supplementazione di vitamina D nei soggetti a rischio di carenza.

Vitamina D: punti chiave

- ✓ Il dosaggio della 25-idrossivitamina D (25(OH)D) è l'indice più accurato per determinare lo stato vitaminico di un soggetto.
- ✓ Si definiscono sufficienti livelli di 25-(OH)D > 30 ng/ml; insufficienti livelli di 25(OH) D tra 20 e 29 ng/ml e deficit per livelli < 20 ng/ml. Valori di 25 (OH)D < 10 ng/ml espongono al rischio di rachitismo.
- ✓ L'esposizione al sole fornisce il 90% del fabbisogno di vitamina D.
- ✓ Tutti i bambini nel primo anno di vita devono essere supplementati con vitamina D indipendentemente dal tipo di allattamento. In assenza di fattori di rischio (Tab. 1) si raccomanda di somministrare 400 UI/die di vitamina D. In presenza di fattori di rischio possono essere somministrate fino a 1.000 UI/die di vitamina D.
- ✓ Nel nato pretermine < 1.500 gr. si raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D. Quando il peso è uguale o > 1.500 gr. si raccomanda 400-800 UI/die fino a 40 settimane di età.
- ✓ Sottoporre a profilassi con vitamina D bambini ed adolescenti (1-18 anni) con fattori di rischio di deficit di vitamina D (Tab. 3) alla dose di 600-1.000 UI/die, da ottobre a maggio o tutto l'anno in caso di scarsa esposizione solare nei mesi estivi.
- ✓ Nel soggetto obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die da ottobre a maggio o tutto l'anno in caso di scarsa esposizione solare nei mesi estivi.
- ✓ Non è consigliato il dosaggio dei livelli di 25(OH)D per la profilassi con vitamina D.

Tab. 3

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER DEFICIT DI VITAMINA D

- Ridotta esposizione alla luce solare (stile di vita, copertura del corpo per motivi culturali/religiosi, eccessivo uso di filtri solari, residenza a latitudini > 37° nord o < 37°sud)
- Etnia non caucasica o cute iperpigmentata
- Insufficienza epatica cronica
- Insufficienza renale cronica
- Obesità
- Terapie croniche con antiepilettici corticosteroidi sistemici, antiretrovirali o antifungini.
- Immobilizzazione prolungata
- Malassorbimento intestinale (celiachia alla diagnosi, fibrosi cistica, MICI)
- Malattie granulomatose (TBC)
- Dieta inadeguata (es. dieta vegana)
- Nel primo anno di vita, nati da madri con fattori di rischio per deficit di vitamina D durante la gravidanza compresi tra 20 e 29 ng/ml, si consiglia la profilassi con vitamina D 600-1.000 UI/die.

Bibliografia

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81
2. Stagi S et al Determinants of Vitamin D Levels in Italian Children and Adolescents: A Longitudinal Evaluation of Cholecalciferol Supplementation versus the Improvement of Factors Influencing 25(OH)D Status. *Int J Endocrinol*. 2014.
3. Cadario F, et al. Vitamin D status in cord blood and newborns: ethnic differences. *Ital J Pediatr* 2013; 39:
4. Vierucci F et al *Eur J Ped* 2013
5. González-Gross M and HELENA Study Group. *Br J Nutr*. 2012;107(5):755-64
6. Maguire JL et al. *Paediatr Child Health* 2011;16(2):e11-e15
7. Rovner, *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):513-519
8. D. Rovner, *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):513-519
9. Arabi, A. et al. *Nat. Rev. Endocrinol* 2010;6, 550–561
10. Saggese G et al. Effetto delle stagioni sulla sintesi della vitamina D3 a 43° latitudine nord. *Riv Ital Pediatr* 1992;18: 30-6.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81
12. Saggese G, Vierucci F. Il rachitismo carenziale. *Area Pediatrica*. Volume 3 Anno 2010.
13. Tiosano D et al. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(4): 392-401.
14. Consensus Conference SIPPS in Pediatria Preventiva&Sociale suppl 3 - ANNO X - 2015 - ISSN 1970- 8165
15. Misra M, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2): 398-417.
16. Girgis CM, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34(1): 33-83.)
17. Ward KA, et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 559-63
18. Wang TT, *J Immunol* 2004;173:2909-12.
19. Chen, J. *Immunol*. 2007;179, 1634
20. Rigby J. *Clin. Invest*. 1984; 74: 1451
21. Boonstra, A. J. *Immunol*. 2001;167:4974–4980
22. Penna, G. J. *Immunol*. 2000;164:2405–2411

23. Magnus MC, et al. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27(6): 532-41.
24. Mohamed WA, Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Trop Pediatr* 2013; 59(1): 29-35.
25. Camargo *Pediatrics* 2011;127:180
26. Belderbos ME, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127(6): e1513-20
27. Science M, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013; 57(3): 392-7.
28. Ginde AA et al. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23;169(4):384-90.
29. Banajeh SM. Nutritional rickets and vitamin D deficiency--association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(12): 1207-15.
30. Bergman P, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One* 2013; 8(6): e65835
31. Marchisio P et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10): 1055-60
32. Rajabbik MH, et al Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:31.
33. Lange, NE et al Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5(6), 693-702.
34. Bossé, Y et al Vitamin D3 Stimulation of Bronchial Smooth Muscle Cells Induces Autocrine, Contractility, and Remodeling Processes. *Physiol Genomics*, 2007, 29, 161–168 22.
35. Clifford, RL; Knox, AJ. Vitamin D - a new treatment for airway remodelling in asthma? *Br J Pharmacol*, 2009, 158(6), 1426-8.
36. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146–155

37. Morales E, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012;23:64–71
38. Wills AK, Maternal 25-hydroxyvitamin D and its et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68–77.
39. Pike KC, et al. Maternal late pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012;67:950–956
40. Bener A, et al Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:168–175
41. Chinellato J et al *J Pediatr*. 2011;158:437
42. Schaubert J, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117:803-811.
43. Schaubert J, The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Experimental Dermatology*. 2008;17:633-639.
44. Schaubert *Immunology* 2006;118:509–519
45. Camargo CA et al *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:831-5
46. Peroni D et al. *British J Dermatol* 2011;164, pp1078–1082
47. Cadario F, Savastio S, Magnani C, et al. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129586.
48. Kovacs CS. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2): 520S-8S.
49. Dror DK, et al. Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J Am Diet Assoc* 2011; 111(1): 111-6
50. Wei SQ et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012; 119(7): 832-9
51. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI et al. Determinazione della vitamina D e della 25- idrossivitamina D nel latte umano. *Riv Ped Prev Soc* 1989; 39: 81-7
52. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127(3): 588-97.
53. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5): 565-76.
54. Kovacs CS. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013. pii: S1744-165X(13)00006-1.
55. Rigo J et al. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 969- 74.
56. Agostoni C et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1): 85-91.

57. Abrams SA; Committee on Nutrition. *Pediatrics* 2013; 131(5): e1676-83.
58. Pludowski P et al. *Endokrynol Po.* 2013; 64(4): 319-27.
59. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2012; 130: e1424. ;
60. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012.
61. Holick MF, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
62. Golden NH, Abrams SA. Committee on Nutrition. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-43.
63. Holick MF. *NEJM* 2007;357;266-81

Commissionato da:

Eurospital[®]