



PEDIATRIA

PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



Consensus

Vitamina D in età pediatrica

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Vitamina D in età pediatrica

Gruppo di lavoro	142
Metodi	143
Sintesi delle raccomandazioni	144
Introduzione	155
Definizione dello stato vitaminico D	160
Valutazione dello stato vitaminico D	163
Prevalenza di ipovitaminosi D in Italia in età pediatrica	165
La profilassi con vitamina D nel primo anno di vita	169
La profilassi con vitamina D nel nato pretermine	175
La profilassi con vitamina D da 1 a 18 anni	180
Azioni scheletriche della vitamina D	189
Il rachitismo carenziale	189
Vitamina D e massa ossea	198
Azioni extrascheletriche della vitamina D	207
Infezioni respiratorie	207
Asma	212
Dermatite atopica	217
Malattie allergiche	221
Altre infezioni	223
Diabete mellito di tipo 1	227
Malattie infiammatorie croniche intestinali	231
Obesità e sindrome metabolica	236
Autismo	239
Depressione	241
Gravidanza e allattamento	242
Trattamento dell'ipovitaminosi D	252
I passi ragionati del pediatra	256

VITAMINA D IN ETÀ PEDIATRICA

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori

Giuseppe di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche
Pediatria di Famiglia ASL Caserta- Regione Campania

Giuseppe Saggese

Presidente della Conferenza Permanente dei Direttori delle Scuole di Specializzazione di Pediatria

Coordinatore scientifico

Giuseppe Saggese

Segreteria generale

Francesco Vierucci

S.C. Pediatria, Ospedale San Luca, Lucca.

Gruppo di lavoro

Rino Agostiniani

Direttore Dipartimento Materno-Infantile
ASL 3 Pistoia

Gianni Bona

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Fabio Cardinale

U.O.C. di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari.

Domenico Careddu

Pediatria di libera scelta, Novara.

Irene Cetin

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Ospedale Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano.

Elena Chiappini

Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer,
Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Firenze.

Giovanni Corsello

Professore Ordinario di Pediatria - Clinica Pediatrica
Università degli Studi di Palermo – Presidente
Società Italiana di Pediatria (SIP)

Gian Luigi de' Angelis

UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e
UOC Clinica Pediatrica
Dipartimento Materno-Infantile dell'Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Parma

Daniele Giovanni Ghiglioni

Ambulatorio Allergologia Pediatrica, P.O. Macedonio
Melloni, Pediatria Melloni/Fatebenefratelli, Azienda
Ospedaliera Fatebenefratelli/Oftalmico, Milano.

Maddalena Massari

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Ospedale Luigi
Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano.

Emanuele Miraglia Del Giudice

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia
Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

Michele Miraglia Del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia
Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

Diego Peroni

Dipartimento di Scienze Mediche, sezione di
Pediatria, Università di Ferrara, Ferrara.

Flavia Prodam

Divisione di Pediatria, Endocrinologia, Dipartimento
di Scienze della Salute, Università del Piemonte
Orientale, Novara.

Luigi Terracciano

Pediatria di Libera scelta, ASL di Milano.

Con la collaborazione di:

Dora Di Mauro

Clinica Pediatrica e Dipartimento Materno-Infantile
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma.

Federica Gaiani

UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e
UOC Clinica Pediatrica
Dipartimento Materno-Infantile dell'Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Parma

Ludovica Facchini

Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer,
Dipartimento di Scienze della Salute, Università di
Firenze, Firenze.

Silvia Iuliano

UOC Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile
dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Gianluigi Laccetta

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria
Pisa, Pisa.

Società scientifiche rappresentate

Società Italiana di Pediatria (SIP)
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
In collaborazione con la Federazione Italiana Medici
Pediatri (FIMP)

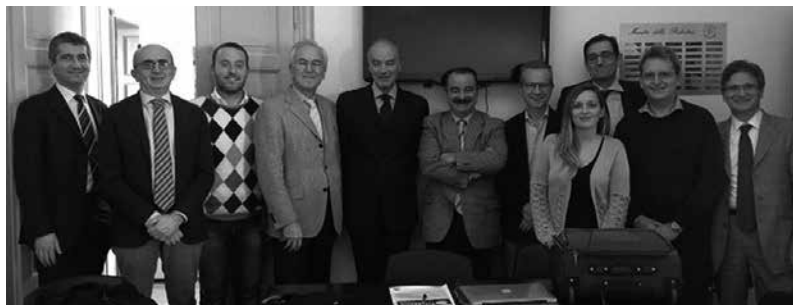


Nota

Le decisioni cliniche sul singolo paziente per essere razionali e adeguate alle effettive necessità del caso richiedono l'applicazione di raccomandazioni condizionate dalla massima parte degli esperti, fondate sulle migliori prove scientifiche, ma non possono prescindere dall'esperienza clinica e da tutte le circostanze di contesto.

Promulgazione, disseminazione e aggiornamento

I lavori sono stati svolti dividendo la stesura del documento in gruppi di lavoro che si sono confrontati in tre riunioni preliminari (20 febbraio, 13 aprile, 8 luglio 2015). Infine la versione preliminare del documento è stata divulgata a tutti i membri del panel ed è stata discussa durante un quarto incontro in data 1 settembre 2015. Il testo è stato quindi modificato ed approvato da tutti gli autori nella sua versione definitiva il 25 settembre. I contenuti del documento saranno divulgati mediante riviste scientifiche nazionali e internazionali, attraverso siti web delle Società Scientifiche rappresentate e mediante corsi di formazione specifici. Saranno inoltre presentati e discussi in occasione di Congressi Nazionali e Internazionali. Il testo sarà aggiornato ogni due anni a meno che la base di prova non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni obsolete.



Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una versione integrale della Consensus che può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale www.sipps.it sezione RIPPS.

Nessun componente del panel ha di-

chiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato nè ha ricevuto alcun compenso.

METODI**Destinatari e obiettivi della Consensus**

L'obiettivo della presente Consensus è fornire raccomandazioni mirate alla prevenzione dell'ipovitaminosi D in età pediatrica (0-18 anni), individuando i soggetti a rischio ed indicando le opportune modalità di profilassi/trattamento con vitamina D. La Consensus affronta anche le più recenti acquisizioni relative alle azioni scheletriche ed extrascheletriche della vitamina D nel bambino e nell'adolescente. La presente Consensus è rivolta principalmente ai pediatri di libera scelta ed ospedalieri.

Metodologia utilizzata

Il documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

- 1) individuazione di un gruppo multidisciplinare di esperti comprendente tutte le competenze utili all'elaborazione del documento;
- 2) formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare

attenzione alle aree di maggiore discussione;

- 3) revisione della letteratura scientifica in base a una strategia di ricerca in grado di identificare le prove scientifiche disponibili relative ai quesiti formulati;
- 4) valutazione e sintesi delle prove scientifiche raccolte;
- 5) i risultati dell'analisi sono stati quindi discussi ed approvati utilizzando il metodo della *Consensus conference* con formulazione di raccomandazioni basate sul parere degli esperti;
- 6) redazione del documento finale;
- 7) presentazione e pubblicazione della versione definitiva della Consensus;
- 8) programmazione di un eventuale aggiornamento dopo due anni.

Revisione della letteratura scientifica

La ricerca bibliografica è stata svolta consultando i database di Medline tramite PubMed, dal 1 gennaio 2005 al 1 settembre 2015. Sono stati inclusi gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana. Ar-

ticoli in altre lingue sono stati inclusi se particolarmente significativi. Per ogni capitolo le parole chiave usate per la strategia di ricerca sono state individuate dai componenti dei gruppi di lavoro (Appendice A, disponibile su richiesta). Sono stati inoltre considerati gli articoli ricavati da referenze bibliografiche degli studi selezionati inizialmente. La bibliografia è stata periodicamente aggiornata nel corso della stesura della Consensus. Gli abstract e gli articoli sono stati quindi valutati dai gruppi di lavoro che hanno selezionato gli articoli pertinenti favorendo le meta-analisi di trial clinici, le revisioni sistematiche, gli studi clinici randomizzati controllati, gli studi di coorte e gli articoli di inquadramento generale. E' stata inoltre effettuata una ricerca specificatamente mirata all'individuazione di linee guida ed altri documenti di consenso nazionali ed internazionali già disponibili. Gli articoli reperiti sono stati condivisi fra tutti i componenti del panel tramite una piattaforma web dedicata. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale.

Abbreviazioni (utilizzate in tutti i capitoli della Consensus)

1,25(OH)₂D	1,25-diidrossivitamina D	OR	odds ratio
25(OH)D	25-idrossivitamina D	PTH	paratormone
BMI	indice di massa corporea	RCT	studio randomizzato controllato
IC	intervallo di confidenza	RR	rischio relativo
		VDR	recettore per la vitamina D

Altre abbreviazioni specifiche sono riportate nei singoli capitoli.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

DEFINIZIONE DELLO STATO VITAMINICO D

Come si valuta lo stato vitaminico D di un individuo?

Lo stato vitaminico D si valuta con il dosaggio della 25-idrossivitamina D [25(OH)D], il metabolita epatico della vitamina D.

Quali livelli di 25(OH)D definiscono la sufficienza di vitamina D?

Livelli di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml definiscono uno stato vitaminico D sufficiente.

Quali livelli di 25(OH)D definiscono un quadro di insufficienza di vitamina D?

Livelli di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml definiscono uno stato di insufficienza di vitamina D.

Quali livelli di 25(OH)D definiscono un quadro di deficit di vitamina D?

Si definisce deficit di vitamina D la presenza di livelli di 25(OH)D < 20

ng/ml. Si definisce, inoltre, un deficit grave la presenza di livelli di 25(OH)D < 10 ng/ml; sotto di tale soglia è frequente la possibilità di sviluppare rachitismo carenziale.

Che cosa si intende con il termine ipovitaminosi D?

Il termine ipovitaminosi D comprende sia la condizione di deficit che di insufficienza e si definisce in presenza di livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml.

VALUTAZIONE DELLO STATO VITAMINICO D

Come si valuta lo stato vitaminico D?

Il metabolita utilizzato per la valutazione dello stato vitaminico D è la 25(OH)D totale che riflette i livelli circolanti sia di 25(OH)D3 che di 25(OH)D2.

Qual è la metodica standard per la misurazione della 25(OH)D?

La metodica standard è la spettro-

metria liquido massa a diluizione isotopica (ID-LC-MS), particolarmente raccomandata in epoca neonatale.

E' possibile utilizzare metodiche differenti dallo standard ID-LC-MS per il dosaggio della 25(OH)D?

Metodiche immunoenzimatiche pos-

sono essere utilizzate se eseguite in laboratori appositamente certificati, ma non si raccomandano in epoca neonatale.

Nei soggetti che assumono ergocalciferolo (vitamina D2) si raccomanda di utilizzare una metodica che valuti i livelli di 25(OH)D totali.

PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D IN ITALIA IN ETÀ PEDIATRICA

Qual è la prevalenza di ipovitaminosi D in età pediatrica in Italia?

Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D (superiore al 50%) su tutto il territorio italiano durante le varie epoche dell'età pediatrica (tabella 2

pag.166). Gli adolescenti sono particolarmente a rischio di ipovitaminosi D.

Quali fattori influenzano lo stato vitaminico D in Italia?

Nei neonati lo stato vitaminico D è influenzato dall'etnia, dalla stagione di na-

scita e dall'eventuale profilassi materna durante la gravidanza. Nei bambini e negli adolescenti lo stato vitaminico D è influenzato dall'etnia, dalla stagione in cui viene effettuata la valutazione dello stato vitaminico D, dall'indice di massa corporea e dall'esposizione solare.

LA PROFILASSI CON VITAMINA D NEL PRIMO ANNO DI VITA

Perché la profilassi con vitamina D nel primo anno di vita?

La profilassi con vitamina D durante il primo anno di vita è fondamentale per garantire uno stato vitaminico D adeguato e la prevenzione del rachitismo carenziale.

Chi sottoporre a profilassi con vitamina D?

Si raccomanda la profilassi con vitamina D in tutti i bambini indipendentemente dal tipo di allattamento. Infatti, il latte materno contiene quantità di vitamina D insufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D. D'altra parte un bambino alimentato con allattamento artificiale, considerando il fabbisogno idrico ed il contenuto di vitamina D delle formule (circa 400 UI/l), è in grado di assumere un litro di latte formulato solo quando raggiunge un peso di circa 5-6 Kg, quindi alcuni mesi dopo la nascita. Inoltre, al raggiungimento di tale peso, i lattanti vengono generalmente divezzati con riduzione della quota di latte formulato assunto.

Quale dose di vitamina D utilizzare per la profilassi nei nati a termine?

In assenza di fattori di rischio si raccomanda di somministrare 400 UI/die di vitamina D.

In presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 4 pag. 174) possono essere somministrate fino a 1.000 UI/die di vitamina D.

Quando iniziare la profilassi con vitamina D e per quanto tempo proseguirla?

Si raccomanda di iniziare la profilassi con vitamina D fin dai primi giorni di vita.

La profilassi deve essere proseguita per tutto il primo anno di vita.

Come somministrare la profilassi con vitamina D?

Si raccomanda di effettuare la profilassi con vitamina D mediante una somministrazione giornaliera.

La somministrazione di vitamina D2 o D3 risulta parimenti efficace.

I metaboliti e gli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non devono essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche. Tali metaboliti, infatti, espongono al

rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D.

Come effettuare la profilassi nei nati pretermine?

Nel nato pretermine con peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi si raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D. A tale proposito è opportuno considerare l'apporto di vitamina D somministrato attraverso l'alimentazione (nutrizione parenterale, latte materno fortificato, formula per pretermine).

Quando il neonato raggiunge un peso di 1.500 grammi e si alimenta con alimentazione enterale totale si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino ad un'età post concezionale pari a 40 settimane.

Nel nato pretermine con peso alla nascita superiore a 1.500 grammi si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino ad un'età post concezionale pari a 40 settimane. Dopo il compimento di un'età post concezionale pari a 40 settimane si consiglia di proseguire la profilassi con vitamina D secondo le raccomandazioni valide per i nati a termine.

LA PROFILASSI CON VITAMINA D DA 1 A 18 ANNI

Chi sottoporre a profilassi con vitamina D?

Bambini ed adolescenti con fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 5 pag. 186).

Si raccomanda di valutare lo stile di vita di bambini ed adolescenti per correggere eventuali fattori modificabili di rischio di deficit di vitamina D, in particolare una scarsa esposizione alla luce solare.

La dieta rappresenta una fonte trascurabile di vitamina D.

Si raccomanda di prestare particolare attenzione agli apporti di vitamina D durante il periodo adolescenziale.

Qual è l'apporto giornaliero di vitamina D raccomandato tra 1-18 anni di vita e quali schemi di somministrazione si possono utilizzare per la profilassi?

Nei soggetti a rischio di deficit, la profilassi con vitamina D può essere effettuata mediante la somministrazione giornaliera di 600-1.000 UI/die. E' possibile comunque prendere in considerazione, soprattutto nei casi di scarsa compliance, la profilassi effettuata mediante somministrazione intermittente (dosi settimanali o mensili per una dose cumulativa mensile di 18.000-30.000 UI di vitamina D) a partire dal 5°-6° anno di vita ed in particolare durante l'adolescenza.

Per quanto tempo proseguire la profilassi con vitamina D?

Per quanto riguarda la durata della

profilassi, in caso di scarsa esposizione solare durante l'estate la vitamina D dovrebbe essere somministrata nel periodo di tempo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). In caso di fattori di rischio permanenti di deficit di vitamina D, come ad esempio specifiche condizioni patologiche (tabella 5 pag. 186), la profilassi dovrebbe essere somministrata durante tutto l'anno.

Come effettuare la profilassi nel soggetto obeso?

Nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). Nel soggetto obeso, infatti, per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di vitamina D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati per l'età (Holick 2011). Nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate si consiglia la profilassi con vitamina D durante tutto l'anno.

Nei soggetti obesi si ribadisce inoltre l'importanza di promuovere l'esposizione alla luce solare e l'attività fisica all'aria aperta durante il periodo estivo.

Come effettuare la profilassi nei soggetti che assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D?

I soggetti in terapia con farmaci anticonvulsivi (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo e farmaci antiretrovirali dovrebbero ricevere almeno 2-3 volte i fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati per l'età.

Quale forma di vitamina D è indicata per la profilassi?

Nonostante i pochi dati disponibili, l'efficacia della profilassi con vitamina D2 sembra sovrapponibile a quella con vitamina D3.

I metaboliti e gli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non devono essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche. Tali metaboliti, infatti, espongono al rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D.

Quando dosare i livelli di 25(OH) D?

Non si consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D prima o durante la profilassi con vitamina D. Si consiglia la valutazione dei livelli di 25(OH)D (basale ed annualmente) nei soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi continuativa (tabella 5 pag. 186).

AZIONI SCHELETRICHE DELLA VITAMINA D

IL RACHITISMO CARENZIALE

Quali sono i fattori di rischio di rachitismo carenziale?

I bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo prolungato non sottoposti a profilassi con vitamina D, di colore, scarsamente esposti alla luce solare (ad esempio per motivi culturali o per prolungata istituzionalizzazione) sono particolarmente a rischio di sviluppare rachitismo carenziale. Nei paesi industrializzati la maggior parte dei casi descritti di rachitismo carenziale interessano bambini adottati o figli di immigrati.

Quali sono i segni di rachitismo carenziale?

I classici segni clinici del rachitismo sono dovuti all'accumulo di tessuto osteoide a livello metafisario (braccialetto, caviglia e rosario rachitici). Nel bambino che ha acquisito la deambulazione si può sviluppare deformità a livello degli arti inferiori. Durante l'adolescenza sono più frequentemente riportati sintomi aspecifici come mialgie agli arti inferiori o difficoltà a salire le scale. Tali manifestazioni sono dovute ai processi di miopatia prossimale secondari al deficit di vitamina D.

Come confermare la diagnosi di rachitismo carenziale?

Per confermare la diagnosi di rachitismo si consiglia una valutazione dei livelli di 25(OH)D e di altri parametri del metabolismo fosfo-calcico (paratormone, fosfatasi alcalina, calcio e fosforo), oltre all'esecuzione di RX a livello delle metafisi degli arti superiori ed inferiori.

Come si tratta il rachitismo carenziale?

La terapia del rachitismo carenziale si basa sulla somministrazione di vitamina D sotto forma di vitamina D2 (ergocalciferolo) o vitamina D3 (colecalciferolo).

Si consiglia un trattamento giornaliero per 8-12 settimane con 1.000 UI/die di vitamina D nei soggetti di età inferiore ad 1 mese, 1.000-5.000 UI/die nei soggetti di età compresa tra 1 e 12 mesi e 5.000-10.000 UI/die nei soggetti di età superiore ad 1 anno.

L'utilizzo dei metaboliti o degli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non è raccomandato per il trattamento del rachitismo carenziale. In caso di ipocalcemia è possibile considerare la somministrazione di calcitriolo.

E' possibile utilizzare una terapia con boli di vitamina D per il trattamento del rachitismo carenziale?

Negli adolescenti con scarsa compliance alla terapia giornaliera è possibile considerare la somministrazione di boli di vitamina D per un apporto totale non superiore alle 300.000-400.000 UI (ad esempio 50.000 UI una volta a settimana per 6-8 settimane consecutive o 100.000 UI una volta al mese per 3-4 mesi consecutivi). La somministrazione di boli > 300.000 UI non è raccomandata.

E' necessario associare altre terapie in corso di trattamento con vitamina D?

In caso di ipocalcemia acuta sintomatica (tetania o crisi convulsive) si

raccomanda la somministrazione di calcio gluconato 10% per via endovenosa.

In caso di ipocalcemia asintomatica o di normocalcemia, per la prevenzione della *hungry bone syndrome*, si consiglia di associare alla terapia con vitamina D una supplementazione con calcio elementare al dosaggio di 30-75 mg/Kg/die in 3 dosi (iniziare con il dosaggio maggiore e progressivamente ridurre la dose in 2-4 settimane).

E' necessario eseguire un monitoraggio nei pazienti trattati per rachitismo carenziale?

Nei soggetti trattati con somministrazioni giornaliere di vitamina D si consiglia un monitoraggio ad 1 mese (valutazione dei livelli di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina), a 3 mesi [valutazione dei livelli di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, magnesio, paratormone, 25(OH)D, rapporto calciuria/creatininuria; valutazione radiologica] ed una valutazione annuale dei livelli di 25(OH)D.

Nei soggetti trattati con boli di vitamina D il monitoraggio dipende dallo schema adottato.

Dopo il trattamento del rachitismo carenziale è necessario proseguire la supplementazione di vitamina D?

Al termine del trattamento e raggiunta la normalizzazione clinica, biochimica e radiologica, si consiglia di proseguire 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).

VITAMINA D E MASSA OSSEA

La vitamina D è un fattore implicato nella regolazione dei processi di acquisizione della massa ossea?

La vitamina D influenza i processi di acquisizione della massa ossea sia direttamente contribuendo alla regolazione del metabolismo fosfo-calcico che indirettamente stimolando lo sviluppo del tessuto muscolare.

La profilassi con vitamina D deve essere raccomandata per ottimizzare i processi di acquisizione della massa ossea?

Durante il primo anno di vita la profilassi con vitamina D è raccomandata essenzialmente per la prevenzione del rachitismo carenziale.

Dopo il primo anno di vita l'evidenza attuale basata sugli studi di associazione e di supplementazione disponibili sembra confermare un effetto positivo della supplementazione con vitamina D sui processi di acquisizione della massa ossea in bambini ed adolescenti con deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml].

E' raccomandata la supplementazione con vitamina D nella donna in

gravidanza per ottimizzare i processi di acquisizione della massa ossea del nascituro?

Gli studi disponibili, essenzialmente di associazione, sembrano indicare che lo stato vitaminico D materno durante la gravidanza possa influenzare i processi di acquisizione della massa ossea del feto e del nascituro, anche nelle epoche successive della vita fino al raggiungimento del picco di massa ossea. Tali risultati rappresentano quindi un'ulteriore indicazione per promuovere la profilassi con vitamina D in gravidanza (vedi capitolo "Gravidanza e allattamento").

AZIONI EXTRASCHELETRICHE DELLA VITAMINA D

INFEZIONI RESPIRATORIE

Esiste un rapporto tra ipovitaminosi D e severità o incidenza delle infezioni respiratorie nel bambino?

I dati disponibili in letteratura fanno ipotizzare l'esistenza di un'associazione tra deficit di vitamina D e la severità o l'incidenza delle infezioni respiratorie nel bambino.

E' utile impiegare la vitamina D nella terapia delle infezioni respiratorie del bambino?

Ad oggi non esistono evidenze circa l'utilità di somministrare la vitamina D

nella terapia delle infezioni respiratorie al di fuori della condizione di un'ipovitaminosi D documentata.

E' utile impiegare la vitamina D nella prevenzione primaria o secondaria delle infezioni respiratorie del bambino?

Ad oggi non esistono evidenze definitive che indichino l'efficacia di un utilizzo della vitamina D nella prevenzione delle infezioni respiratorie (non associate a wheezing) o delle infezioni respiratorie ricorrenti, al di fuori della somministrazione in bambini carenti. È comunque noto che per poter eser-

citare un effetto regolatorio sul sistema immunitario sono auspicabili livelli ematici di 25(OH)D superiori rispetto a quelli necessari per la prevenzione del rachitismo carenziale. E' possibile che, anche nei paesi a più alto tenore di vita, la somministrazione di vitamina D possa servire nella prevenzione dell'otite media acuta non complicata, ma ad oggi questa affermazione è supportata da un unico studio randomizzato controllato. E' comunque auspicabile che anche in questa condizione la supplementazione venga fatta precedere da un dosaggio dei livelli circolanti di 25(OH)D.

ASMA

La vitamina D valutata in gravidanza o su sangue da cordone ombelicale ha un ruolo nell'incidenza di asma?

La meta-analisi di Fares e la maggior parte degli studi clinici che hanno misurato i livelli di 25(OH)D da sangue del cordone ombelicale o durante la gravidanza non hanno trovato alcuna associazione tra i livelli di 25(OH)D e lo sviluppo di asma nelle età successive.

La vitamina D ha un ruolo sulla prevalenza di asma?

Diversi studi hanno evidenziato una relazione tra latitudine, ipovitaminosi D nella popolazione ed incremento della

prevalenza di asma allergico nella popolazione pediatrica.

La vitamina D ha un ruolo sulla prevalenza di asma grave?

La meta-analisi di Fares e la maggior parte degli studi clinici selezionati hanno evidenziato che a ridotti livelli sierici di 25(OH)D era associata un'aumentata gravità dell'asma.

La vitamina D ha un ruolo nella prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche?

La maggior parte degli studi hanno riscontrato che ridotti livelli sierici di 25(OH)D erano associati ad un aumentato rischio di riacutizzazioni asmatiche che richiedevano l'osped-

alizzazione o trattamento medico. Recenti meta-analisi sottolineano come la supplementazione con alte dosi di vitamina D (variabili tra 500 UI/die e 2.000 UI/die a seconda degli studi considerati) possa ridurre il rischio di riacutizzazione di asma.

La supplementazione con vitamina D migliora il controllo dell'asma?

La maggior parte degli studi ha riscontrato che la supplementazione con vitamina D determina un miglioramento dei sintomi asmatici valutati mediante score. Nei diversi studi è riscontrabile una grande eterogeneità nelle dosi e nei tempi di somministrazione della vitamina D.

DERMATITE ATOPICA

Esiste una correlazione tra livelli di 25(OH)D e prevalenza della dermatite atopica?

In letteratura vi è una chiara associazione tra livelli ridotti di 25(OH)D e l'aumento di incidenza e/o severità della dermatite atopica nei bambini. Peraltro, altri studi dimostrano una correlazione inversa o l'assenza di associazione. Allo stato attuale quindi la correlazione è più evidente che in passato pur non potendosi assegnare un chiaro ruolo patogenetico alla vitamina D nella dermatite atopica.

La supplementazione con vitamina D può essere utile nella dermatite atopica?

Negli adulti i dati sono piuttosto contrastanti, mentre nei bambini vi è una maggiore evidenza sul possibile effetto della supplementazione con vitamina D sui parametri di severità della dermatite atopica ma i risultati contrastanti, il numero esiguo di pazienti trattati, la mancanza di un gruppo di controllo, la selezione di popolazioni particolari rendono al momento piuttosto aleatoria la possibilità di raccomandare la supplementazione con vitamina D in tutti i bambini con dermatite atopica. L'analisi globale dei lavori suggerisce

pertanto di non raccomandare l'uso generalizzato della vitamina D nella terapia della dermatite atopica, in mancanza di dati ottenuti su popolazioni pediatriche più ampie, valutati con studi randomizzati controllati, e con un follow-up sufficientemente lungo per valutare anche eventuali effetti collaterali a distanza. Nei pazienti con maggiore severità della dermatite atopica e con ipovitaminosi D [valutata mediante dosaggio dei livelli di 25(OH)D] può essere utile un trial di supplementazione, mirato al ripristino di uno stato vitaminico D sufficiente e alla valutazione con metodica standardizzata (SCORAD) dell'eventuale miglioramento della dermatite.

MALATTIE ALLERGICHE

Che relazione esiste tra malattie allergiche e vitamina D?

I dati della letteratura suggeriscono l'esistenza di un rapporto tra latitudine e conseguente livello di esposizione solare, livelli di 25(OH)D e prevalenza di malattie allergiche e severità

delle stesse. I dati però provenienti dagli studi osservazionali, pur essendo incoraggianti, sono contrastanti.

E' possibile prevenire le allergie con la somministrazione di vitamina D?

I dati che abbiamo sono contrastanti: l'unico studio randomizzato controllato disponibile non mostra

un effetto preventivo di riduzione delle malattie allergiche. L'uso della supplementazione con vitamina D per la prevenzione primaria delle malattie allergiche rimane quindi un campo di studio suggestivo ma non può essere raccomandato alla luce delle attuali conoscenze ed evidenze.

ALTRE INFEZIONI

Lo stato vitaminico D è associato al rischio di infezioni in età pediatrica?

Sebbene lo stato di ipovitaminosi D sia stato riscontrato con maggiore frequenza in bambini affetti da diversi tipi di patologie infettive, quali tubercolosi, HIV, epatiti virali o diarrea acuta, non esistono al momento sufficienti evidenze per dimostrare un rapporto di causa-effetto di tale associazione.

Esistono patologie infettive nelle quali è raccomandato il dosaggio dei livelli di 25(OH)D?

In alcune patologie infettive è do-

cumentata un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D. Tuttavia, le evidenze disponibili permettono di raccomandare la valutazione routinaria dei livelli di 25(OH)D solamente nei soggetti affetti da tubercolosi e da infezione da HIV, in quanto potrebbero beneficiare di un'eventuale supplementazione con vitamina D.

E' indicata la supplementazione con vitamina D per ridurre il rischio o la gravità di infezioni in età pediatrica?

Sebbene alcuni dati della letteratura siano promettenti, non c'è al momento sufficiente evidenza per raccomandare la supplementazio-

ne con vitamina D al fine di ridurre l'incidenza o la gravità delle infezioni in età pediatrica. In particolari sottopopolazioni di pazienti come quelli con tubercolosi attiva o infezione da HIV esistono evidenze che suggerirebbero un miglioramento di alcuni parametri auxologici o clinici in seguito alla supplementazione con vitamina D. Sono tuttavia necessari ulteriori rigorosi ed ampi studi prima di poter raccomandare la supplementazione routinaria in tali pazienti, considerando il *setting* di cura, lo stato di nutrizione, l'età, eventuali co-infezioni e la aderenza alla terapia anti-infettiva.

DIABETE MELLITO DI TIPO 1**I soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 sono una popolazione a rischio di ipovitaminosi D?**

I bambini e gli adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1 sono una popolazione a rischio di ipovitaminosi D.

Quale è l'apporto di vitamina D suggerito nei bambini ed adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1?

L'apporto di vitamina D consigliato nei soggetti affetti da diabete mellito

di tipo 1 è il medesimo della popolazione pediatrica generale, in base all'età (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D").

Come eseguire il trattamento con vitamina D in caso di deficit nei bambini ed adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1?

Nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 con deficit di vitamina D si consiglia il trattamento raccomandato per la popolazione pediatrica generale.

La profilassi con vitamina D può prevenire lo sviluppo del diabete mellito di tipo 1 nelle popolazioni ad alto rischio?

Al momento non vi sono evidenze che indichino che la profilassi con vitamina D ritardi o protegga lo sviluppo del diabete mellito di tipo 1. Si raccomanda, invece, di mantenere l'apporto di vitamina D consigliato per età (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D") e di trattare i soggetti qualora fosse presente un deficit di vitamina D (vedi capitolo "Trattamento dell'ipovitaminosi D").

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**Quando è indicato il dosaggio dei livelli sierici di 25(OH)D nel paziente affetto da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)?**

Sempre. Inoltre, la decisione di dosare i livelli di 25(OH)D nei bambini affetti da MICI dovrebbe essere indipendente dalla diagnosi (morbo di Crohn o rettocolite ulcerosa), vista anche l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D in questi pazienti.

È necessario monitorare i livelli sierici di 25(OH)D nel follow-up del paziente affetto da MICI?

Lo stato vitaminico D andrebbe mo-

nitorato almeno una volta all'anno nel periodo fine inverno-inizio primavera, specialmente nei soggetti di pelle scura (ispanici, afro-americani). Potrebbe essere utile, inoltre, valutare i livelli di 25(OH)D in relazione all'attività di malattia, ai bassi livelli di albumina sierica (<3 g/dl) e all'evidenza di compromissione nutrizionale.

Qual è il fabbisogno raccomandato di vitamina D nei soggetti affetti da MICI?

I soggetti con malassorbimento intestinale necessitano di apporti di vitamina D 2-3 volte superiori a quelli raccomandati per la popolazione generale, per cui nei soggetti affetti da MICI si consiglia una profilassi gior-

naliera continuativa con 1.000-1.500 UI/die di vitamina D.

Come trattare il deficit di vitamina D nei soggetti affetti da MICI?

Nei soggetti affetti da MICI con deficit di vitamina D si consiglia un trattamento mediante somministrazione giornaliera di vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (pari a 4.000-6.000 UI/die) rispetto a quelle raccomandate per la popolazione generale, per almeno 6-8 settimane, seguito da una dose di mantenimento 2-3 volte superiore ai fabbisogni raccomandati per età (pari a 1.000-1.500 UI/die) (vedi capitolo "trattamento dell'ipovitaminosi D").

CELIACHIA**La valutazione dei livelli di 25(OH)D è indicata nel soggetto affetto da celiachia?**

Si consiglia una valutazione dei livelli di 25(OH)D alla diagnosi di malattia celiaca e dopo 6-12 mesi dall'inizio della dieta priva di glutine. Non sono necessari ulteriori

controlli in caso di documentata normalizzazione dei livelli di 25(OH)D e stretta aderenza alla dieta priva di glutine.

Come trattare il deficit di vitamina D nei soggetti affetti da celiachia?

Per il trattamento del deficit di vitamina D nei soggetti con diagnosi recente di malattia celiaca valgono le medesime indicazioni fornite per

il trattamento del deficit nei soggetti con MICI, in quanto tali condizioni si associano a malassorbimento intestinale.

Poiché la dieta priva di glutine ripristina il normale assorbimento intestinale, dopo il trattamento si consiglia una profilassi di mantenimento secondo le modalità ed i fabbisogni raccomandati per età (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D").

OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

I bambini obesi sono a rischio di ipovitaminosi D?

Numerose evidenze epidemiologiche mostrano come i soggetti obesi rappresentino una categoria a rischio di ipovitaminosi D.

Quale di queste due condizioni rappresenta il *primum movens* della loro associazione?

L'obesità rappresenta la causa e non l'effetto di tale associazione; il tessuto adiposo costituisce il sito di deposito della 25(OH)D che quindi si trova in concentrazioni ridotte nel siero.

L'ipovitaminosi D conferisce al bambino obeso un rischio maggiore per lo sviluppo delle complicanze?

Attualmente i dati derivanti dalla letteratura non consentono di afferma-

re con certezza che l'ipovitaminosi D costituisca un'aggravante del quadro metabolico di un soggetto obeso.

La somministrazione di vitamina D è in grado di migliorare il profilo metabolico dei pazienti?

Data l'incoerenza e l'esiguo numero di studi prodotti, non si può concludere circa l'efficacia della supplementazione con vitamina D nel migliorare le complicanze dell'obesità.

I pazienti obesi devono essere sottoposti a profilassi con vitamina D?

Nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). Nel soggetto obeso, infatti, per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di vi-

timana D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati per l'età. Nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate si consiglia la profilassi con vitamina D durante tutto l'anno.

Nei soggetti obesi si ribadisce inoltre l'importanza di promuovere l'esposizione alla luce solare e l'attività fisica all'aria aperta durante il periodo estivo.

E' indicato eseguire il dosaggio sierico della vitamina D nel soggetto obeso?

Non si consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D prima o durante la profilassi con vitamina D nel soggetto obeso. Nel caso in cui il soggetto non riceva la profilassi e segua uno stile di vita sedentario prevalentemente indoor, si consiglia di effettuare il dosaggio sierico per individuare un eventuale deficit.

AUTISMO

Esiste un'associazione tra ipovitaminosi D ed autismo?

Non si hanno dati certi circa la eventuale relazione di causa-effetto tra le due condizioni.

La supplementazione con vitamina D comporta un miglioramento clinico del paziente?

Al momento le evidenze scientifiche sono esigue e contrastanti, pertanto non è possibile concludere circa l'effetto della vitamina D sulla performance del paziente.

E' indicato eseguire il dosaggio sierico dei livelli di 25(OH)D nel paziente autistico?

Non si consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D nei bambini autistici.

DEPRESSIONE

Esistono evidenze che giustifichino un'associazione tra ipovitaminosi D e depressione?

Mancano studi epidemiologici di associazione che consentano di poter affermare l'esistenza di tale correlazione.

Variazioni dei livelli di 25(OH)D influenzano la sintomatologia depressiva?

Attualmente non sono disponibili sufficienti e valide evidenze che permettano di consigliare la somministrazione di vitamina D nel soggetto affetto da depressione allo scopo di

migliorarne il tono dell'umore.

È indicato eseguire il dosaggio dei livelli di 25(OH)D nel paziente depresso?

Non si consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D nel paziente depresso.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**In chi valutare i livelli di 25(OH)D?**

Non è raccomandato uno screening routinario dei livelli di 25(OH)D in tutte le donne gravide e nelle donne che allattano.

Chi sottoporre a supplementazione con vitamina D?

Si raccomanda la supplementazione con vitamina D in tutte le donne gra-

vide e le donne che allattano.

Qual è la dose consigliata per la supplementazione di vitamina D in gravidanza e allattamento?

La dose di vitamina D raccomandata per la supplementazione nelle donne gravide e nelle donne che allattano è pari a 600 UI/die. Nelle donne con fattori di rischio per deficit di

vitamina D i dosaggi dovrebbero essere superiori, pari a 1.000-2.000 UI/die (tabella 1 pag 249).

Per quanto tempo proseguire la profilassi con vitamina D?

Fin dall'inizio della gravidanza, per tutta la durata della gravidanza e dell'allattamento.

TRATTAMENTO DELL'IPOVITAMINOSI D

Come si tratta il deficit di vitamina D [livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml]?

Per i bambini e gli adolescenti con deficit di vitamina D si consiglia un trattamento con 2.000 UI/die o 50.000 UI/settimana di vitamina D3 o D2 per 6-8 settimane (8 settimane negli adolescenti) al fine di ottenere uno stato vitaminico D sufficiente [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; 600-1.000 UI/die di vitamina D per i soggetti tra 1 e 18 anni, vedi capitoli "La profilassi con vitamina D").

Esistono condizioni particolari in

cui lo schema di trattamento del deficit di vitamina D può essere differente?

Nei soggetti con deficit di vitamina D affetti da obesità, malassorbimento o che assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D [anticonvulsivanti (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo, farmaci anti-retrovirali] si consiglia un trattamento mediante somministrazione giornaliera di vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (4.000-6.000 UI/die), come da indicazioni dell'Endocrine Society (Holick 2011).

E' possibile utilizzare schemi terapeutici mensili o una tantum per il

trattamento del deficit?

Sulla base dei dati scientifici ad ora disponibili, ivi compresa l'assenza di dati italiani, al momento non si consigliano schemi differenti da quelli giornalieri o settimanali per il trattamento del deficit di vitamina D.

Cosa fare in caso di riscontro di insufficienza di vitamina D [livelli di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml]?

In caso di riscontro di insufficienza di vitamina D, in particolare nei soggetti a rischio di deficit, si consiglia la profilassi con vitamina D secondo le modalità e i fabbisogni raccomandati per età (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D").

INTRODUZIONE

Abbreviazioni:

- UVB: ultravioletti B
- MED: dose minima eritematosa

Sistema endocrino della vitamina D

La vitamina D svolge un ruolo fondamentale nel regolare l'omeostasi fosfo-calcica ed in particolare i processi di mineralizzazione ossea. Con il termine vitamina D si intendono due diverse forme presenti in natura: la vitamina D3 (colecalciferolo), di origine animale, e la vitamina D2 (ergocalciferolo), di origine vegetale. L'uomo è in grado di sintetizzare vitamina D3 a livello cutaneo in seguito all'esposizione alla luce solare e può introdurre con la dieta vitamina D3 e vitamina D2, presenti tuttavia in quantità significative solo in alcuni cibi (ad esempio salmone, sardina, olio di fegato di merluzzo, etc.). Dunque se non consideriamo gli alimenti fortificati artificialmente, l'apporto di vitamina D con la dieta può essere ritenuto trascurabile ed il 90% circa della vitamina D deriva dall'esposizione solare (Hossein-nezhad 2013a, Gröber 2013).

A livello cutaneo, in seguito ad irraggiamento ultravioletto B (UVB, lunghezza d'onda compresa fra 290 e 315 nm) del 7-deidrocolesterolo presente negli strati basale e spinoso dell'epidermide, viene prodotta pre-vitamina D3, una molecola instabile che viene trasformata in vitamina D3 tramite un processo di termo-conversione. Una proteina di trasporto, la *vitamin D binding protein*, veicola la vitamina D al fegato dove viene idrossilata in posizione 25 dalla 25-idrossilasi a formare la 25-idrossivitamina D [25(OH)D] che è il maggior metabolita circolante della vitamina D e che rappresenta quindi l'indice più accurato per valutare lo stato vitaminico D di un individuo. La 25(OH)D giunge quindi al rene dove subisce

una seconda idrossilazione da parte dell'1-alfa-idrossilasi renale formando così la 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D] o calcitriolo, la forma ormonale attiva della vitamina D (Holick 1971, Holick 2012, Hossein-nezhad 2013a, Saggese 2015). L'1,25(OH)₂D si lega quindi al recettore per la vitamina D (VDR) espresso a livello nucleare dalle cellule del piccolo intestino; il recettore attivato forma un complesso con il recettore X dell'acido retinoico che va a legarsi agli elementi di risposta alla vitamina D (*vitamin D-responsive elements*). Tutto ciò comporta la trascrizione di geni che fanno esprimere canali per il calcio da parte degli enterociti con conseguente aumento dell'assorbimento intestinale del calcio. L'1,25(OH)₂D promuove, inoltre, l'assorbimento intestinale di fosforo. Il calcitriolo non agisce soltanto promuovendo l'assorbimento di calcio e fosforo a livello degli enterociti ma è in grado di regolare l'omeostasi fosfo-calcica a vari livelli. Infatti, quando i livelli di calcio assunti con la dieta sono inadeguati, il calcitriolo interagisce con il VDR espresso dagli osteoblasti facendo loro esprimere la citochina RANKL. Questa citochina lega quindi il recettore RANK espresso sulla membrana plasmatica dei preosteoclasti portando questi ultimi a maturazione e favorendo il riassorbimento di calcio e fosforo a livello del tessuto osseo. L'azione del calcitriolo è quindi sinergica con quella del paratormone (PTH), l'ormone ipercalcemizzante prodotto dalle paratiroidi. Il PTH agisce a livello osseo, dove stimola il riassorbimento di calcio da parte degli osteoclasti, e a livello renale dove promuove il riassorbimento tubulare di calcio, l'escrezione di fosfato e la conversione della vitamina D nella sua forma ormonale attiva (Hossein-nezhad 2013a).

Fonti di approvvigionamento di vitamina D

Esposizione solare

La radiazione solare ultravioletta B (UVB) è fondamentale per la sintesi di vitamina D. L'efficacia della radiazione solare è influenzata da molti fattori: pigmentazione cutanea, latitudine, momento della giornata e stagione dell'anno durante la quale ci si espone al sole, inquinamento atmosferico, percentuale di cute esposta, tipo di vestiario ed utilizzo di filtri solari. In particolare, l'angolo dello zenit del sole influenza considerevolmente la sintesi cutanea di vitamina D3 (Waker 2013b, Saraff 2015). Infatti, un angolo più obliquo risulta in un maggior assorbimento dei raggi UVB da parte dello strato di ozono. Questo è il motivo per cui l'esposizione alla luce solare in inverno o al di fuori delle ore centrali della giornata (prima delle 10 del mattino o dopo le 15 del pomeriggio) determina una minima o addirittura assente produzione di vitamina D (Holick 2007a, Waker 2013b). L'incremento della pigmentazione melanica della pelle riduce la sintesi di vitamina D in quanto la melanina assorbe la radiazione UVB. Allo stesso modo, l'applicazione regolare di filtri solari riduce drasticamente la produzione cutanea di vitamina D (ad esempio un filtro con fattore di protezione solare pari a 30 riduce la sintesi di vitamina D del 95-99%) (Hossein-nezhad 2013a). Nel Medio Oriente e nei paesi arabi, nonostante una situazione climatica con elevata irradiazione solare, il deficit di vitamina D è frequente soprattutto nelle donne a causa di motivi culturali e religiosi che vietano di stare all'aperto o di esporre al sole gran parte del proprio corpo (Bishop 2006). L'esposizione cutanea agli UVB viene misurata in dosi minime eritematose

(MED): 1 MED corrisponde alla quantità di UVB necessaria a causare un minimo eritema cutaneo. Negli adulti l'esposizione dell'intera superficie corporea a 1 MED permette il rilascio in circolo di 10.000-20.000 UI di vitamina D nelle 24 ore, mentre l'esposizione del 40% del corpo ad un quarto di MED può generare 1.000 UI/die (Holick 2012). I bambini necessitano, rispetto agli adulti, di una minore esposizione alla luce solare per produrre sufficienti quantità di vitamina D, sia per la loro maggior superficie corporea in rapporto al volume che per la loro maggior capacità di produrre vitamina D (Paller 2011). Infatti, con l'avanzare dell'età la quantità di 7-deidrocolesterolo presente a livello della cute si riduce, con conseguente ridotta sintesi di vitamina D. E' stato dimostrato che a parità di esposizione solare un soggetto di 70 anni produce solo il 25% di vitamina D rispetto ad un soggetto di 20 anni (Hossein-nezhad 2012, Hossein-nezhad 2013a, Wacker 2013b). Nel 1985 Specker ha dimostrato che un lattante può ottenere valori di 25(OH)D maggiori di 11 ng/ml (in Cincinnati, Ohio) esponendo al sole durante il periodo estivo il volto e le mani 2 ore alla settimana, oppure sono sufficienti 30 minuti di esposizione se il bambino indossa soltanto il pannolino (Specker 1985). Comunque, la durata dell'esposizione solare capace di mantenere i valori di 25(OH)D > 30 ng/ml in età evolutiva, il valore proposto attualmente come indice di uno stato di sufficienza di vitamina D, deve ancora essere determinata, in particolare a seconda del momento della giornata, della stagione e del colorito della pelle (Misra 2008). Per quanto riguarda la situazione italiana, è stato dimostrato che alla latitudine di Pisa (43°N), la sintesi cutanea di vitamina D avviene soltanto in alcuni mesi dell'anno in rapporto alla quantità di raggi UVB che raggiungono la superficie terrestre. In autunno

inoltrato, nei mesi invernali e all'inizio della primavera, il bambino, anche se esposto al sole, non è in grado di produrre vitamina D (Saggese 1992a). Durante i mesi invernali, quindi, l'esposizione ai raggi solari è inefficace nel produrre un'adeguata sintesi di pre-vitamina D3: in questo periodo dell'anno un adeguato stato vitaminico D può essere garantito solo dalle riserve endogene di vitamina D accumulate durante il periodo estivo o da una supplementazione esogena. D'altra parte, una prolungata esposizione alla luce solare nei mesi estivi, oltre a essere potenzialmente dannosa, non può incrementare in maniera proporzionale la produzione di vitamina D poiché la pre-vitamina D3, raggiunto un livello soglia, viene degradata in prodotti inerti come il lumisterolo e il tachisterolo (Holick 1980, Webb 1989). L'esposizione ai raggi UVB durante l'infanzia è stata messa in relazione con l'insorgenza, negli anni successivi, di tumori cutanei. A tale proposito l'Accademia Americana di Pediatria ha raccomandato che i lattanti sotto i 6 mesi di vita non vengano esposti direttamente alla luce solare e ha suggerito l'uso di abiti protettivi e creme solari per i bambini più grandi (Balk 2011, Council on Environmental Health 2011). Anche altri autori sconsigliano l'esposizione alla luce solare senza protezioni, in quanto considerano la supplementazione degli alimenti con vitamina D come il metodo più sicuro per raggiungere uno stato vitaminico D ottimale (Gilchrest 2008). L'esposizione prolungata agli UVB è stata associata al rischio di sviluppare cheratosi attinica e carcinoma cutaneo a cellule squamose, mentre altri tumori cutanei, come il melanoma e il carcinoma cutaneo a cellule basali, sono da mettere maggiormente in relazione con l'esposizione a un tipo diverso di raggi ultravioletti contenuti nella luce solare, gli ultraviolet-

ti A (Armstrong 2001, Misra 2008). In risposta a quanti sconsigliano di esporre i bambini alla luce solare, Holick (Holick 2007b) fa notare che evitare l'esposizione diretta alla luce solare aumenta pericolosamente il rischio di deficit di vitamina D e sottolinea come sia sufficiente esporre per 5-30 minuti le braccia e le gambe (in base a tutti i parametri che influenzano l'efficacia della radiazione solare, precedentemente ricordati) due volte alla settimana nell'orario compreso fra le ore 10 e le ore 15, in primavera, estate e autunno, periodo in cui maggiormente gli UVB raggiungono la superficie terrestre. Ovviamente i bambini dalla carnagione scura necessitano di tempi di esposizione alla luce solare maggiori. Per tempi di esposizione maggiori, l'uso di filtri con un fattore di protezione solare di 15 o superiore è raccomandato per prevenire gli effetti dannosi dell'esposizione cronica ed eccessiva alla luce solare (Holick 2007b, Wacker 2013a).

Contenuto di vitamina D nel latte umano, nelle formule e negli alimenti

Il latte materno rappresenta l'alimento più adatto per la nutrizione del bambino, ma contiene scarse quantità di vitamina D nella frazione liposolubile (<50 UI/l) (Hollis 1981b, Saggese 1989). Le concentrazioni di vitamina D inizialmente descritte nella frazione idrosolubile (Sahashi 1967, Lakdawala 1977) erano esclusivamente il risultato di un errore di laboratorio (Hollis 1981a). Questa erronea convinzione ha determinato una scarsa diffusione della supplementazione con vitamina D negli allattati al seno negli anni '70 e '80, con la conseguente evidenza di numerosi casi di rachitismo in quegli anni (Saggese 1992b).

Nel lattante alimentato con latte formulato l'apporto di vitamina D dipende dal contenuto di vitamina D delle formule e dalla quantità di formula

assunta giornalmente dal lattante. Il contenuto di vitamina D delle formule può essere variabile (40-120 UI/100 Kcal) (Commission directive 2006/141/EC), ma generalmente intorno a 400 UI/l. Sulla base del fabbisogno idrico, un lattante riceve con la formula 400 UI/die (apporto adeguato o *adequate intake* secondo l'Institute Of Medicine nel primo anno di vita) (IOM 2011) solo quando raggiunge un peso di circa 5-6 Kg. Da considerare poi che, raggiunto tale peso, un bambino viene divezzato con conseguente riduzione della quantità giornaliera di latte assunta (Saggese 2015).

La maggior parte degli alimenti contiene scarse quantità di vitamina D, ad eccezione dei pesci grassi (aringa, salmone, sgombero, halibut, sarda, pesce azzurro, merluzzo) raramente consumati dai bambini (Holick 2007b, Misra 2008) (tabella 1). Pertanto, la dieta non deve essere considerata una fonte adeguata di vitamina D per l'uomo tranne in alcune popolazioni residenti ad elevate latitudini in cui il pesce, l'olio e le uova di pesce rappresentano importanti fonti di sostentamento (Brustad 2004, Bersamin 2007). Alcuni paesi come gli Stati Uniti, il Canada e il Regno Unito, hanno adottato, ormai da molti anni, la fortificazione di alcuni alimenti con vitamina D (latte, margarina, yogurt, cereali e succhi/bevande a base di frutta). In Italia, pochi latti o yogurt del commercio sono supplementati con vitamina D e/o calcio. Comunque, l'apporto di vitamina D nel latte fortificato può risultare insufficiente rispetto ai fabbisogni raccomandati e non tutte le fasce della popolazione assumono regolarmente questi alimenti. Queste evidenze indicano che il latte e gli alimenti in generale, anche se fortificati con vitamina D (almeno alle dosi attualmente utilizzate o consentite) non rappresentano una modalità ottimale per la prevenzione dell'ipovitaminosi D nel bambino e nell'adolescente.

Tabella 1. Contenuto di vitamina D (UI/100 g o UI/l) in alcuni alimenti.

Alimento	Contenuto medio di vitamina D, UI
<i>Latte e latticini</i>	
Latte vaccino	5 - 40/l
Latte di capra	5 - 40/l
Burro	30/100 g
Yogurt	2,4/100 g
Panna	30/100 g
Formaggi	12 - 40/100 g
<i>Altri alimenti</i>	
Maiale	40 - 50/100 g
Fegato di manzo	40 - 70/100 g
Dentice, merluzzo, orata, palombo, sogliola, trota, salmone, aringhe	300 - 1.500/100 g
Olio di fegato di merluzzo	400/5 ml
Tuorlo d'uovo	20/100 g

Azioni scheletriche della vitamina D

La vitamina D è un ormone fondamentale per la regolazione del metabolismo fosfo-calcico. Il rachitismo carenziale, la conseguenza estrema del deficit di vitamina D, è una patologia caratterizzata da una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo neoformato (tessuto osteoide) e da ridotta o assente calcificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento, con successiva deformazione. Il rachitismo è una patologia tipica dell'età evolutiva in quanto si presenta prima della saldatura delle epifisi delle ossa lunghe e colpisce soprattutto le ossa in più rapido accrescimento come il cranio, le coste, il polso, le ginocchia e le caviglie che possono deformarsi con conseguente disabilità (Saggese 2010). Inoltre, il rachitismo può comportare effetti negativi a lungo termine con alterazione dei processi di acquisizione della massa ossea ed aumentato rischio di osteoporosi in età adulta (Elder 2014). Il rachitismo interessa soprattutto i periodi di rapida crescita come la prima infanzia e l'adolescenza, con presentazione clinica variabile. Le classiche deformità ossee (braccialetto rachitico, caviglia rachitica, rosario rachitico, deformità

a carico degli arti inferiori, vedi capitolo "Il rachitismo carenziale") sono per lo più riscontrabili nel bambino, mentre durante l'adolescenza sono più frequentemente descritti sintomi aspecifici come mialgie agli arti inferiori o difficoltà a salire le scale dovuti ai processi di miopatia prossimale secondari al deficit di vitamina D (Saggese 2015, Narchi 2001).

Oltre all'azione di prevenzione del rachitismo carenziale, la vitamina D gioca un ruolo importante nella promozione dei processi di acquisizione della massa ossea e nel raggiungimento del picco di massa ossea, definito come il livello più elevato di massa ossea raggiungibile durante la vita come risultato di una crescita normale, fondamentale per la prevenzione dell'osteoporosi in età adulta (Winzenberg 2013, Golden 2014).

Il picco di massa ossea viene raggiunto generalmente al termine della maturazione scheletrica, tra i 18-20 anni nelle femmine e tra i 20-23 anni nei maschi (Booth 2010). Diversi studi hanno dimostrato come l'ipovitaminosi D in bambini e adolescenti si possa associare a ridotti livelli di densità minerale ossea con possibile alterazione del picco di massa ossea (Shaw 2013a,

Saggese 2015). Una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi di 6 studi randomizzati ha valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulla massa ossea in bambini ed adolescenti sani, mostrando la tendenza verso un modesto effetto della supplementazione a livello della densità minerale ossea lombare, effetto che non raggiungeva la significatività statistica. La supplementazione con vitamina D determinava però un incremento significativo della massa ossea nei soggetti con valori ridotti di 25(OH)D (Winzenberg 2010, Winzenberg 2011). Simili conclusioni sono state riportate anche dall'Institute of Medicine (IOM 2011). Tuttavia la relazione tra stato vitaminico D e salute ossea può essere influenzata da numerose variabili, per cui ulteriori studi controllati sono necessari per chiarire l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella promozione dell'acquisizione della massa ossea (Lewis 2015) (vedi capitolo "Vitamina D e massa ossea").

Azioni extrascheletriche della vitamina D

Oltre alle azioni sul metabolismo osseo, negli ultimi anni è stato dimostrato che la vitamina D svolge numerose altre azioni, raggruppate comunemente sotto il termine di azioni "extrascheletriche" della vitamina D (Shaw 2013b). Oltre al rene molte altre cellule dell'organismo, come ad esempio i macrofagi, hanno la capacità di

convertire la 25(OH)D nella sua forma attiva 1,25(OH)₂D (Hosseini-nezhad 2013a, Wacker 2013a). La quasi totalità delle cellule dell'organismo esprime il VDR ed è stato stimato che la forma attiva della vitamina D contribuisce direttamente o indirettamente alla regolazione dell'espressione di oltre 1.250 geni (Hosseini-nezhad 2013b). E' interessante sottolineare inoltre come le azioni extrascheletriche della vitamina D siano indipendenti dalla regolazione del metabolismo fosfo-calcico.

Tra queste "nuove" azioni della vitamina D, la regolazione della risposta immunitaria svolge un ruolo di primo piano, in particolare in età pediatrica. Uno stato vitaminico D ottimale è risultato essere protettivo nei confronti di alcune infezioni sia batteriche (come la tubercolosi) (Nnoaham 2008) che virali (bronchiolite, wheezing pre-scolare, influenza) (Jartti 2010, Urashima 2010, Belderbos 2011, Bergman 2013). Il ruolo della vitamina D nella regolazione dell'immunità è inoltre stato evidenziato da studi di associazione che correlavano la presenza di ipovitaminosi D al rischio di sviluppare patologie autoimmuni come ad esempio il diabete mellito di tipo 1, la sclerosi multipla, il morbo di Chron e l'artrite reumatoide (Hosseini-nezhad 2012, Hosseini-nezhad 2013a, Wacker 2013a). A tale proposito, è stato dimostrato che la profilassi con vitamina D riduceva sensibilmente il rischio

di sviluppare diabete nelle epoche successive della vita, e che tale effetto era direttamente proporzionale alla dose di vitamina D somministrata (Zititis 2008). Inoltre, una recente meta-analisi ha evidenziato che l'apporto di vitamina D durante i primi anni di vita era associato ad una riduzione del rischio di sviluppare successivamente diabete mellito di tipo 1 (Dong 2013).

Il deficit di vitamina D è stato associato anche ad un aumentato rischio di ipertensione, infarto del miocardio, ictus e mortalità per malattia cardio-vascolare: la muscolatura liscia dei vasi sanguigni ed i cardiomiociti infatti esprimono il VDR e l'1,25(OH)₂D è risultato essere un potente inibitore della sintesi di renina (Hosseini-nezhad 2012, Hosseini-nezhad 2013a, Wacker 2013a). In particolare, i bambini con deficit o insufficienza di vitamina D presentano un rischio di iperglicemia, ipertensione e sindrome metabolica aumentato di 2,5, 2,4 e 4 volte, rispettivamente (Kumar 2009). Nell'adulto il deficit di vitamina D è stato inoltre associato con un aumentato rischio di neoplasie (a livello di pancreas, colon e seno), schizofrenia, depressione e progressivo deficit neurocognitivo (Grant 2015). Diversi studi di associazione suggeriscono che livelli circolanti di 25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml possono risultare protettivi nei confronti di queste malattie croniche (Hosseini-nezhad 2012, Hosseini-nezhad 2013a, Wacker 2013a).

Bibliografia

- Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63(1-3): 8-18.
- Balk SJ; Council on Environmental Health; Section on Dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127(3): e791-817.
- Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127(6): e1513-20.
- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8(6): e65835.
- Bersamin A, Zidenberg-Cherr S, Stern JS, et al. Nutrient intakes are associated with adherence to a traditional diet among Yupik Eskimos living in remote Alaska Native communities: the CANHR Study. *Int J Circumpolar Health* 2007; 66(1): 62-70.
- Bishop N. Don't ignore vitamin D. *Arch Dis Child* 2006; 91(7): 549-50.
- Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010; 46(2): 336-41.
- Brustad M, Sandanger T, Aksnes L, et al. Vitamin D status in a rural population of northern Norway with high fish liver consumption. *Public Health Nutr* 2004; 7(6): 783-9.
- Commission directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. *Official Journal of the European Union* 2006. https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Dir2006_141.pdf
- Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127(3): 588-97.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013; 5(9): 3551-62.
- Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014; 383(9929): 1665-76.
- Gilchrist BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2): 570S-577S.
- Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-43.
- Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. *Nutrients* 2015; 7(3): 1538-64.
- Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(3): 331-47.
- Holick MF, Chen TC, Sauter ER. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007a; 22(Suppl 2): V28-V33.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210(4466): 203-5.
- Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68(4): 803-4.
- Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36(Suppl 1): 9S-19S.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007b; 357(3): 266-81.
- Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Occurrence of vitamin D sulfate in human milk whey. *J Nutr* 1981a; 111(2): 384-90.
- Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr* 1981b; 111(7): 1240-8.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(6): 567-79.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013a; 88(7): 720-55.
- Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013b; 8(3): e58725.
- IOM (Institute of Medicine) (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press.
- Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5): 1074-6.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001 – 2004. *Pediatrics* 2009; 124(3): 362-70.
- Lakdawala DR, Widdowson EM. Vitamin D in human milk. *Lancet* 1977; 1(8004): 167-8.
- Lewis RD, Laing EM. Conflicting reports on vitamin D supplementation: Evidence from randomized controlled trials. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 410: 11-8.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417.
- Narchi H, El-Jamil M, Kuyalat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001; 84(6): 501-3.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37(1): 113-9.
- Paller AS, Hawk JL, Honig P, et al. New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics* 2011; 128(1): 92-102.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, et al. Effetto delle stagioni sulla sintesi della vitamina D3 a 43° latitudine nord. *Riv Ital Pediatr* 1992a; 18: 30-6.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Profiliassi con vitamina D in età pediatrica. *Minerva Pediatr* 1992b; 44: 533-49.
- Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, et al. Determinazione della vitamina D e della 25-idrossivitamina D nel latte umano. *Riv Pediatr Prev Soc* 1989; 39: 81-7.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5): 565-76.
- Saggese G, Vierucci F. Il rachitismo carenziale. *Area Pediatrica*. Volume 3 Anno 2010.
- Sahashi Y, Suzuki T, Higashi M, et al. Metabolism of vitamin D in animals. V. Isolation of vitamin D sulfate from mammalian milk. *J Vitaminol* 1967; 13(1): 33-40.
- Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child* 2015 [Epub ahead of print].
- Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health part 1 (skeletal aspects). *Arch Dis Child* 2013a; 98(5): 363-7.
- Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health: part 2 (extraskeletal and other aspects). *Arch Dis Child* 2013b; 98(5): 368-72.
- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107(3): 372-6.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1255-60.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013a; 5(1): 111-48.
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health. *Dermato-Endocrinol* 2013b; 5(1): 51-108.
- Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(5): 882-7.
- Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(2): 140-50.
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7254.
- Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, et al. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD006944.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93(6): 512-7.

DEFINIZIONE DELLO STATO VITAMINICO D

Introduzione

In letteratura sono stati proposti diversi cut-off per la definizione del deficit di vitamina D in base ai livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [25(OH)D]. Tali cut-off derivano da studi che hanno valutato i livelli di 25(OH)D in rapporto a vari parametri, come ad esempio i livelli circolanti di paratormone (PTH), l'assorbimento intestinale di calcio o lo stato di salute ossea (rischio di rachitismo/osteomalacia, rischio di frattura, ridotto contenuto minerale osseo, ridotta densità minerale ossea). Da notare che tali dati derivano principalmente da studi eseguiti nell'adulto.

Stato delle conoscenze

I principali cut-off proposti negli ultimi 10 anni dalle diverse Società Scientifiche o da esperti attraverso Linee Guida, Consensus o Position Statement sono riassunti in tabella 1. Numerose posizioni prendono in considerazione un cut-off di 10 ng/dl per il deficit grave di vitamina D, in quanto livelli di 25(OH)D infe-

riori a 10 ng/ml in presenza di una dieta con un adeguato apporto di calcio sono risultati associati ad un'aumentata prevalenza di rachitismo (Thacher 2000, Atapattu 2013, Pettifor 2013). Ciò nonostante, livelli di 25(OH)D superiori a 10-15 ng/ml si possono associare a rachitismo in caso di un ridotto apporto di calcio (Thacher 2000, Pettifor 2013).

Numerosi studi negli adulti hanno mostrato come si osservasse un quadro di iperparatiroidismo secondario per livelli di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml e come i livelli di PTH raggiungessero un plateau per livelli di 25(OH)D compresi tra 30 e 40 ng/ml (Chapuy 1996, Chapuy 1997, Thomas 1998, Holick 2005). Diversamente, altri autori non hanno osservato una curva a "J" per il rapporto tra 25(OH)D e PTH, suggerendo come numerosi altri fattori quali l'età, il sesso e l'etnia entrino in gioco nello *steady state* della 25(OH)D (Lips 2001, Kuchuk 2009). Pochi sono gli studi condotti in età pediatrica. Uno studio americano condotto a diverse latitudini in una

coorte di 735 soggetti di età compresa tra i 7 ed i 18 anni non ha mostrato nessun chiaro punto di flesso tra i livelli di 25(OH)D e di PTH, ma non riporta la prevalenza di iperparatiroidismo secondario (Hill 2010b). Tali dati sono in accordo con altri studi meno numerosi che hanno osservato un'associazione inversa di tipo lineare tra i livelli di 25(OH)D e PTH (Guillemant 1995, Outila 2001, Cheng 2003, Gordon 2004, Abrams 2005, Weaver 2008). Diversamente, altri studi mostrano un plateau nelle adolescenti di sesso femminile a 24 ng/ml (Hill 2010a) o 36 ng/ml (Harkness 2005), ma non in adolescenti maschi (Hill 2010a). In una casistica di 1.370 bambini canadesi di età compresa tra 1 e 6 anni, è stato osservato un plateau dei livelli di PTH per livelli di 25(OH)D > di 42,8 ng/ml (Maguire 2014). Atapattu et al. hanno descritto come in una coorte di 214 bambini ed adolescenti di età compresa tra 1 mese e 19 anni, la maggior prevalenza di iperparatiroidismo secondario si osservasse per valori di 25(OH)D < 13,6

Tabella 1. Cut-off proposti a livello internazionale negli ultimi 10 anni per la definizione dello stato vitaminico D in base ai livelli circolanti di 25(OH)D.

	25(OH)D			
	Deficit grave	Deficit	Insufficienza	Sufficienza
Canadian Pediatric Society (2007)	-	< 10 ng/ml	10-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (Misra 2008)	< 5 ng/ml	5-14 ng/ml	15-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Institute of Medicine (2011)	-	< 20 ng/ml	-	≥ 20 ng/ml
Endocrine Society (Holick 2011)	-	< 20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
SIOMMMS (Adami 2011)	-	< 20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
British Paediatric and Adolescent Bone Group (Arundel 2012)	-	< 10 ng/ml	10-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Francia (Vidailhet 2012)	-	< 20 ng/ml	-	≥ 20 ng/ml
Spagna (Martínez Suárez 2012)	-	< 20 ng/ml	-	≥ 20 ng/ml
Svizzera (2012)	< 10 ng/ml	< 20 ng/ml	-	≥ 20 ng/ml
ESPHGAN 2013 (Braegger 2013)	< 10 ng/ml	< 20 ng/ml	-	≥ 20 ng/ml
Europa Centrale (Pludowski 2013)	-	< 20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Society for Adolescent Health and Medicine (2013)	-	< 20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Australia/Nuova Zelanda (Paxton 2013)	< 5 ng/ml	5-11 ng/ml	12-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
AAP (AAP 2012, Golden 2014)	-	< 20 ng/ml	-	≥ 20 ng/ml

ng/ml, ma tale coorte comprendeva anche patologie ossee quali l'osteogenesi imperfetta (Atapattu 2013). Vierucci et al., in una casistica italiana di 652 bambini ed adolescenti di età compresa tra 2 e 21 anni hanno osservato una bassa prevalenza di iperparatiroidismo secondario per valori di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml e nessun caso per valori di 25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml (Vierucci 2013). Diversamente da quanto osservato nella popolazione adulta, gli studi in età pediatrica non hanno mostrato una chiara soglia di 25(OH)D per cui vi sia un peggioramento dell'assorbimento intestinale di calcio, suggerendo un maggior adattamento fisiologico determinato da un aumento della conversione della 25(OH)D a 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D], un maggior assorbimento compensatorio di calcio non vitamina D-dipendente o una migliore efficienza di assorbimento per livelli inferiori di 25(OH)D (Abrams 2005, Abrams 2009). Tali dati sono confermati anche in studi di supplementazione con colecalci-

ferolo a diversi dosaggi: l'incremento della 25(OH)D ed il decremento del PTH non sembrano associarsi a modifiche significative dell'assorbimento di calcio intestinale (Thacher 2009, Park 2010, Abrams 2013, Lewis 2013). Si deve sottolineare che in tali studi pochissimi soggetti presentavano dei livelli di 25(OH)D inferiori a quelli in cui aumenta la prevalenza di rachitismo e che l'assorbimento e la ritenzione di calcio sono anche etnia-dipendenti (Weaver 2008). Numerosi studi riportano una correlazione diretta tra livelli circolanti di 25(OH)D e salute ossea in termine di contenuto minerale osseo o densità minerale ossea, in particolare a partire dalla peri-pubertà (Winzenberg 2013), senza evidenziare un cut-off critico. Una meta-analisi degli studi randomizzati controllati ha mostrato, comunque, dati poco consistenti sui parametri ossei dopo supplementazione con vitamina D nei soggetti con un adeguato introito di calcio, ad eccezione di un minimo effetto sulla massa ossea lombare. L'effetto della supplementazione

era significativo se si consideravano solo i soggetti con livelli basali di 25(OH)D < 14 ng/ml (Winzenberg 2010; Winzenberg 2011).

Conclusioni

Le posizioni degli esperti e delle Società Scientifiche sono unanimi nel proporre come cut-off per il deficit di vitamina D livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml in base ai dati riguardanti la salute ossea, l'assorbimento intestinale di calcio ed i livelli di PTH. Il rischio di rachitismo è maggiore per livelli di 25(OH)D < 10 ng/ml. Non tutti gli autori sono invece concordi sul fatto che livelli di 25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml conferiscano un beneficio osseo ulteriore.

Sulla base dei dati della letteratura che mostrano l'assenza di un quadro di iperparatiroidismo secondario in età pediatrica ed adolescenziale nella popolazione italiana per livelli di 25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml, si suggeriscono i cut-off per i livelli di 25(OH)D riportati nel Box 1.

Livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml indicano uno stato di ipovitaminosi D.

Box 1. Cut-off per la definizione dello stato vitaminico D in base ai livelli circolanti di 25(OH)D.

	Deficit grave	Deficit	Insufficienza	Sufficienza
25(OH)D	< 10 ng/ml (< 25 nmol/l)	< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)	20-29 ng/ml (50-74 nmol/l)	$\geq$ 30 ng/ml ($\geq$ 75 nmol/l)

Fattore di conversione: ng/ml = nmol/l * 0,401; nmol/l = ng/ml * 2,496

Bibliografia

- Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5576-81.
- Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(1): 217-23.
- Abrams SA, Hicks PD, Hawthorne KM. Higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in school-age children are inconsistently associated with increased calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7): 2421-7.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Reumatismo* 2011; 63(3): 129-47.
- American Academy of Pediatrics. Statement of endorsement. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2012; 130(5).
- Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J, et al. British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *BMJ* 2012; 345: e8182.
- Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 2013; 74(5): 552-6.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6): 692-701.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7(5): 439-43.
- Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3): 1129-33.
- Cheng S, Tykavsky F, Kröger H, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(3): 485-92.

- Federal Commission for Nutrition. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss Population. Expert report of the FCN. Zurich: Federal Office for Public Health, 2012.
- Gordon CM, DePeters KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(6): 531-7.
- Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, et al. Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 1995; 17(6): 513-6.
- Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int* 2005; 16(1): 109-13.
- Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents and its association with bone health parameters: analysis of the Northern Ireland Young Heart's Project. *Osteoporos Int* 2010a; 21(4): 695-700.
- Hill KM, McCabe GP, McCabe LD, et al. An inflection point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr* 2010b; 140(11): 1983-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3215-24.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press 2011
- Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1244-50.
- Lewis RD, Laing EM, Hill Gallant KM, et al. A randomized trial of vitamin D₃ supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4816-25.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 477-501.
- Maguire JL, Birken C, Thorpe KE, et al. Parathyroid hormone as a functional indicator of vitamin D sufficiency in children. *JAMA Pediatr* 2014; 168(4): 383-5.
- Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, et al. [Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP]. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77(1): 57. e1-8.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417.
- Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(2): 206-10.
- Park CY, Hill KM, Elble AE, et al. Daily supplementation with 25 µg cholecalciferol does not increase calcium absorption or skeletal retention in adolescent girls with low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Nutr* 2010; 140(12): 2139-44.
- Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013; 198(3): 142-3.
- Pettifor JM. Nutritional rickets: pathogenesis and prevention. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 (Suppl 2): 347-53.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4): 319-27.
- Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 2013; 52(6): 801-3.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 2000; 137(3): 367-73.
- Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, et al. The effect of vitamin D2 and vitamin D3 on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3314-21.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 777-83.
- Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012; 19(3): 316-28.
- Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1607-17.
- Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12(7): 583-98.
- Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, et al. Vitamin D status and calcium metabolism in adolescent black and white girls on a range of controlled calcium intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3907-14.
- Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int* 2013; 92(2): 140-50.
- Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, et al. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD006944.
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7254.

VALUTAZIONE DELLO STATO VITAMINICO D

Abbreviazioni

- EIA: *enzyme immunoassay*
- HPLC: cromatografia liquida (*high performance liquid chromatography*)
- ID-LC-MS: spettrometria liquido massa a diluizione isotopica (*isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry*)
- RIA: *radioimmunoassay*
- SRMs: *standard reference materials*

Introduzione

Come anticipato, lo stato vitaminico D è valutato in base ai livelli circolanti di 25(OH)D, il metabolita epatico della vitamina D. Con il termine 25(OH)D si intendono entrambe le forme circolanti, ovvero la 25(OH)D₃ e la 25(OH)D₂ (derivata dall'introito alimentare).

L'1,25-didrossivitamina D [1,25(OH)₂D] non deve essere usata per la valutazione dello stato vitaminico D in quanto ha una breve emivita (4-15 ore), circola in concentrazioni molto inferiori (pg/ml vs ng/ml) ed in quanto i livelli di 1,25(OH)₂D si riducono solo quando i livelli di 25(OH)D sono molto bassi (< 4 ng/ml) (Romagnoli 2013).

Il dosaggio della 25(OH)D è difficoltoso in quanto la molecola è lipofila ed è legata strettamente alla vitamin D binding globulin. Inoltre, i lipidi endogeni possono interferire con tale legame e, di conseguenza, anche con la separazione cromatografica. I livelli di 25(OH)D possono essere, inoltre, sovrastimati per la compresenza in circolo dei suoi epimeri, particolarmente elevati nei neonati, e delle isobare, entrambi forme proteiche che presentano la stessa massa molecolare ed il cui significato fisiologico non è ancora stato completamente chiarito. La misura dei livelli circolanti di 25(OH)D può risultare inaccurata,

in assenza di una separazione cromatografica, a causa della presenza di altri metaboliti, in particolare la 24,25(OH)₂D che può costituire fino al 15% della 25(OH)D circolante totale (Romagnoli 2013).

Standard per la misurazione della 25(OH)D

Il National Institute of Standards and Technology ha sviluppato gli standard di riferimento (SRMs, *standard reference materials*) per il dosaggio della 25(OH)D₃/D₂ sia nel siero umano (SRM 972) sia in soluzione (SRM 2972) (May 2000) utilizzando la spettrometria liquido massa a diluizione isotopica (ID-LC-MS; *isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry*) come standard di misura (Gaithersburg 2009). Lo standard per il dosaggio contiene la 25(OH)D₂, la 25(OH)D₃ e l'epimero 3-epi-25(OH)D₃.

Lo standard ID-LC-MS ha soppiantato il precedente standard cromatografico (HPLC; *high performance liquid chromatography*). La standardizzazione dovrebbe portare ad una stima reale della prevalenza del deficit di vitamina D (Perna 2012).

Non tutti i metodi di spettrometria di massa sono ugualmente accurati nel dosaggio della 25(OH)D nei pazienti pediatrici, in particolare nei neonati in quanto alcuni possono sovrastimarne i livelli per la presenza di elevate quantità di 3-epi-25(OH)D, forma che può rappresentare fino al 40% dei livelli di 25(OH)D in questa fase della vita (Singh 2006, Gallo 2013, Gallo 2014). Per la misurazione della 25(OH)D in epoca neonatale è pertanto importante valutare se la spettrometria di massa utilizzata sia in grado di separare l'epimero 3-epi-25(OH)D dalla 25(OH)D (Bruce 2013, van den Ouweland 2014, Zhang 2014).

Altre metodiche per la misurazione della 25(OH)D

L'incremento dei dosaggi di 25(OH)D ha portato all'utilizzo di metodi automatizzati o non automatizzati di tipo immunoenzimatico o competitivo di protein-binding. Allo stato attuale, alcuni metodi automatizzati mostrano delle performance migliori di altri in base ai dati derivanti dai vari protocolli internazionali di standardizzazione (<http://www.deqas.org/>; Binkley 2014). Tali metodiche possono essere utilizzate ove il laboratorio abbia partecipato ed ottenuto le certificazioni internazionali precedentemente citate (Binkley 2014).

I metodi immunoenzimatico (Enzyme Immunoassay, EIA e Radioimmunoassay, RIA) non sono raccomandati per la misura nei neonati (Gallo 2014), ove si raccomanda, invece, l'utilizzo della spettrometria di massa in grado di riconoscere anche gli epimeri (ID-LC-MS).

Inoltre, non tutti i metodi immunoenzimatici sono in grado di misurare la componente 25(OH)D₂ (Cavalier 2008), pertanto si sconsiglia un'attenta valutazione della metodica di dosaggio usata nel follow-up dei pazienti in trattamento con ergocalciferolo (vitamina D₂).

Il dosaggio della 25(OH)D libera non è standardizzato e sono necessari studi clinici per valutarne il ruolo. Gli algoritmi per la stima della 25(OH)D libera calcolata non sono accurati e non se ne raccomanda l'utilizzo (Schwartz 2014).

Conclusioni

Il metabolita che deve essere dosato per la valutazione dello stato vitaminico D è la 25(OH)D, anche se talvolta tale dosaggio può presentare difficoltà di interpretazione. Lo standard di rife-

rimento è costituito dalla ID-LC-MS, in grado di riconoscere la 25(OH)D₂, la 25(OH)D₃ ed i suoi epimeri. I metodi immunoenzimatici possono essere utilizzati se eseguiti in laboratori che abbiano ottenuto le certificazioni di standardizzazione. Non si raccomanda l'utilizzo dei metodi immunoenzimatici in epoca neonatale, in quanto non sono in grado di riconoscere gli epimeri, e nel follow-up dei pazienti in trattamento con ergocalciferolo.

Bibliografia

- Binkley N, Sempas CT, Vitamin D Standardization Program (VDSP). Standardizing vitamin D assays: the way forward. *J Bone Miner Res* 2014; 29(8): 1709-14.
- Bruce SJ, Rochat B, Béguin A, et al. Analysis and quantification of vitamin D metabolites in serum by ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and high-resolution mass spectrometry—a method comparison and validation. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2013; 27(1): 200-6.
- Cavalier E, Wallace AM, Knox S, et al. Serum vitamin D measurement may not reflect what you give to your patients. *J Bone Miner Res* 2008; 23(11): 1864-5.
- Gaithersburg. Certificate of Analysis, Standard Reference Material 2972: 25-Hydroxyvitamin D₂ and D₃ Calibration Solutions. Standard Reference Materials Program; National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, USA, 2009; Available online: <http://www.nist.gov/srm/upload/March-2010-Spotlight-3.pdf>
- Gallo S, Comeau K, Agellon S, et al. Methodological issues in assessing plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in newborn infants. *Bone* 2014; 61: 186-90.
- Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309(17): 1785-92.
- May W, Parris R, Beck C, et al. Definitions of Terms and Modes Used at NIST for Value-Assignment of Reference Materials for Chemical Measurements; National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, USA, 2000; Available online: http://www.cstl.nist.gov/nist839/NIST_special_publications.html
- Perna L, Haug U, Schöttker B, Müller H, et al. Public health implications of standardized 25-hydroxyvitamin D levels: a decrease in the prevalence of vitamin D deficiency among older women in Germany. *Prev Med* 2012; 55(3): 228-32.
- Romagnoli E, Pepe J, Piemonte S, et al. Management of endocrine disease: value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementation. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(4): R59-69.
- Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 1631-7.
- Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, et al. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3055-61.
- van den Ouweland JM, Beijers AM, van Daal H. Overestimation of 25-hydroxyvitamin D₃ by increased ionisation efficiency of 3-epi-25-hydroxyvitamin D₃ in LC-MS/MS methods not separating both metabolites as determined by an LC-MS/MS method for separate quantification of 25-hydroxyvitamin D₃, 3-epi-25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 967: 195-202.
- Zhang SW, Jian W, Sullivan S, et al. Development and validation of an LC-MS/MS based method for quantification of 25 hydroxyvitamin D₂ and 25 hydroxyvitamin D₃ in human serum and plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 961: 62-70.

PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D IN ITALIA IN ETÀ PEDIATRICA

L'ipovitaminosi D [ossia la condizione caratterizzata da livelli di 25(OH)D nel range del deficit o dell'insufficienza di vitamina D] è una condizione estremamente diffusa nel mondo, sia nei paesi sviluppati che nei paesi in via di sviluppo, come dimostrato da numerosi studi epidemiologici (tabella 1). Ad esempio gli studi NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) condotti negli Stati Uniti d'America hanno valutato migliaia di soggetti in età pediatrica, dalla prima infanzia sino all'adolescenza, confermando un'elevata prevalenza di deficit ed insufficienza di vitamina D (Kumar 2009, Mansbach 2009). Alcuni studi hanno valutato lo stato vitaminico D nei soggetti in età pediatrica residenti nei paesi europei, confermando i dati americani (Absoud 2011, González-Gross 2012, Sioen 2012). L'analisi comparativa di questi studi non è semplice poiché vi sono numerose variabili confondenti, come la diversità dei cut-off utilizzati per la definizione dello stato vitaminico D, la numerosità del campione reclutato, il periodo dell'anno in cui viene effettuata la valutazione dello stato vitaminico D, la latitudine di residenza della popolazione studiata, la prevalenza di sovrappeso/obesità della popolazione arruolata, l'eventuale inclusione di soggetti sottoposti a profilassi con vitamina D, l'arruolamento di gruppi multi-etnici e la metodica di

laboratorio utilizzata per il dosaggio dei livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [(25(OH)D)].

In tabella 2 sono riportati gli studi che hanno valutato la prevalenza di ipovitaminosi D in Italia in soggetti non affetti da patologie potenzialmente interferenti con il metabolismo della vitamina D (quando specificato). I dati disponibili interessano tutta l'età pediatrica, dal neonato al giovane adulto, seppure talvolta con casistiche di scarsa numerosità. Dall'analisi dei dati, la situazione italiana appare in linea con i dati epidemiologici mondiali: gli studi riportano infatti un'elevata prevalenza di deficit ed insufficienza di vitamina D sul territorio italiano. Tali percentuali sembrano non variare significativamente in base alla latitudine, per quanto solo uno studio sia stato condotto nel Sud Italia: Ciresi et al. riportano una prevalenza di ipovitaminosi D in Sicilia del 75% (Ciresi 2014), del tutto sovrapponibile a quella riportata da Franchi et al. nel territorio veronese in soggetti caucasici (Franchi 2014). Inoltre, è possibile osservare una certa variabilità anche negli studi condotti nel medesimo territorio, come nel caso della Toscana. Infatti, Stagi et al. riportano una prevalenza di deficit grave di vitamina D [25(OH)D < 10 ng/ml] del 20,5% (Stagi 2014), circa il doppio della percentuale riportata da Vierucci et al. (Vierucci 2013). Per quanto riguarda l'età

dei soggetti arruolati, percentuali particolarmente elevate di ipovitaminosi D vengono riportate in epoca neonatale (Cadario 2013, Cadario 2015) e durante l'adolescenza (Vierucci 2014, Franchi 2014, Stagi 2014). I nati da madri immigrate presentano nei primi giorni di vita una prevalenza di deficit grave di vitamina D significativamente superiore rispetto ai nati da madri italiane (76,2% vs 38,0%) (Cadario 2015).

La tabella 2 evidenzia anche come alcuni studi differiscano sia per la scelta del cut-off utilizzato per la definizione di uno stato vitaminico D sufficiente, sia per la metodica di laboratorio utilizzata per il dosaggio dei livelli di 25(OH)D. In particolare, è opportuno sottolineare come questi studi siano studi epidemiologici, ossia non forniscano dati clinici relativi ad eventuali sintomi o segni di deficit di vitamina D nei soggetti arruolati. Pertanto, le elevate percentuali di ipovitaminosi D riportate devono essere considerate essenzialmente come un dato epidemiologico piuttosto che come spia di una condizione patologica estremamente diffusa a livello nazionale. Appare comunque evidente come una percentuale significativa di bambini ed adolescenti (46,3% nei neonati e variabile tra 6,2% e 20% in bambini ed adolescenti) presenti livelli di 25(OH)D nel range del deficit grave di vitamina D (< 10 ng/ml).

Tabella 1. Prevalenza di ipovitaminosi D in età pediatrica nei diversi continenti.

Studio	Anno di pubblicazione	Nazione	Latitudine	Campione arruolato, n	Età, anni (range)	Deficit, % (< 20 ng/ml)	Insufficienza, % (20-30 ng/ml)	Sufficienza, % (≥ 30 ng/ml)
Absoud M	2011	Regno Unito	53°-59°N	1.102	4-18	35%	-	-
Sioen I	2012	Belgio	51°N	357	4-11	58%	40%	2%
González Gross M	2012	Europa	Studio multicentrico	1.006	12,5-17,5	42%	39%	19%
Dong Y	2010	USA	33°N	559	14-18	29%	28%	43%
Kumar J	2009	USA	NHANES 01-04	6.275	1-21	9% *	61% **	30%
Mansbach JM	2009	USA	NHANES 01-06	3.951	1-11	18%	51%	31%
Maguire JL	2013	Canada	43°N	1.898	1-5	6%	24%	70%
Santos BR	2012	Brasile	25°-30°S	234	7-18	36%	54%	10%
Kim SH	2014	Corea del sud	34°-38°N	2.062	10-18	68%	28%	4%
Poopedi MA	2011	Sud Africa	26°S	385	10	7%	19%	74%

* cut-off: < 15 ng/ml; ** cut-off 15-29 ng/ml.

Tabella 2. Prevalenza di ipovitaminosi D in età pediatrica in Italia (prosegue nella pagina successiva).

Studio	Anno di pubblicazione	Periodo di arruolamento	n	M (%)	Età (range o come specificato)	Latitudine	% in sovrappeso	% obesi	% supplementati con vitamina D
Lippi G	2007	Giu 04-Giu 07	192	*	1 settimana-17,9 anni	Verona (45°N)	*	*	*
Marrone G	2011	Lug 09-Giu 10	93	41,9	2-220 mesi	Udine (46°N)	*	11,8	33,3
Pacifico L	2011	Nov 08-Mar 09, Nov 09-Mar 10	452	46,7	11 ± 4 anni°	Roma (41°N)	67,2		*
Lippi G	2012	Ott 08-Ott 11	270	57,8	12,0-20,9 anni	Parma (44°N)	*	*	*
Mazzoleni S	2012	Nov 10-Giu 12	58	69	1,1-15,3 anni	Padova (45°N)	15,5	0	*
Cadario F	2013	Giu 09-Set 09	62	*	1-3 giorni	Novara (45°N)	*	*	56,5 (madri)
Vierucci F	2013	Ott 10-Set 12	652	49,7	2,0-21,0 anni	Pisa (43°N)	18,9	23	0
Bellone S	2014	Gen 10-Ott 12	557	51,5	11,2 ± 0,1 anni ^{oo}	Novara (45°N)	79,7		*
Franchi B	2015	Gen 10-Dic 12	1.374	53,9	≤ 1 anno; 1-2 aa; 2-5 aa; 5-11 aa; ≥ 11 aa	Verona (45°N)	*	*	*
Ciresi A	2014	2011-2012	80	72,5	4,3-16,0 anni	Sicilia (37°N)	*	*	*
Stagi S	2014	Set 10-Dic 13	679	48	2,1-17,9 anni	Firenze (44°N)	24,7	4,3	0
Vierucci F	2014	Ott 10-Set 12	427	50	10,0-21,0 anni	Pisa (43°N)	21,3	22,7	0
Cadario F	2015	Apr 12-Mar 13	533	*	1-3 giorni	Novara (45°N)	*	*	58,2 (madri)

* dato non riportato nello studio; ° mediana ± range interquartile; ^{oo} media ± errore standard della media; CL: chemiluminescenza; RIA: radioimmunologico;

Come discusso precedentemente, differenze nella popolazione arruolata possono giustificare una certa variabilità nei risultati. I dati italiani comunque confermano il ruolo importante di alcuni fattori nel determinare lo stato vitaminico D, come la stagione in cui viene effettuata la valutazione (una prevalenza maggiore di ipovitaminosi D viene generalmente riportata durante l'inverno) (Marrone 2011, Vierucci 2013, Vierucci 2014, Franchi 2014, Ciresi 2014, Stagi 2014), l'etnia

(Marrone 2011, Cadario 2013, Vierucci 2013, Vierucci 2014, Franchi 2014, Ciresi 2014), l'indice di massa corporea (BMI) (Marrone 2011, Vierucci 2013, Vierucci 2014, Bellone 2014, Franchi 2014, Stagi 2014), l'esposizione solare e l'uso di filtri solari (Vierucci 2013, Vierucci 2014, Stagi 2014).

Conclusioni

Gli studi epidemiologici disponibili evidenziano un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D sul territorio italiano

durante tutte le epoche dell'età pediatrica, in particolare durante l'adolescenza. Da tali studi emerge come lo stato vitaminico D dei neonati sia influenzato dalla stagione di nascita, dall'etnia e dall'eventuale profilassi materna durante la gravidanza, mentre la stagione in cui viene effettuata la valutazione dello stato vitaminico D, l'etnia, il BMI, l'esposizione solare e l'uso di filtri solari influenzano lo stato vitaminico D dei bambini e degli adolescenti italiani.

% non caucasici	Dosaggio 25(OH)D	Livelli medi/mediani di 25(OH)D, ng/ml	Deficit grave, % (< 10 ng/ml)	Deficit, % (< 20 ng/ml)	Insufficienza, % (20-30 ng/ml)	Ipovitaminosi D, % (< 30 ng/ml)	Sufficienza, % (≥ 30 ng/ml)	Fattori associati ai livelli di 25(OH)D
*	CL	48,4	6,2 (< 11 ng/ml)	*	*	*	*	*
14	CL	22,6	6,4 (< 5 ng/ml)	54,8	*	*	*	Etnia, BMI, stagione del prelievo
0	CL	*	*	34,5 (< 17 ng/ml)	33,0 (17-27 ng/ml)	67,5 (< 27 ng/ml)	32,5 (> 27 ng/ml)	BMI
*	CL	28	*	19,3	36,3	55,6	44,4	*
19 (immigrati)	CL	*	*	50	27,6	77,6	22,4	*
48,4	CL	14,9	46,3	75,6	*	*	*	Etnia, profilassi durante la gravidanza
5,7	RIA	20,7	9,5	45,9	33,9	79,5	20,5	Età, stagione del prelievo, etnia, BMI, esposizione solare, uso di filtri solari
0	CL	NP 27,3; obesi 21,8	*	NP 31,8; obesi 44,4	NP 39,9; obesi 36,7	NP 71,7; obesi 81,1	NP 28,3; obesi 18,9	BMI, circonferenza vita, circonferenza fianchi
16,4	CL	21	*	Caucasici 44,2; africani 65,2; nord africani 69,2; indiani 54,0; altri 44,8	Caucasici 30,6; africani 16; nord africani 20,5; indiani 22; altri 31,1	Caucasici 74,8; africani 81,2; nord africani 89,7; indiani 76,0; altri 75,9	Caucasici 25,2; africani 18,8; nord africani 10,3; indiani 24,0; altri 24,1	Età, stagione del prelievo, etnia, età gestazionale, peso alla nascita, BMI
*	CL	24,4	*	40	35	75	25	Stagione del prelievo
0	CL	19,9	20,5	58,7	30,0	88,7	11,3	Età, stagione del prelievo, BMI, ore trascorse all'aperto, esposizione solare, uso di filtri solari
4	RIA	20	8,9	49,9	32,3	82,8	17,8	Età, stagione del prelievo, etnia, BMI, esposizione solare, uso di filtri solari
35,8 (immigrati)	TM	11,3	33,3	85,4	12,5	97,9	2,1	Stagione di nascita, etnia, profilassi materna durante la gravidanza

TM: tandem mass; NP: normopeso

Bibliografia

- Absoud M, Cummins C, Lim MJ, et al. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. PLoS One 2011; 6(7): 6-11.
- Bellone S, Esposito S, Giglione E, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. J Endocrinol Invest 2014; 37(9): 805-9.
- Cadario F, Savastio S, Magnani C, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the North of Italy: a call to act with a stronger prevention program. PLoS One 2015; 10(6): e0129586.
- Cadario F, Savastio S, Pozzi E, et al. Vitamin D status in cord blood and newborns: ethnic differences. Ital J Pediatr 2013; 39: 35.
- Ciresi A, Cicciò F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. J Endocrinol Invest 2014; 37(7): 631-8.
- Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. Pediatrics 2010; 125(6): 1104-11.
- Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. 25-hydroxyvitamin D serum level in children of different ethnicity living in Italy. Eur J Pediatr 2015; 174(6): 749-57.
- González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. Br J Nutr 2012; 107(5): 755-64.
- Kim SH, Oh MK, Namgung R, et al. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. Public Health Nutr 2014; 17(1): 122-30.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001 - 2004. Pediatrics 2009; 124(3): 362-70.

- Lippi G, Montagnana M, Meschi T, et al. Vitamin D concentration and deficiency across different ages and genders. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24(5): 548-51.
- Lippi G, Montagnana M, Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ* 2007; 177(12): 1529-30.
- Maguire JL, Birken CS, Khovratovich M, et al. Modifiable determinants of serum 25-hydroxyvitamin D status in early childhood: opportunities for prevention. *JAMA Pediatr* 2013; 167(3): 230-5.
- Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009; 124(5): 1404-10.
- Marrone G, Rosso I, Moretti R, et al. Is vitamin D status known among children living in Northern Italy? *Eur J Nutr* 2011; 51(2): 143-9.
- Mazzoleni S, Toderini D, Boscardin C. The vitamin D grey areas in pediatric primary care. Very low serum 25-hydroxyvitamin D levels in asymptomatic children living in northeastern Italy. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012(1): 7.
- Pacífico L, Anania C, Osborn JF, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(4): 603-11.
- Poopedi MA, Norris SA, Pettifor JM. Factors influencing the vitamin D status of 10-years-old urban South African children. *Public Health Nutr* 2011; 14(2): 334-9.
- Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 62.
- Sioen I, Mouratidou T, Kaufman JM, et al. Determinants of vitamin D status in young children: results from the Belgian arm of the IDEFICS (Identification and Prevention of Dietary- and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants) Study. *Public Health Nutr* 2012; 15(6): 1093-9.
- Stagi S, Pelosi P, Strano M, 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; 2014: 583039.
- Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 54.
- Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1607-17.

LA PROFILASSI CON VITAMINA D NEL PRIMO ANNO DI VITA**Abbreviazioni:**

- AAP: American Academy of Pediatrics
- AI: *adequate intake*
- ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
- IOM: Institute of Medicine
- LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia
- UL: *tolerable upper intake level*
- VLBW: *very low birth weight*

Introduzione

Il primo anno di vita rappresenta un periodo dell'età pediatrica estremamente importante per quanto riguarda la prevenzione dell'ipovitaminosi D. Infatti, le scorte di vitamina D del neonato, sono direttamente proporzionali allo stato vitaminico D materno, come dimostrato dalla correlazione positiva tra i livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] materni valutati durante la gravidanza o in prossimità del parto ed i livelli cordonali o neonatali di 25(OH)D (Kovacs 2013). Inoltre, il neonato ed il lattante vengono scarsamente esposti alla luce del sole, anche in accordo con la sezione di dermatologia dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP) secondo cui i bambini di età inferiore a 6 mesi non dovrebbero essere esposti direttamente alla luce solare (Council on Environmental Health 2011). Infine, il latte materno contiene quantità di vitamina D decisamente insufficienti (< 80 UI/l) per la prevenzione del deficit di vitamina D nel primo anno di vita (Saggese 1989). Oltre a tutti questi fattori, è opportuno

ricordare che nel primo anno di vita la velocità di crescita staturale è particolarmente elevata rispetto alle epoche successive, condizione che può facilitare lo sviluppo di un deficit di vitamina D. Diversi studi hanno confermato come bambini nel primo anno di vita non sottoposti a profilassi con vitamina D presentino ridotti livelli circolanti di 25(OH)D, in particolare durante il periodo invernale e se alimentati con allattamento esclusivo al seno (Merewood 2012, Wall 2013). Nel 2007 è stata pubblicata una revisione della Cochrane inerente la prevenzione del rachitismo carenziale nei bambini nati a termine. Tale revisione ha incluso 4 studi per un totale di circa 1.700 soggetti di età compresa tra 9 e 24 mesi concludendo che alla luce dell'evidenza disponibile appariva ragionevole somministrare la profilassi con vitamina D a tutti i bambini per i primi due anni di vita per la prevenzione del rachitismo (Lerch 2007). L'importanza della promozione della supplementazione con vitamina D nel primo anno di vita è stata ribadita anche da studi trasversali (*cross-sectional*) (Halicioglu 2012, Onal 2010).

Raccomandazioni delle Società Scientifiche

Nel 2008 l'AAP ha pubblicato alcune raccomandazioni in merito alla prevenzione del rachitismo carenziale e del deficit di vitamina D nel bambino e nell'adolescente (Wagner 2008). L'AAP ha aggiornato tali raccomandazioni nel 2012 (American Academy of Pediatrics 2012, American Academy of Pediatrics

2013) in seguito alla pubblicazione da parte dell'Institute of Medicine (IOM) dei nuovi apporti raccomandati di vitamina D nelle varie epoche di vita (IOM 2011). Per quanto riguarda il primo anno di vita, l'IOM ha confermato come apporto adeguato (*adequate intake* o AI, ossia il livello di assunzione di un nutriente ritenuto adeguato a soddisfare i fabbisogni della popolazione) 400 UI/die di vitamina D, come già raccomandato dall'AAP nel 2008. L'AI è utilizzato quando non sono disponibili evidenze scientifiche sufficienti per calcolare la dose giornaliera raccomandata (*recommended dietary allowance*) o il fabbisogno medio (*estimated average requirement*) di un nutriente. L'IOM ha inoltre definito come livello massimo tollerabile di assunzione (*tolerable upper intake level* o UL, apporto di un nutriente al di sopra del quale è possibile l'insorgenza di eventi avversi) 1.000 UI/die di vitamina D tra 0 e 6 mesi e 1.500 UI/die di vitamina D tra 6 e 12 mesi. I più recenti LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia) per la popolazione italiana raccomandano un AI di 400 UI/die di vitamina D tra 6 e 12 mesi (nessun apporto viene riportato nei primi 6 mesi di vita). A differenza dell'IOM, i LARN italiani suggeriscono 1.000 UI/die come UL tra 6 e 12 mesi (Società Italiana di Nutrizione Umana 2012) (tabella 1).

L'AAP raccomanda dunque di sottoporre a profilassi con 400 UI/die di vitamina D ogni bambino alimentato con allattamento al seno esclusivo o con latte formulato qualora non riceva almeno

Tabella 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	1.000	*	*	400-1.000	2.000
6-12 mesi	400	1.500	400	1.000	400-1.000	2.000

* non specificato; ° fabbisogni consigliati per i soggetti a rischio di deficit di vitamina D

un litro/die di latte fortificato con 400 UI/l di vitamina D (Wagner 2008, Golden 2014). La profilassi con vitamina D è fondamentale nei bambini alimentati con allattamento materno esclusivo perché il latte umano contiene scarse quantità di vitamina D, insufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D (Saggese 1989). I bambini alimentati con allattamento artificiale non sottoposti a profilassi ricevono raramente una quantità di vitamina D sufficiente, anche quando la formula è fortificata con 400 UI/l. Infatti, in base al fabbisogno idrico, un bambino può essere in grado di assumere un litro di latte formulato solo quando raggiunge un

peso di circa 5-6 Kg, quindi solo alcuni mesi dopo la nascita. Inoltre dobbiamo considerare che, al raggiungimento di tale peso, i lattanti vengono generalmente svezzati, con riduzione della quota di latte formulato assunto (Saggese 2015). L'AAP raccomanda inoltre che la supplementazione con vitamina D venga iniziata a partire dai primi giorni di vita (Wagner 2008, Golden 2014). L'emivita della 25(OH)D è infatti di circa 2-3 settimane, ma poiché le scorte di vitamina D del neonato dipendono dallo stato vitaminico D della madre, i nati da madri carenti possono sviluppare deficit di vitamina D precocemente (Kovacs 2013).

Successivamente alla pubblicazione degli apporti raccomandati di vitamina D da parte dell'IOM, l'Endocrine Society ha pubblicato alcune linee guida relative alla prevenzione del deficit di vitamina D nei soggetti a rischio (tabella 1). Per quanto riguarda il primo anno di vita, l'Endocrine Society raccomanda nei bambini a rischio di deficit di vitamina D apporti giornalieri superiori (400-1.000 UI/die) rispetto a quelli consigliati dall'IOM, incrementando a 2.000 UI/die l'UL (Holick 2011). In tabella 2 sono riportate le posizioni delle principali Società Scientifiche riguardo la supplementazione con

Tabella 2. Indicazioni per la profilassi con vitamina D nel primo anno di vita secondo diverse Società internazionali.

Società - Paese	Raccomandazioni
Società di Endocrinologia Pediatrica Lawson Wilkins (Misra 2008)	- La supplementazione con 400 UI/die di vitamina D dovrebbe essere iniziata entro i primi giorni di vita in tutti i bambini allattati al seno e nei bambini non allattati al seno che non assumano almeno un litro/die di latte formulato fortificato con vitamina D. - I bambini di pelle scura o che risiedono alle latitudini più elevate (> 40°) possono richiedere una supplementazione con vitamina D a dosi superiori (800 UI/die), in particolare durante i mesi invernali.
ESPGHAN (Braegger 2013)	La supplementazione con 400 UI/die di vitamina D è raccomandata in tutti i bambini durante il primo anno di vita.
AAP (Wagner 2008, AAP 2012, Golden 2014)	I bambini allattati al seno o parzialmente allattati al seno dovrebbero essere supplementati con 400 UI/die di vitamina D fin dai primi giorni di vita. La supplementazione è consigliata fino a quando il bambino viene svezzato ed assume almeno 1 litro/die di latte formulato fortificato con vitamina D.
Endocrine Society (Holick 2011)	I bambini nel primo anno di vita con fattori di rischio di deficit di vitamina D dovrebbero ricevere la supplementazione con 400-1.000 UI/die.
Health Canada e Società Pediatrica Canadese (http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/infant-nourisson/index-eng.php ; Critch 2013; Critch 2014)	0-6 mesi - Si raccomanda la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D nei bambini allattati al seno. - I bambini che non vengono allattati al seno non richiedono la profilassi con vitamina D perché le formule per l'infanzia contengono vitamina D. - I bambini parzialmente allattati al seno dovrebbero ricevere 400 UI/die di vitamina D, indipendentemente dalla quantità di latte formulato assunto. 6-12 mesi - Si raccomanda di proseguire la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D nei bambini che sono ancora allattati esclusivamente al seno o che assumono latte materno.
Dipartimento della salute del Regno Unito (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213703/dh_132508.pdf)	- Tutti i bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni dovrebbero ricevere la supplementazione con vitamina D (mediante preparati in gocce) per assicurare un apporto di 280-340 UI/die. I bambini allattati con latte formulato non necessitano della profilassi se assumono almeno 500 ml/die di latte formulato arricchito con vitamina D. - I bambini allattati al seno possono necessitare di ricevere la profilassi a partire dal primo mese di vita qualora la madre non avesse assunto supplementi durante la gravidanza.
Paediatric and Adolescent Bone Group britannico (Arundel 2012)	Si raccomanda che i bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo inizino la profilassi con vitamina D subito dopo la nascita.
Società Francese di Pediatria (Vidailhet 2012)	- I bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo dovrebbero ricevere 1.000-1.200 UI/die di vitamina D per tutto l'allattamento. - I bambini di età inferiore a 18 mesi che assumono latte fortificato con vitamina D3 dovrebbero ricevere 600-800 UI/die di vitamina D. - I bambini di età inferiore a 18 mesi che assumono latte vaccino non fortificato con vitamina D3 dovrebbero ricevere 1.000-1.200 UI/die di vitamina D.
Società Spagnola di Pediatria (Martínez Suárez 2012)	Nel bambino nel primo anno di vita la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D o l'utilizzo di latte formulato sufficientemente arricchito con vitamina D sono le strategie migliori per assicurare un apporto vitaminico adeguato.
Europa Centrale (Pludowski 2013)	- La profilassi con vitamina D dovrebbe iniziare fin dai primi giorni di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento. - Si raccomanda la somministrazione di 400 UI/die di vitamina D fino a 6 mesi di vita. - Si raccomanda la somministrazione di 400-600 UI/die di vitamina D tra 6 e 12 mesi di vita, in base all'apporto giornaliero di vitamina D con la dieta.
Australia e Nuova Zelanda (Paxton 2013)	I bambini a rischio di deficit di vitamina D dovrebbero ricevere la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D3 almeno per il primo anno di vita. Bambini a rischio: bambini nati da madri con deficit di vitamina D e alimentati con allattamento al seno esclusivo + almeno un altro fattore di rischio tra: ridotta esposizione solare, pelle scura (fototipi V e VI), patologie o farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D (obesità, malattia epatica, malattia renale, rifampicina, anticonvulsivi, fibrosi cistica, malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali).

vitamina D nel bambino nel primo anno di vita. Dal confronto delle varie raccomandazioni emerge una certa eterogeneità, anche se la maggior parte delle Società è concorde nell'iniziare la profilassi con vitamina D fin dai primi giorni di vita, alla dose di 400 UI/die in assenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D.

Studi di supplementazione con vitamina D

Diversi studi hanno valutato l'importanza della profilassi con vitamina D durante il primo anno di vita (tabella 3), in particolare nei bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo. A tale proposito, uno studio coreano ha arruolato 74 lattanti suddivisi

in tre gruppi: alimentati con formula, alimentati con allattamento materno esclusivo, alimentati con allattamento materno esclusivo e sottoposti a profilassi con 200 UI/die di vitamina D dal secondo mese di vita. Al follow-up a 6 e a 12 mesi lo studio confermava che i lattanti alimentati al seno non sottoposti a profilassi presentavano ridotti

Tabella 3. Studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D nei bambini nati a termine nel primo anno di vita.

Studio	n	Paese	Vit. D	Gruppi	Età inizio suppl.	Età al follow-up	25(OH)D basale, ng/ml (media $\pm$ DS)	25(OH)D follow-up, ng/ml (media $\pm$ DS)	Effetti collaterali§
Somministrazione giornaliera									
Kim 2010	74	Corea del Sud	D3	• Allattati con formula • Allattati al seno non suppl. • Allattati al seno + 400 UI/die	2 mesi	12 mesi	17,0 $\pm$ 7,6 18,0 $\pm$ 10,3 18,1 $\pm$ 5,6 (alla nascita)	48,8 $\pm$ 9,7 33,2 $\pm$ 7,9 42,8 $\pm$ 9,8	No
Madar 2009	66	Norvegia (immigrati)	D2	• 400 UI/die • Controlli (non supplementati)	6 settimane	13 settimane	15,5 $\pm$ 13,9 22,3 $\pm$ 14,3	37,4 $\pm$ 12,3 29,1 $\pm$ 13,6	No
Alonso 2011	88	Spagna	D3	• 400 UI/die • Controlli (non supplementati)	1 mese	12 mesi	41,8 $\pm$ 16,7 a 3 mesi 27,6 $\pm$ 12,8 a 3 mesi	39,9 $\pm$ 9,6 36,9 $\pm$ 13,6	No
Abrams 2012	49	USA	D3	• 400 UI/die	1 settimana	3 mesi	Non ispanici 22,3 $\pm$ 9,4 Ispanici 16,4 $\pm$ 6,5 (sangue cordonale)	Non ispanici 37,7 $\pm$ 7,6 Ispanici 31,2 $\pm$ 8,1	No
Saadi 2009	92	Emirati Arabi Uniti	D2	• 400 UI/die + suppl. madre in allattamento (2.000 UI/die) • 400 UI/die + suppl. madre in allattamento (60.000 UI/mese)	~ 3 settimane	~ 4 mesi	5,2 $\pm$ 2,8 6,0 $\pm$ 4,4	9,2 $\pm$ 2,0 15,2 $\pm$ 3,6	No
Siafarikas 2011	40	Germania	D3	• 250 UI/die • 500 UI/die	5° giornata	6 settimane	27,2 (21,2-33,2) [°] 27,2 (21,2-33,2) [°]	55,6 (45,6-65,6) [°] 60,4 (50,4-70,4) [°]	No
Atas 2013	139	Turchia	D3	• 200 UI/die • 400 UI/die	2 settimane	4 mesi	**	15,8 (6,8-42,4) ^{°°} 22,6 (12,8-60,1) ^{°°}	No
Grant 2014	260	Nuova Zelanda	D3	• 400 UI/die + suppl. madre in gravidanza (1.000 UI/die) • 800 UI/die + suppl. madre in gravidanza (2.000 UI/die) • Placebo + placebo	nascita	6 mesi	24 (18-30) [^] 26 (18-35) [^] 13 (9-18) [^]	34 (29-44) [^] 38 (28-51) [^] 31 (19-40) [^]	Ipervitaminosi [25(OH)D > 100 ng/ml]
Holmlund-Suila 2012	113	Finlandia	D3	• 400 UI/die • 1.200 UI/die • 1.600 UI/die	2 settimane	3 mesi	20,8 $\pm$ 5,6 21,6 $\pm$ 5,6 21,6 $\pm$ 5,2 (sangue cordonale)	35,2 $\pm$ 7,2 49,6 $\pm$ 12,0 61,2 $\pm$ 16,0	Ipercalcemia
Ziegler 2014	213	USA	D3	• 200 UI/die • 400 UI/die • 600 UI/die • 800 UI/die	1 mese	9 mesi	14,0 $\pm$ 7,5 16,9 $\pm$ 7,4 17,4 $\pm$ 8,4 17,7 $\pm$ 7,9	37,1 $\pm$ 8,3 38,1 $\pm$ 9,2 41,3 $\pm$ 9,4 47,1 $\pm$ 10,9	Ipercalcemia
Gallo 2013a	132	Canada	D3	• 400 UI/die • 800 UI/die • 1.200 UI/die • 1.600 UI/die	Non precisato (a 1 mese 84% in profilassi)	12 mesi	*	31,2 (28,4-33,6) [°] a 3 mesi* 40,8 (36,0-45,6) [°] a 3 mesi* 53,6 (47,2-60,0) [°] a 3 mesi* 72,0 (61,6-82,8) [°] a 3 mesi*	Ipervitaminosi [25(OH)D > 100 ng/ml] Ipercalcemia Ipercalcemia
Gallo 2013b	52	Canada	D2, D3	• 400 UI/die D2 • 400 UI/die D3	3-10 giorni	4 mesi	17,7 $\pm$ 9,5 a 1 mese 25,9 $\pm$ 10,5 a 1 mese	21,8 $\pm$ 9,5 30,7 $\pm$ 7,0	No
Altri schemi di supplementazione									
Shakiba 2010	120	Iran	D3	• 200 UI/die • 400 UI/die • 50.000 UI ogni 2 mesi	15-30 giorni	6 mesi	**	31,3 $\pm$ 8,5 38,4 $\pm$ 11,4 53,7 $\pm$ 19,5	Diarrea, irritabilità
Shakiba 2014	82	Iran	D3	• 400 UI/die • 30.000 UI nella prima settimana. Se 25(OH)D < 20 ng/ml a 1 mese 2° bolo, altrimenti 400 UI/die	1-2 settimane	4 mesi	**	32,0 $\pm$ 3,5 46,0 $\pm$ 4,9 [dati riferiti solo al gruppo di soggetti con 25(OH)D > 20 ng/ml]	No

[°] Intervallo di confidenza al 95%, ^{°°} mediana e range, [^] mediana e 25°-75° centile; * Valori di 25(OH)D a 1 mese e 12 mesi riportati esclusivamente in figura; ** Dato non riportato; § vedi testo per una descrizione accurata

livelli di 25(OH)D rispetto agli altri due gruppi. Infatti, il 55% ed il 100% dei lattanti alimentati al seno e sottoposti a profilassi con vitamina D presentavano livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml a 6 e 12 mesi, rispettivamente. Al contrario, tra i bambini alimentati al seno non sottoposti a profilassi solo il 21% a 6 mesi ed il 50% a 12 mesi raggiungevano tali livelli di 25(OH)D (Kim 2010). Madar et al. hanno arruolato 66 bambini nati in Norvegia da madri immigrate dal Pakistan, della Turchia o della Somalia. I bambini sono stati suddivisi in due gruppi: sottoposti a profilassi con 400 UI/die di vitamina D2 da 6 settimane di vita per 7 settimane oppure non sottoposti a profilassi. Al follow-up solo i soggetti che avevano ricevuto la profilassi presentavano livelli medi di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml; al contrario il 58% dei lattanti alimentati con allattamento esclusivo al seno non sottoposti a profilassi presentavano deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] (Madar 2009). Nello studio di Alonso et al. 88 bambini di un mese di vita residenti nel nord della Spagna sono stati suddivisi in un gruppo supplementato con 400 UI/die per un anno e in un gruppo che non riceveva la profilassi con vitamina D. I livelli di 25(OH)D erano significativamente superiori nel gruppo che riceveva la profilassi a 3 mesi (41,8 ng/ml vs 27,6 ng/ml) e a 6 mesi (43,8 ng/ml vs 32,5 ng/ml), mentre non differivano a 12 mesi (39,9 ng/ml vs 36,9 ng/ml). Tra i soggetti che non ricevevano la vitamina D, a 3 mesi i livelli di 25(OH)D erano inferiori nei soggetti allattati al seno rispetto ai bambini alimentati con formula (20,2 ng/ml vs 35,0 ng/ml). Poiché nessun bambino mostrava segni clinici di deficit di vitamina D e i livelli di 25(OH)D aumentavano con l'età anche nei soggetti non sottoposti a profilassi, gli autori non raccomandano la profilassi in tutti i bambini risidenti nel nord della Spagna ma consigliano

particolare attenzione nei bambini allattati al seno, in particolare durante i primi mesi di vita e nel periodo invernale (Alonso 2011).

Alcuni studi hanno valutato l'effetto della profilassi con vitamina D in bambini di differenti etnie. Abrams et al. hanno arruolato 49 lattanti caucasici suddivisi in base all'origine (ispanici vs non ispanici), tutti sottoposti a profilassi con 400 UI/die di vitamina D3 dalla prima settimana di vita. I livelli cordonali di 25(OH)D erano inferiori nei bambini ispanici (16,4 ng/ml vs 22,3 ng/ml), ma al follow-up a 3 mesi di vita entrambi i gruppi presentavano livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml (Abrams 2012). Lo studio di Saadi et al. ha valutato l'effetto della profilassi con vitamina D2 (sommministrata da circa 3 settimane di vita per 3 mesi) in 92 bambini nati da madri di origine araba o del Sud Asia ed alimentati con allattamento materno esclusivo. In tale studio anche le madri ricevevano profilassi con vitamina D durante l'allattamento secondo due diverse modalità (2.000 UI/die vs 60.000 UI una volta al mese). Sia le madri che i lattanti presentavano livelli medi basali di 25(OH)D nel range del deficit di vitamina D (circa 10 ng/ml e 6 ng/ml, rispettivamente). Al follow-up il 30% dei bambini presentava ancora livelli di 25(OH)D inferiori a 15 ng/ml, suggerendo che la supplementazione con 400 UI/die possa non essere sufficiente nei nati da madri con deficit di vitamina D (Saadi 2009).

Alcuni studi hanno poi confrontato l'effetto della profilassi con vitamina D durante il primo anno di vita a dosi differenti. In particolare, tre studi (follow-up compreso tra 6 settimane e 6 mesi) hanno confrontato due regimi di profilassi.

Secondo uno studio tedesco condotto arruolando 40 bambini allattati al seno, la profilassi con 250 UI/die o 500 UI/die di vitamina D3 iniziata nei pri-

mi giorni di vita era parimenti efficace nell'incrementare i livelli di 25(OH)D al follow-up a 6 settimane. Poiché in entrambi i gruppi non sono stati riportati casi di rachitismo carenziale, gli autori concludono che 250 UI/die di vitamina D possono essere sufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D, ma è opportuno sottolineare come i soggetti arruolati presentassero livelli medi basali di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml (Siafarikas 2011). Atas et al. hanno valutato in 139 bambini turchi allattati al seno l'efficacia della profilassi con 200 UI/die o con 400 UI/die di vitamina D3, a partire dalle due settimane di vita. Al follow-up a 4 mesi il 100% dei bambini supplementati con 400 UI/die presentavano livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml, mentre solo il 78,7% dei bambini supplementati con 200 UI/die raggiungeva tale livello. Gli autori raccomandano pertanto la profilassi con vitamina D alla dose di 400 UI/die (Atas 2013). Un recente studio condotto in Nuova Zelanda ha arruolato 260 madri ed i rispettivi bambini confrontando due modalità di profilassi con vitamina D3: 1.000 UI/die alle madri durante la gravidanza (dalla 27ª settimana al parto) e successivamente 400 UI/die nel bambino vs una profilassi a dose doppia (2.000 UI/die alle madri durante la gravidanza e successivamente 800 UI/die nel bambino) con follow-up a 2, 4 e 6 mesi. Vi era infine un terzo gruppo che aveva ricevuto il placebo (madre e bambino). I bambini che ricevevano la profilassi (entrambi i regimi) presentavano livelli medi di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml a 2, 4 e 6 mesi. Al termine del follow-up, il 74% ed il 73% dei bambini sottoposti a profilassi con 400 UI/die e 800 UI/die presentava livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml. Durante lo studio 5 bambini a 2 mesi di vita (1 nel gruppo 400 UI e 4 nel gruppo 800 UI) hanno presentato livelli elevati di 25(OH)D (> 100 ng/ml) ma non sono stati riportati casi di ipercalcemia (Grant 2014).

Altri tre studi (follow-up compreso fra 3 e 12 mesi) hanno confrontato l'efficacia della profilassi con vitamina D secondo quattro schemi differenti. Uno studio randomizzato condotto in Finlandia ha confrontato in 113 bambini (95% allattati al seno, profilassi iniziata a 2 settimane di vita, follow-up a 3 mesi) tre differenti schemi di supplementazione con vitamina D3 (400 UI/die vs 1.200 UI/die vs 1.600 UI/die, livelli medi basali di 25(OH)D pari a 21.2 ng/ml). Tutti i bambini che ricevevano la profilassi con buona compliance presentavano livelli di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml, indipendentemente dalla dose somministrata. In particolare, il 93% dei bambini sottoposti a profilassi con 400 UI/die con buona compliance raggiungevano livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml. Durante lo studio una percentuale insolitamente elevata di soggetti (39%) afferenti a tutti e quattro i gruppi di supplementazione hanno presentato ipercalcemia. I livelli del rapporto calciuria/creatininuria però non differivano tra i gruppi e non correlavano con i livelli di 25(OH)D a 3 mesi, per cui secondo gli autori tale prevalenza di ipercalcemia era esclusivamente dovuta all'adozione di valori di riferimento non adeguati per l'età dei soggetti arruolati. Gli autori concludono che la supplementazione con vitamina D ad alte dosi dalle 2 settimane ai 3 mesi di vita può essere ritenuta sicura. (Hom-lund-Suila 2012). Ziegler et al. hanno confrontato l'effetto della profilassi con 4 differenti dosaggi (200 UI/die vs 400 UI/die vs 600 UI/die vs 800 UI/die di vitamina D3) a partire dal primo mese fino a 9 mesi di vita in 213 bambini allattati al seno. All'ingresso il 72% dei bambini presentava deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml]. A 2 mesi di vita solo la supplementazione con le dosi più alte (600 UI/die e 800 UI/die) garantiva livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml, ma a partire dai 4 mesi di vita tutti e quattro gli schemi

di profilassi assicuravano livelli medi di 25(OH)D superiori a tale soglia. A 9 mesi di vita solo il 3% dei bambini sottoposti a profilassi con 400 UI/die di vitamina D presentavano deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml]. Durante lo studio 11 bambini hanno presentato ipercalcemia (calcio > 12 mg/dl), ma questi ultimi erano parimente distribuiti in tutti e quattro i gruppi. Gli autori concludevano pertanto che la profilassi con dosi fino a 800 UI/die non si associava ad un rischio significativo di ipercalcemia. Considerando l'elevata prevalenza di deficit di vitamina D ad un mese di vita, gli autori raccomandavano inoltre di iniziare la profilassi con vitamina D a partire dai primi giorni di vita (Ziegler 2014). Uno studio canadese randomizzato ha confrontato l'effetto della profilassi con differenti dosi di vitamina D3 (400 UI/die vs 800 UI/die vs 1.200 UI/die vs 1.600 UI/die) in 132 bambini di un mese, allattati al seno, con follow-up fino ad un anno di vita. Tutti i bambini a 3 mesi ed il 98% ad un anno raggiungevano livelli di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml, indipendentemente dalla dose somministrata. Il 55% dei bambini che ricevevano 400 UI/die di vitamina D raggiungeva livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml a 3 mesi, mentre nessun bambino raggiungeva tale livello ad un anno, indipendentemente dalla dose somministrata. Durante lo studio sono stati registrati 6 casi di sospetta ipercalcemia (2 nel gruppo 800 UI/die, 2 nel gruppo 1.200 UI/die, 2 nel gruppo 1.600 UI/die) e 3 casi di sospetta ipercalcemia (1 nel gruppo 800 UI/die, 1 nel gruppo 1.200 UI/die e 1 nel gruppo 1.600 UI/die). In tali soggetti sono stati eseguiti ulteriori accertamenti (elettrocardiogramma ed ecografia renale), risultati nella norma. La profilassi con 1.600 UI/die è stata però interrotta a 3 mesi perché il 93% dei bambini (15/16) presentava livelli di 25(OH)D superiori a 100 ng/ml, misurati mediante metodica immunoenzimatica (Gallo 2013a).

Una recente revisione di 5 studi ha esaminato la dose ideale per la supplementazione con vitamina D nei neonati a termine per la prevenzione del rachitismo carenziale. Secondo gli autori la somministrazione di 200-250 UI/die di vitamina D può essere sufficiente nei neonati caucasici a termine (per i neonati di colore gli studi sono insufficienti). Gli autori sottolineano però che la somministrazione di 400 UI/die di vitamina D non comporta effetti collaterali (Onwuneme 2012). Somministrando la profilassi ad una dose fissa, è stato dimostrato che l'apporto giornaliero pro Kg di vitamina D tende a ridursi con il tempo in seguito all'incremento ponderale del bambino, con possibile riduzione dei livelli circolanti di 25(OH)D. Pertanto, alcuni autori hanno suggerito di somministrare la profilassi con vitamina D durante il primo anno di vita secondo una posologia pro chilo (100 UI/Kg/die) (Pludowski 2011).

Per quanto la maggior parte degli studi condotti in bambini nel primo anno di vita abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della profilassi con vitamina D somministrata a dosi giornaliere, due studi condotti dal medesimo gruppo in Iran hanno analizzato la profilassi con vitamina D a dosi intermittenti (tabella 3). Nel primo studio sono stati arruolati 120 bambini durante la campagna di vaccinazione e suddivisi in tre gruppi (sottoposti a profilassi con 200 UI/die, 400 UI/die o 50.000 UI di vitamina D3 ogni 2 mesi). A 6 mesi di vita uno stato vitaminico D sufficiente [25(OH)D ≥ 30 ng/ml] veniva raggiunto nel 37%, 77% e 97% dei casi, rispettivamente. In particolare, la supplementazione con 50.000 UI ogni 2 mesi determinava un incremento significativamente superiore dei livelli di 25(OH)D rispetto agli altri due gruppi. Durante lo studio alcuni bambini, afferenti ai tre gruppi, hanno presentato sintomi aspecifici ed auto-risolutivi come diarrea ed irrita-

bilità, verosimilmente in relazione alla somministrazione della vaccinazione. In particolare, non sono stati riportati casi di ipercalcemia per cui secondo gli autori la supplementazione con 50.000 UI di vitamina D ogni due mesi nel primo anno di vita può essere ritenuta sicura e consigliata nei casi di scarsa compliance (Shakiba 2010). Nel secondo studio sono stati arruolati 82 bambini allattati al seno nati da madri con deficit di vitamina D. Un gruppo di bambini [con livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml] è stato sottoposto a profilassi con 30.000 UI di vitamina D3 somministrate in dose unica nella prima settimana di vita. Al controllo ad un mese di vita, se il bambino presentava livelli di 25(OH)D > 20 ng/ml veniva proseguita la profilassi alla dose di 400 UI/die, altrimenti veniva somministrata una seconda dose da 30.000 UI. Il secondo gruppo di bambini riceveva profilassi con 400 UI/die dalla seconda settimana di vita. Al follow-up a 2 mesi il 100% ed il 93,3% dei bambini del gruppo sottoposto a profilassi con 30.000 UI di vitamina D presentavano livelli di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml e a 30 ng/ml, rispettivamente. Nei bambini sottoposti a profilassi con 400 UI/die tali percentuali risultavano inferiori (il 65% presentava livelli superiori a 20 ng/ml ed il 27,9% livelli superiori a 30 ng/ml). Al follow-up a 4 mesi la quasi totalità dei bambini presentava livelli di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml (tutti i bambini del primo gruppo e circa il 90% dei bambini sottoposti a profilassi con 400 UI/die) ma risultavano differenti le percentuali di bambini con livelli di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml (100 % nel primo gruppo, circa il 50% nel secondo gruppo). Pertanto, secondo gli autori la somministrazione di 30.000 UI di vitamina D in dose unica nel primo mese di vita è un'opzione da considerare nei lattanti nati da madri con deficit di vitamina D (Shakiba 2014).

Profilassi con vitamina D2 o D3

Dai dati disponibili in letteratura, la somministrazione di vitamina D2 o D3 sembra parimenti efficace nell'incrementare i livelli circolanti di 25(OH)D. In uno studio canadese sono stati sottoposti a profilassi con 400 UI/die di vitamina D2 o D3 52 bambini di un mese di vita (96% allattati al seno) senza riscontrare al follow-up a 4 mesi alcuna differenza significativa nell'incremento dei livelli di 25(OH)D tra i due gruppi (Gallo 2013b).

Raccomandazioni

La profilassi con vitamina D durante il primo anno di vita è fondamentale per garantire uno stato vitaminico D adeguato e quindi per la prevenzione del rachitismo carenziale. La presente Consensus raccomanda di effettuare la profilassi con vitamina D in tutti i bambini indipendentemente dal tipo di allattamento. Infatti, il latte materno contiene quantità di vitamina D insufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D. D'altra parte, nel caso dell'allattamento artificiale, considerando il fabbisogno idrico ed il contenuto di vitamina D delle formule (circa 400 UI/l), il bambino è in grado di assumere un litro di latte formulato solo quando raggiunge un peso di circa 5-6 Kg, quindi alcuni mesi dopo la nascita. Inoltre, al raggiungimento di tale peso i lattanti vengono generalmente divezzati con riduzione della quota di latte formulato assunto. Per quanto riguarda la dose della profilassi, in assenza di fattori di rischio, si raccomanda di somministrare 400 UI/die di vitamina D mentre in presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 4) possono essere somministrate fino a 1.000 UI/die di vitamina D.

Si raccomanda di iniziare la profilassi con vitamina D fin dai primi giorni di vita e di proseguirla per tutto il primo anno. La profilassi con vitamina D deve essere effettuata mediante

una somministrazione giornaliera. Dai dati disponibili la vitamina D2 e la vitamina D3 risultano parimenti efficaci.

Infine, i metaboliti o gli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non devono essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche. Tali metaboliti, infatti, espongono ad un rischio significativo di ipercalcemia. Inoltre, alfacalcidolo, calcitriolo e diidrotachisterolo non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D che rappresentano la finalità principale della profilassi (Hollick 2009; Marrella 2013).

Tabella 4. Fattori di rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro nel primo anno di vita.

• Soggetti di etnia non caucasica con elevata pigmentazione cutanea
• Insufficienza epatica cronica
• Insufficienza renale cronica
• Malassorbimenti (ad esempio fibrosi cistica, malattie infiammatorie croniche intestinali, celiachia alla diagnosi, etc.)
• Terapie croniche: antiepilettici (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, antimicotici per via sistemica (ketoconazolo)
• Regimi dietetici inadeguati (ad esempio dieta vegana)
• Nati da madri con fattori di rischio di deficit di vitamina D durante la gravidanza (vedi capitolo "Gravidanza e allattamento")

LA PROFILASSI CON VITAMINA D NEL NATO PRETERMINE

Introduzione

Il nato pretermine presenta un rischio importante di alterazioni del metabolismo osseo fino al possibile sviluppo della cosiddetta "malattia metabolica dell'osso" o "osteopenia della prematurità", condizione caratterizzata da una riduzione significativa del contenuto minerale osseo a livello scheletrico e da un aumentato rischio di frattura. Le forme più gravi di osteopenia della prematurità possono associarsi a veri e propri quadri di rachitismo congenito. La frequenza dell'osteopenia della prematurità è inversamente proporzionale al peso alla nascita del neonato (può interessare fino al 55% dei nati di peso < 1.000 grammi e fino al 23% dei nati di peso < ai 1.500 grammi) (Bozzetti 2009). Dopo la nascita pretermine un neonato non riceve gli apporti minerali che avrebbe ricevuto proseguendo la vita intrauterina, in quanto il maggiore apporto di calcio e fosforo e la gran parte del processo di mineralizzazione ossea avvengono fisiologicamente proprio durante il terzo trimestre di gestazione, in particolare tra le 32 e le 36 settimane (Rigo 2007). Le attuali modalità di alimentazione disponibili per i nati pretermine (sia alimentazione parenterale che enterale) difficilmente sono in grado di fornire al nato pretermine apporti di calcio e fosforo sovrapponibili a quelli intrauterini. Inoltre, nei pretermine di alto grado la necessità di ricorrere a nutrizione parenterale prolungata e a specifiche terapie farmacologiche come diuretici d'ansa o steroidi contribuisce ad influenzare negativamente i processi di mineralizzazione ossea (Harrison 2013). La promozione di uno stato vitaminico D ottimale è quindi importante nel nato pretermine per ottimizzare l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e promuovere i processi di mineralizzazione ossea e con-

tribuire alla prevenzione dello sviluppo dell'osteopenia della prematurità (Rigo 2007).

Raccomandazioni delle Società Scientifiche

Le raccomandazioni sulla supplementazione con vitamina D nel nato pretermine sono tuttora oggetto di discussione e variano tra diverse Società Internazionali (tabella 5). Nel 2013 l'AAP ha diversificato gli apporti di vitamina D raccomandati nel pretermine in base al peso alla nascita del neonato. Nei pretermine di peso alla nascita superiore ai 1.500 grammi l'AAP raccomanda un apporto di 400 UI/die di vitamina D ed un UL di 1.000 UI/die, apporti sovrapponibili a quelli consigliati nei nati a termine. Per quanto riguarda i nati pretermine di peso estremamente basso (VLBW, *very low birth weight*, peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi) l'AAP ritiene che, dato il basso peso, questi neonati necessitino di un apporto inferiore di vitamina D per raggiungere adeguati livelli di 25(OH)D. Pertanto nei nati VLBW l'AAP raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D, apporto da aumentare a 400 UI/die quando i neonati raggiungono un peso di 1.500 grammi e tollerano un'alimentazione enterale totale (Abrams 2013). Diversamente l'ESPGHAN nel 2010 ha raccomandato nel nato pretermine un fabbisogno di 800-1.000 UI/die di vitamina D, indipendentemente dal peso e dall'età gestazionale. L'ESPGHAN consiglia tali apporti per i primi mesi di vita, senza specificare un limite preciso (Agostoni 2010). Secondo le linee guida emanate per l'Europa Centrale nei nati pretermine la profilassi con vitamina D dovrebbe essere iniziata nei primi giorni di vita (appena è possibile l'alimentazione enterale) alla

dose di 400-800 UI/die fino ad un'età post-concezionale pari a 40 settimane. Dopo tale periodo sono adeguate le raccomandazioni per i nati a termine (Płudowski 2013). Anche Rigo et al. raccomandano un apporto di vitamina D per i nati pretermine pari a 800-1.000 UI/die da somministrare fino ad un'età post concezionale pari a quella a termine (Rigo 2007). Infine, un recente Expert Position Statement consiglia nei nati pretermine la supplementazione con 400-800 UI/die di vitamina D (Saggese 2015). Nel valutare i fabbisogni di vitamina D dei nati pretermine durante la degenza ospedaliera, in particolare se di peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi, è opportuno considerare la quota di vitamina D contenuta nei preparati per l'alimentazione parenterale, nel latte materno se fortificato e nelle formule per pretermine. Ad esempio, negli Stati Uniti l'alimentazione parenterale fornisce ai pretermine un apporto di vitamina D fino a 160 UI/Kg (Taylor 2009). Per quanto riguarda la situazione Italiana, i fortificanti possono arricchire il latte materno di un contenuto di vitamina superiore a 100 UI/100 ml, mentre le formule per nati pretermine con peso inferiore a 1.500 grammi possono contenere fino a 160 UI/100 ml di vitamina D.

Studi di supplementazione con vitamina D nel nato pretermine

Alcuni studi hanno esaminato l'apporto di vitamina D fornito ai nati pretermine attraverso l'alimentazione e l'eventuale supplementazione. Christmann et al. hanno valutato il metabolismo fosfo-calcico post natale in un gruppo di 79 nati pretermine (età gestazionale $29,8 \pm 2,2$ settimane) non sottoposti a profilassi con vitamina D. Mediante l'apporto di vitamina D fornito attraverso la nutrizione paren-

terale (80 UI/Kg), il latte materno fortificato o il latte formulato per pretermine (200 UI/100 ml), i neonati ricevevano un apporto di almeno 400 UI/die solo dopo 4 settimane di vita (Christmann 2014). Monangi et al. hanno valutato lo stato vitaminico D in un gruppo di 120 nati pretermine (età gestazionale ≤ 32 settimane). I neonati, oltre alla nutrizione parenterale (160 UI/Kg), latte umano, latte umano fortificato (120 UI/100 ml) o formula per pretermine, ricevevano la profilassi con 200 UI/die di vitamina D3 dalla seconda settimana di vita. Il 64% ed il 35% dei neonati presentava deficit di vitamina D [$25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml] alla nascita ed alla dimissione, rispettivamente. Inoltre, solo il 60% dei neonati riceveva un apporto di 400 UI/die di vitamina D alla dimissione. Il rischio di deficit di vitamina D alla nascita era significativamente aumentato nei nati da madri con deficit di vitamina D o che non avevano ricevuto profilassi durante la gravidanza, nei soggetti afro-americani, nei neonati con età gestazionale inferiore a 28 settimane e nei nati nel periodo invernale. Gli autori sottolineano pertanto che le strategie nutrizionali e di profilassi esaminate possono essere insufficienti per garantire uno stato vitaminico D ottimale nei nati pretermine (Monangi 2013). In un gruppo di 274 nati pretermine VLBW valutati a 18 giorni di vita, il 78% presentava livelli di $25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml. Questi neonati hanno quindi ricevuto un apporto di vitamina D ≥ 400 UI/die fino a 6 settimane di età corretta. Al follow-up l'87% dei soggetti presentava livelli di $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ ng/ml. Nell'8% dei neonati i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ erano superiori a 50 ng/ml (massimo livello riscontrato pari a 75,5 ng/ml in un neonato che riceveva 850 UI/die di vitamina D). Gli autori raccomandano quindi per i nati pretermine un appor-

to di 400 UI/die fornito attraverso l'alimentazione e la supplementazione da iniziare nei primi giorni di vita per garantire livelli adeguati di $25(\text{OH})\text{D}$; successivamente possono essere sufficienti anche apporti inferiori di vitamina D (McCarthy 2013). In uno studio condotto in nati pretermine VLBW alimentati con latte umano fortificato la profilassi con 500 UI/die di vitamina D incrementava i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ (da 16,8 ng/ml alla nascita a 66,4 ng/ml alla dimissione a circa 8 settimane di vita). Il 22% dei neonati raggiungeva livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ superiori a 88 ng/ml, ma non erano riportati casi di ipercalcemia. Gli autori concludono che la supplementazione con 500 UI/die di vitamina D può essere eccessiva nei nati pretermine VLBW (Henriksen 2006). Hanson et al. hanno valutato l'efficacia della profilassi con 400 UI/die di vitamina D3 rispetto al placebo in un gruppo di 52 neonati con età gestazionale ≥ 32 settimane (lo studio non precisa il numero di nati a termine e di nati pretermine arruolati). Nel gruppo sottoposto a profilassi i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ incrementavano da 19,1 ng/ml (misurati su sangue cordonale) a 23,1 ng/ml alla dimissione, con valore massimo riscontrato di 37,5 ng/ml (Hanson 2011). Un recente studio australiano ha analizzato in 28 nati pretermine (età gestazionale 30-36 settimane) i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ nei primi giorni di vita e a 36 settimane di età post-mestruale. I neonati erano alimentati con nutrizione parenterale, latte umano fortificato o formula per pretermine ed erano supplementati con 400 UI/die di vitamina D, per un apporto totale medio durante lo studio pari a 640 UI/die circa. I livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ incrementavano da 23,4 ng/ml a 33,2 ng/ml; al termine del follow-up solo il 7,1% dei neonati presentava deficit di vitamina D [$25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/ml] (Pinto 2015). La profilassi con

1.000 UI/die risultava sicura in un gruppo di nati pretermine di età gestazionale compresa tra 32-34 settimane (peso alla nascita 1.460-2.530 grammi), ed incrementava i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ da 10 ng/ml alla nascita a 36,8 ng/ml a 6 mesi (Salle 2007).

Un numero limitato di studi hanno valutato l'effetto della supplementazione con diverse dosi di vitamina D sullo stato vitaminico D nei nati pretermine, studi condotti su casistiche piuttosto piccole e spesso non facilmente confrontabili sia per la durata che, soprattutto, per la variabile età gestazionale ed il peso alla nascita dei soggetti arruolati. Taheri et al. hanno confrontato l'effetto della profilassi con 200 UI/die o con 400 UI/die in un gruppo di 60 nati pretermine (peso alla nascita < 2.000 grammi) senza riscontrare differenze nei livelli circolanti di $25(\text{OH})\text{D}$ o nell'efficacia di prevenzione del rachitismo, per cui concludono che la profilassi a basse dosi è sufficiente per la prevenzione dell'osteopenia della prematurità (Alizadeh Taheri 2014). Uno studio randomizzato controllato ha confrontato la supplementazione con 200 UI/Kg/die (massimo 400 UI/die) vs 960 UI/die in un gruppo di 39 pretermine (età gestazionale < 33 settimane) per 3 mesi (dopo 3 mesi entrambi i gruppi ricevevano 400 UI/die). I livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ erano significativamente superiori nel gruppo sottoposto a profilassi con alte dosi solo a 6 settimane di vita, mentre non differivano tra i due gruppi a 3 o 6 mesi di età corretta, così come la massa ossea valutata a livello dell'avambraccio mediante DXA. Pertanto, gli autori concludevano che la profilassi con 200 UI/Kg/die fino ad un massimo di 400 UI/die era sufficiente per ottimizzare lo stato vitaminico D e i processi di acquisizione della massa ossea nei nati pretermine (Backstrom 1999). Kistal et al. hanno valutato l'effetto di tre sche-

mi di profilassi con vitamina D (200 UI/Kg/die vs 400 UI/Kg/die vs 800 UI/Kg/die) sui markers ossei (osteocalcina sierica e desossipiridinolina urinaria) in 37 nati pretermine (età gestazionale < 33 settimane), sconsigliando la supplementazione con le dosi più elevate per il rischio di incrementare il riassorbimento osseo (Kistal 2008). Natarajan et al. hanno valutato 96 nati pretermine (età gestazionale 28-34 settimane) randomizzati a ricevere un apporto di 400 UI/die o di 800 UI/die di vitamina D3. La prevalenza di deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] era significativamente inferiore nel gruppo che riceveva 800 UI/die sia a 40 settimane di età post-mestruale (38,1% vs 66,7%) che a 3 mesi di età corretta (12,5% vs 35%). Al contrario, i livelli di densità minerale ossea e di contenuto minerale osseo valutati mediante DXA non differivano tra i due gruppi. Durante lo studio veniva riportato un caso di ipervitaminosi D [25(OH)D = 141 ng/ml] nel gruppo

che riceveva 800 UI/die, mentre non sono stati descritti casi di ipercalcemia, ipercalciuria o nefrocalcinosi (Natarajan 2014). Uno studio recente ha incluso 32 nati pretermine (età gestazionale < 32 settimane) supplementati con 400 UI/die o 800 UI/die di vitamina D per 8 settimane. Entrambi gli schemi di supplementazione incrementavano significativamente i livelli di 25(OH)D misurati su sangue cordonale (gruppo 400 UI/die $16,4 \pm 5,6$ ng/ml, gruppo 800 UI/die $18,4 \pm 9,8$ ng/ml). I livelli di 25(OH)D differivano nei due gruppi a 4 settimane (gruppo 400 UI/die $32,5 \pm 11,7$ ng/ml vs gruppo 800 UI/die $42,1 \pm 15,4$ ng/ml, $p=0,05$) ma non al termine del follow-up (gruppo 400 UI/die $54,1 \pm 26,1$ ng/ml vs gruppo 800 UI/die $65,7 \pm 29,3$ ng/ml, $p=0,30$) (Hanson 2015).

Raccomandazioni

Nel nato pretermine, in particolare se di peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi, è opportuno conside-

rare l'apporto di vitamina D somministrato durante la degenza ospedaliera attraverso l'alimentazione (nutrizione parenterale, latte materno fortificato, formula per pretermine). La presente Consensus raccomanda nel nato pretermine con peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D. Quando il neonato raggiunge un peso di 1.500 grammi e si alimenta con alimentazione enterale totale si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino ad un'età post-concezionale pari a 40 settimane. Nel nato pretermine con peso alla nascita superiore a 1.500 grammi si raccomanda un apporto di 400-800 UI/die di vitamina D fino ad un'età post-concezionale pari a 40 settimane. Dopo il compimento di un'età post-concezionale pari a 40 settimane si consiglia di proseguire la profilassi con vitamina D secondo le raccomandazioni valide per i nati a termine.

Tabella 5. Indicazioni per la profilassi con vitamina D nel nato pretermine secondo diverse Società internazionali.

Società - Paese	Raccomandazioni
Società di Endocrinologia Pediatrica Lawson Wilkins (Misra 2008)	I nati pretermine possono richiedere una supplementazione con vitamina D a dosi superiori (800 UI/die), in particolare durante i mesi invernali.
ESPGHAN (Agostoni 2010)	Nei nati pretermine è consigliata la profilassi con 800-1.000 UI/die (evitando un dosaggio pro Kg) per i primi mesi di vita, al fine di correggere rapidamente i ridotti livelli fetali di 25(OH)D.
AAP (Abrams 2013)	Nei pretermine di peso alla nascita superiore ai 1.500 grammi si raccomanda un apporto di 400 UI/die di vitamina D ed un UL di 1.000 UI/die. Nei nati pretermine VLBW (peso alla nascita inferiore a 1.500 grammi) si raccomanda un apporto di 200-400 UI/die di vitamina D, apporto da aumentare a 400 UI/die quando i neonati raggiungono un peso di 1.500 grammi e tollerano un'alimentazione enterale totale
Europa Centrale (Płudowski 2013)	Nei nati pretermine la profilassi con vitamina D dovrebbe essere iniziata nei primi giorni di vita (appena l'alimentazione enterale è possibile) alla dose di 400-800 UI/die fino ad un'età post-concezionale pari a 40 settimane. Dopo tale periodo sono adeguate le raccomandazioni per i nati a termine.
Australia e Nuova Zelanda (Paxton 2013)	Nei nati pretermine è consigliata la profilassi con 200 UI/Kg/die fino ad un massimo di 400 UI/die.

Bibliografia

- Abrams SA, Hawthorne KM, Rogers SP, et al. Effects of ethnicity and vitamin D supplementation on vitamin D status and changes in bone mineral content in infants. *BMC Pediatr* 2012; 12: 6.
- Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131(5): e1676-83.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1): 85-91.
- Alizadeh Taheri P, Sajjadi N, Beyrami B, et al. Prophylactic effect of low dose vitamin D in osteopenia of prematurity: a clinical trial study. *Acta Med Iran* 2014; 52(9): 671-4.
- Alonso A, Rodríguez J, Carvajal I, et al. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism* 2011; 60(12): 1719-25.
- American Academy of Pediatrics. AAP publications reaffirmed or retired. *Pediatrics* 2013; 131(2): e647.
- American Academy of Pediatrics. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Pediatrics* 2012; 130: e1424.
- Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J, et al. British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *BMJ* 2012; 345: e8182.
- Atas E, Karademir F, Ersen A, et al. Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400 IU of vitamin D in infants. *Eur J Pediatr* 2013; 172(8): 1039-42.
- Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(3): F161-6.
- Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 2009; 35(1): 20.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6): 692-701.
- Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007; 12(7): 583-98.
- Christmann V, de Grauw AM, Visser R, et al. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(4): 398-403.
- Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127(3): 588-97.
- Critch JN, Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition for healthy term infants, birth to six months: An overview. *Paediatr Child Health* 2013; 18(4): 206-7.
- Critch JN; Canadian Paediatric Society; Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition for healthy term infants, six to 24 months: An overview. *Paediatr Child Health* 2014; 19(10): 547-49.
- Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* 2013a; 309(17): 1785-92.
- Gallo S, Phan A, Vanstone CA, et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *J Nutr* 2013b; 143(2): 148-53.
- Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-43.
- Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2014; 133(1): e143-53.
- Halicioğlu O, Sutcuoglu S, Koc F, et al. Vitamin D status of exclusively breastfed 4-month-old infants supplemented during different seasons. *Pediatrics* 2012; 130(4): e921-7.
- Hanson C, Armas L, Lyden E, et al. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization. *J Am Diet Assoc* 2011; 111(12): 1836-43.
- Hanson C, Jones G, Lyden E, et al. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial. *Clin Nutr* 2015 [Epub ahead of print].
- Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(3): F272-5.
- Henriksen C, Helland IB, Rønnestad A, et al. Fat-soluble vitamins in breast-fed preterm and term infants. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(6): 756-62.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Holick MF, Lim R, Dighe AS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 3-2009. A 9-month-old boy with seizures. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 398-407.
- Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, et al. High-dose vitamin d intervention in infants—effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 4139-47.
- IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press 2011.
- Kim MJ, Na B, No SJ, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breast-fed infants. *J Korean Med Sci* 2010; 25(1): 83-9.
- Kisla FM, Dilmen U. Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxypyridinoline in preterm infants. *Pediatr Int* 2008; 50(2): 204-7.
- Kovacs CS. Maternal vitamin D deficiency: Fetal and neonatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013. pii: S1744-165X(13)00006-1.
- Lerch C, Meissner T. Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD006164.
- Madar AA, Klepp KI, Meyer HE. Effect of free vitamin D(2) drops on serum 25-hydroxyvitamin D in infants with immigrant origin: a cluster randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(4): 478-84.
- Marrella EMG, Tagliati S, Brachi S, et al. Vitamina D: è indispensabile... ma non esageriamo! *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2013; 16(8). http://www.medicoebambino.com/?id=CCO1308_10.html
- Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77(1): 57.e1-8.
- McCarthy RA, McKenna MJ, Oyefeso O, et al. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation. *Br J Nutr* 2013; 110(1): 156-63.
- Merewood A, Mehta SD, Grossman X, et al. Vitamin D status among 4-month-old infants in New England: a prospective cohort study. *J Hum Lact* 2012; 28(2):159-66.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417.
- Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(2): F166-8.
- Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics* 2014; 133(3): e628-34.
- Onal H, Adal E, Alpaslan S, et al. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010; 49(7): 395-400.
- Onwuneme C, Carroll A, McCarthy R, et al. Towards evidence based medicine for paediatricians. Question 2. What is the ideal dose of vitamin D supplementation for term neonates? *Arch Dis Child* 2012; 97(4): 387-9.
- Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013; 198(3): 142-3.

- Pinto K, Collins CT, Gibson RA, et al. Vitamin D in preterm infants: A prospective observational study. *J Paediatr Child Health* 2015; 51(7): 679-81.
- Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Po*. 2013; 64(4): 319-27.
- Płudowski P, Socha P, Karczmarewicz E, et al. Vitamin D supplementation and status in infants: a prospective cohort observational study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(1): 93-9.
- Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 969-74.
- Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, et al. Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. *Matern Child Nutr* 2009; 5(1): 25-32.
- 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.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5): 565-76.
- Salle BL, Delvin E, Claris O, et al. Is it justifiable to administrate vitamin A, E and D for 6 months in the premature infants? *Arch Pediatr* 2007; 14(12): 1408-12.
- Shakiba M, Pahloosye A, Miroulaei M, et al. Comparison of two regimens of vitamin D supplementation for vitamin D-deficient neonates. *Singapore Med J* 2014; 55(5): 266-70.
- Shakiba M, Sadr S, Nefei Z, et al. Combination of bolus dose vitamin D with routine vaccination in infants: a randomised trial. *Singapore Med J* 2010; 51(5): 440-5.
- Siafarikas A, Piazena H, Feister U, et al. Randomised controlled trial analysing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. *Arch Dis Child* 2011; 96 (1): 91-5.
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012. XXXV Congresso Nazionale SINU. Bologna, 22-23 ottobre 2012.
- Taylor SN, Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D needs of preterm infants. *NeoReviews* 2009; 10(12): e590-9.
- Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012; 19(3): 316-28.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1142-52.
- Wall CR, Grant CC, Jones I. Vitamin D status of exclusively breastfed infants aged 2-3 months. *Arch Dis Child* 2013; 98(3): 176-9.
- Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatr Res* 2014; 76(2): 177-83.

LA PROFILASSI CON VITAMINA D DA 1 A 18 ANNI**Abbreviazioni:**

- AAP: American Academy of Pediatrics
- ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
- IOM: Institute of Medicine
- LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia
- MICI: malattie infiammatorie croniche intestinali
- RDA: *recommended dietary allowance*
- UL: *tolerable upper intake level*

Introduzione

Il mantenimento di uno stato vitaminico D adeguato è importante durante tutta l'età pediatrica, in particolare durante l'adolescenza per l'effetto della vitamina D sui processi di acquisizione della massa ossea. A differenza del primo anno di vita in cui lo stato vitaminico D di un bambino dipende essenzialmente dalla profilassi, nelle epoche successive della vita lo stato vitaminico D è influenzato da diversi fattori, in particolare dall'esposizione alla luce solare o dalla presenza di condizioni di rischio di deficit di vitamina D.

Raccomandazioni delle Società Scientifiche

Nel 2011 l'Institute of Medicine (IOM) ha indicato 600 UI/die come livello di assunzione giornaliera raccomandata (*recommended dietary allowance*, RDA) di vitamina D per la popolazione in età pediatrica (1-18 anni di vita) (IOM 2011). Tale posizione è stata fatta propria anche dall'Accademia Americana di Pediatria (AAP) nel 2012 (American Academy of Pediatrics 2012) e, per quanto riguarda la situazione italiana, dai Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia (LARN) (Società Italiana di Nutrizione Umana

2012) (tabella 1). I LARN italiani differiscono lievemente dai fabbisogni consigliati da IOM e AAP perché indicano livelli massimi tollerabili di assunzione (*tolerable upper intake level*, UL) di vitamina D lievemente più bassi (2.000 vs 2.500 UI/die da 1-3 anni, 2.000 UI/die fino a 10 anni anziché fino ad 8 anni). Successivamente alla pubblicazione dell'IOM, l'Endocrine Society ha indicato per i soggetti a rischio di deficit di vitamina D un apporto di 600-1.000 UI/die di vitamina D e ha elevato, in questo sottogruppo, l'UL a 4.000 UI/die fin dal primo anno (Holick 2011) (tabella 1, tabella 2).

Al momento non vi è accordo unanime tra diverse Società Scientifiche in merito alle raccomandazioni inerenti la profilassi con vitamina D tra 1 e 18 anni di vita (tabella 3). Diverse Società consigliano la profilassi in presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D, in particolare quando si ha una ridotta esposizione alla luce solare (ad esempio secondaria allo stile di vita, all'elevata pigmentazione melanica della cute, alla copertura del corpo per motivi culturali/religiosi, all'eccessivo uso di filtri solari, a prolungata istituzionalizzazione, alla residenza a latitudini elevate) oppure in presenza di condizioni patologiche o terapie interferenti con il metabolismo della vitamina D come malassorbimento intestinale (celiachia alla diagnosi, fibrosi cistica, malattie infiammatorie croniche intestinali - MICI), obesità, terapia croniche con farmaci anticonvulsivi (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antiretrovirali o antifungini (ketoconazolo). L'Endocrine Society raccomanda che i bambini obesi o in terapia con i farmaci sovraccaricati ricevano dosi di vitamina D almeno 2-3 volte superiori a quelle raccomandate per età (Holick 2011). Recentemente anche l'AAP ha sottolineato come, pur

in assenza di raccomandazioni definitive, i soggetti obesi o in terapia con i farmaci sovraccaricati possano richiedere 2-4 volte le dosi di vitamina D raccomandate per raggiungere livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] sovrapponibili a quelli di soggetti senza tali condizioni (Golden 2014). La Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) sottolinea l'importanza di incoraggiare bambini ed adolescenti a perseguire uno stile di vita salutare associato ad un normale indice di massa corporea (BMI), ad una dieta comprendente alimenti contenenti vitamina D e a praticare adeguatamente attività all'aperto. Secondo l'ESPGHAN la profilassi con vitamina D deve essere considerata oltre il primo anno di vita nei bambini a rischio di deficit di vitamina D (Braegger 2013) (tabella 3). La Society for Adolescent Health and Medicine sottolinea come il deficit di vitamina D sia particolarmente diffuso durante l'adolescenza e come questa condizione possa interferire negativamente con i processi di acquisizione della massa ossea, con possibile alterazione del picco di massa ed aumento del rischio di osteoporosi nella vita adulta. Pertanto, questa Società raccomanda una supplementazione di 600 UI/die (400-800 UI/die in base alle preparazioni disponibili sul mercato) negli adolescenti senza fattori di rischio e una supplementazione con minimo 1.000 UI/die negli adolescenti a rischio di deficit o insufficienza di vitamina D (tabella 3), da somministrare in aggiunta agli apporti di vitamina D ottenuti attraverso la dieta o l'esposizione alla luce solare (Society for Adolescent Health and Medicine 2013).

Negli ultimi anni, diversi paesi europei hanno pubblicato le proprie raccomandazioni nazionali: secondo il

Tabella 1. Fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati tra 1-18 anni di vita.

Età	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 (4-10 anni)	600-1.000	4.000
9-18 anni	400	600	4.000	400	600	4.000 (11-18 anni)	600-1.000	4.000

EAR: Estimate Average Requirement (Fabbisogno Medio: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni del 50% della popolazione)

RDA: Recommended Dietary Allowance (Assunzione Raccomandata per la Popolazione: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni di oltre il 97,5 % della popolazione)

UL: Tolerable Upper Intake Level (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.

Dipartimento della salute del Regno Unito i bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni dovrebbero ricevere la profilassi per assicurare un apporto di 280-340 UI/die di vitamina D (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213703/dh_132508.pdf). La Società Spagnola di Pediatria ha suggerito gli stessi apporti giornalieri dell'IOM (Martínez Suárez 2012). La Società Francese di Pediatria raccomanda, in assenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D, la profilassi mediante dosi intermittenti [due somministrazioni da 80.000-100.000 UI in inverno (novembre e febbraio) nei bambini di età compresa tra 18 mesi e 5 anni e negli adolescenti, nei quali è possibile anche un'unica somministrazione da 200.000 UI durante l'inverno]. La Società Francese sottolinea inoltre come, in presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 3), possa essere necessario proseguire la supplementazione durante tutto l'anno (Vidailhet 2012). Uno studio condotto successivamente consiglia di estendere lo schema di profilassi valido per gli adolescenti anche ai bambini di età compresa tra 6-10 anni (Mallet 2014). Le linee guida valide per i paesi dell'Europa Centrale raccomandano la profilassi con vitamina D (600-1.000 UI/die in base al peso corporeo) durante il periodo autunno invernale (settem-

Tabella 2. Condizioni a rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro in età pediatrica secondo la Endocrine Society (modificato da Holick 2011)

Etnia non caucasica (in particolare bambini afro-americani ed ispanici)
Insufficienza epatica
Insufficienza renale cronica
Malassorbimento (fibrosi cistica, MICI, celiachia alla diagnosi)
Terapie croniche (antiepilettici, corticosteroidi, antiretrovirali, antimicotici tipo ketoconazolo)
Obesità
Osteoporosi
Gravidanza
Allattamento
Malattie granulomatoze (tubercolosi)
Alcuni linfomi

bre-aprile) o durante tutto l'anno se durante l'estate non viene garantita una produzione cutanea sufficiente di vitamina D. Anche queste linee guida consigliano nei bambini obesi la profilassi a dosi maggiori (1.200-2.000 UI/die) (Płudowski 2013). Infine, secondo le linee guida di Australia e Nuova Zelanda, la profilassi con vitamina D nei soggetti di età 1-18 anni è consigliata solo in presenza di fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 3) alla dose di 400 UI/die o mediante la somministrazione in dose unica di 150.000 UI all'inizio dell'autunno (Paxton 2013). Riassumendo, le raccomandazioni delle diverse Società Scientifiche sono piuttosto eterogenee in quanto alcune suggeriscono la profilassi con vitamina D in tutti i soggetti, altre sono concordi nel limitare la profilassi solo in presenza di

fattori di rischio di deficit di vitamina D. In particolare, il periodo invernale viene generalmente considerato a rischio per cui diverse Società consigliano la profilassi (a dosi giornaliere o a dosi intermittenti) in caso di scarsa esposizione al sole durante l'estate precedente.

Effetto delle stagioni sullo stato vitaminico D in Italia

Un effetto significativo delle stagioni sui livelli circolanti di 25(OH)D è stato dimostrato anche da alcuni studi condotti in Italia (Marrone 2011, Vierucci 2013, Franchi 2014, Stagi 2014, Vierucci 2014) (vedi capitolo "Prevalenza di ipovitaminosi D in Italia in età pediatrica"). La sintesi cutanea di vitamina D3 avviene durante tutti i mesi dell'anno solo a latitudini comprese tra l'equatore e circa 37°N e

Tabella 3. Indicazioni per la profilassi con vitamina D tra 1-18 anni di vita secondo diverse Società Internazionali.

Società - Paese	Raccomandazioni
AAP (Wagner 2008, American Academy of Pediatrics 2012, Golden 2014)	Wagner 2008: - Gli adolescenti che non assumono 400 UI/die di vitamina D attraverso latte o altri alimenti fortificati dovrebbero ricevere profilassi con 400 UI/die. - I bambini con rischio aumentato di deficit di vitamina D (malassorbimento, in terapia con farmaci anticomiziali) possono continuare a presentare deficit di vitamina D nonostante un apporto di 400 UI/die, per cui possono necessitare di una supplementazione a dosi maggiori per garantire uno stato vitaminico D normale. Nel 2012 l'AAP ha approvato gli apporti giornalieri di vitamina D raccomandati dall'IOM. Golden 2014: Anche se l'RDA per i bambini sopra l'anno di vita e per gli adolescenti è 600 UI/die, i soggetti obesi, in terapia con farmaci anticomiziali, corticosteroidi, antifungini o farmaci antiretrovirali possono richiedere 2-4 volte le dosi di vitamina D raccomandate per raggiungere livelli di 25(OH)D sovrapponibili a quelli di soggetti senza tali condizioni. Comunque, ad oggi non sono ancora disponibili raccomandazioni definitive per questi bambini.
Endocrine Society (Holick 2011)	Gli apporti giornalieri raccomandanti di vitamina D in bambini ed adolescenti con fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 2) sono 600-1.000 UI/die. I soggetti obesi, in terapia con farmaci anticomiziali, corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo e farmaci antiretrovirali dovrebbero ricevere come minimo 2-3 volte i fabbisogni giornalieri di vitamina D per la loro età.
ESPGHAN (Braegger 2013)	- I bambini e gli adolescenti sani dovrebbero essere incoraggiati a perseguire uno stile di vita salutare associato ad un normale BMI e ad una dieta comprendente alimenti contenenti vitamina D (ad esempio pesce, uova, latticini) e a praticare adeguatamente attività all'aperto con relativa esposizione solare. - Nei bambini a rischio di deficit di vitamina D, la supplementazione orale deve essere considerata al di là del primo anno di vita. I soggetti a rischio di deficit di vitamina D comprendono bambini ed adolescenti con pelle scura che risiedono nei paesi più a nord, i bambini e gli adolescenti che non sono adeguatamente esposti alla luce solare (eccessivo uso di filtri solari con alto fattore di protezione solare, che trascorrono al chiuso la maggior parte della giornata, che indossano indumenti che coprono la maggior parte della cute, che risiedono alle latitudini più a nord durante l'inverno), i bambini obesi. - UL: 2.000 UI/die tra 1-10 anni, 4.000 UI/die tra 11-17 anni.
Society for Adolescent Health and Medicine (2013)	Si raccomanda una supplementazione di 600 UI/die (400-800 UI/die in base alle preparazioni disponibili sul mercato) negli adolescenti sani, e una supplementazione con minimo 1.000 UI/die negli adolescenti a rischio di deficit o insufficienza di vitamina D, in aggiunta agli apporti di vitamina D attraverso la dieta o l'esposizione alla luce solare. Soggetti a rischio: elevata pigmentazione cutanea, uso frequente di filtri solari, motivi culturali associati a copertura del corpo, obesità, diete specifiche (vegana, macrobiotica), malattie croniche gastrointestinali con malassorbimento (MIC, celiachia, fibrosi cistica), amenorrea, gravidanza, allattamento, immobilizzazione (paralisi cerebrale, malattie neuromuscolari), post-chirurgia bariatrica, insufficienza renale cronica, insufficienza epatica cronica, uso di farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D (anticomiziali, corticosteroidi, antiretrovirali), fratture ricorrenti o condizioni associate a ridotta densità minerale ossea
Dipartimento della salute del Regno Unito (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213703/dh_132508.pdf)	Tutti i bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni dovrebbero ricevere la supplementazione con vitamina D (mediante preparati in gocce) per assicurare un apporto di 280-340 UI/die. Non necessitano della profilassi i bambini che assumono almeno 500 ml/die di latte formulato arricchito con vitamina D.
Società Francese di Pediatria (Vidailhet 2012)	In soggetti senza fattori di rischio di deficit di vitamina D si raccomanda: - nei bambini 18 mesi-5 anni: 2 somministrazioni da 80.000 UI o 100.000 UI in inverno (novembre e febbraio) - negli adolescenti*: 2 somministrazioni da 80.000 UI o 100.000 UI in inverno (novembre e febbraio) oppure un'unica somministrazione da 200.000 UI. In soggetti con fattori di rischio di deficit di vitamina D può essere necessario continuare la supplementazione con vitamina D durante tutto l'anno nei bambini da 1-5 anni, da 5-10 anni e negli adolescenti. In alcune condizioni patologiche la dose può essere aumentata. Fattori di rischio: pigmentazione cutanea elevata, assenza di esposizione solare in estate, condizioni dermatologiche che proibiscono l'esposizione alla luce solare, indossare indumenti che coprono la cute in estate, malassorbimento, colestasi, insufficienza renale, sindrome nefrosica, farmaci (rifampicina, anticomiziali come fenobarbital e fenitoina), obesità, dieta vegana. *Uno studio recente raccomanda di estendere le raccomandazioni valide per gli adolescenti anche ai bambini di età compresa tra 6-10 anni (Mallet 2014).
Società Spagnola di Pediatria (Martínez Suárez 2012)	La Società Spagnola di Pediatria raccomanda gli stessi apporti giornalieri (EAR, RDA, UL) dell'IOM.
Europa Centrale (Płudowski 2013)	- La supplementazione con 600-1.000 UI/die (in base al peso corporeo) di vitamina D è raccomandata tra settembre ed aprile. - La supplementazione con 600-1.000 UI/die (in base al peso corporeo) di vitamina D è raccomandata durante tutto l'anno se una produzione cutanea sufficiente di vitamina D non viene garantita durante l'estate. - In bambini ed adolescenti obesi (indice di massa corporea > 90° percentile per età e sesso) si raccomanda la supplementazione con 1.200-2.000 UI/die (in base alla gravità dell'obesità) di vitamina D tra settembre e aprile. - In bambini ed adolescenti obesi (indice di massa corporea > 90° percentile per età e sesso) si raccomanda la supplementazione con 1.200-2.000 UI/die (in base alla gravità dell'obesità) di vitamina D durante tutto l'anno se una produzione cutanea sufficiente di vitamina D non viene garantita durante l'estate. - UL: 2.000 UI/die tra 1-10 anni, 4.000 UI/die tra 11-18 anni.
Australia e Nuova Zelanda (Paxton 2013)	Nei soggetti 1-18 anni con fattori di rischio di deficit di vitamina D si consiglia la somministrazione di 400UI/die o di 150.000 UI all'inizio dell'autunno. Fattori di rischio: scarsa esposizione alla luce solare (stile di vita, ospedalizzazione per malattie croniche, disabilità, indossare indumenti coprenti per motivi religiosi o culturali, residenti alle latitudini più a sud), elevata pigmentazione cutanea (fototipi V e VI), patologie o farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D [obesità, insufficienza epatica, insufficienza renale, rifampicina, farmaci anticomiziali, malassorbimento (malattia celiaca, fibrosi cistica, MIC)].

37°S (Holick 2004). L'Italia si estende tra i 35°29'24" e i 47°05'31" di latitudine Nord, per cui su buona parte della penisola l'esposizione alla luce solare non consente la sintesi di vitamina D durante tutto l'anno. Ad esempio è stato dimostrato in vitro che alla latitudine di Pisa (43°N) la sintesi cutanea di vitamina D non avviene da novembre a febbraio, pertanto in autunno inoltrato e nei mesi invernali il bambino, anche se esposto al sole, non è in grado di produrre vitamina D (Saggese 1992). Due studi hanno confermato che i bambini e gli adolescenti residenti nell'area pisana valutati in estate o autunno presentavano livelli circolanti di 25(OH)D significativamente superiori rispetto ai soggetti valutati in inverno o primavera. I livelli di 25(OH)D dipendevano, inoltre, dall'esposizione solare durante l'estate precedente la valutazione (Vierucci 2013, Vierucci 2014). In particolare, gli adolescenti valutati nel periodo inverno-primaverile presentavano un rischio aumentato di ipovitaminosi D [25(OH)D < 30 ng/ml] superiore di 5,6 volte rispetto ai soggetti valutati in estate-autunno (Vierucci 2014). Infine, durante i mesi inverno-primaverili si assisteva ad un significativo aumento della prevalenza di iperparatiroidismo secondario rispetto ai mesi estivo-autunnali (Vierucci 2013, Vierucci 2014). L'iperparatiroidismo secondario può interferire negativamente con i processi di acquisizione della massa ossea, con possibile alterazione del picco di massa ossea (Cranney 2007).

Studi di supplementazione

Diversi studi hanno valutato l'efficacia della profilassi con vitamina D [tramite valutazione dei livelli di 25(OH)D pre- e post-supplementazione] in bambini e adolescenti sani (senza patologie di base) (tabella 4). Il confronto di questi studi è complesso poiché molte sono le variabili

da considerare come ad esempio la numerosità del campione arruolato, l'età, il sesso, l'etnia e la latitudine di residenza dei partecipanti. Inoltre, differenti sono pure la posologia e gli schemi di somministrazione della profilassi con vitamina D adottati nei vari studi.

Alcuni autori hanno valutato l'efficacia della profilassi con dosi giornaliere di vitamina D (dosi comprese tra 100 e 4.000 UI/die) per una durata massima di 12 mesi. Per quanto riguarda gli studi italiani, Cosenza et al. hanno arruolato 20 tra bambini ed adolescenti (range 8,5-16,6 anni) randomizzati in due gruppi, uno supplementato con 400 UI/die di vitamina D3 per 4 mesi e fornito di consigli per aumentare l'apporto di vitamina D con la dieta (consumare ad esempio salmone, sardine o olio di fegato di merluzzo) vs un gruppo di controllo al quale venivano fornite esclusivamente le indicazioni dietetiche. I livelli di 25(OH)D aumentavano significativamente solo nel gruppo sottoposto a profilassi (da 26 a 33,8 ng/ml), confermando l'apporto trascurabile di vitamina D con la dieta (Cosenza 2013). Stagi et al. hanno arruolato 378 soggetti (3,1-18,9 anni) con deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] suddivisi in due gruppi (un gruppo sottoposto a profilassi con 400 UI/die di vitamina D3 per 12 mesi ed un gruppo di controllo al quale si consigliava di modificare lo stile di vita promuovendo l'esposizione alla luce solare e una dieta ricca di alimenti contenenti vitamina D). Al termine del follow-up i livelli di 25(OH)D aumentavano significativamente in entrambi i gruppi, pur rimanendo nel range dell'insufficienza di vitamina D. Comunque, i livelli di 25(OH)D aumentavano maggiormente nel gruppo che aveva ricevuto la profilassi (25,0 vs 21,3 ng/ml) (Stagi 2014).

Altri studi condotti a livello internazionale evidenziano come la supple-

mentazione con 400 UI/die di vitamina D possa non essere sufficiente a modificare o normalizzare i livelli circolanti di 25(OH)D, in particolare nei soggetti con livelli basali ridotti di 25(OH)D. Lewis et al. hanno arruolato 323 bambini (9-13 anni) suddivisi in 5 gruppi (400, 1.000, 2.000, 4.000 UI/die di vitamina D3 o placebo per 12 settimane). La somministrazione di 400 UI/die non modificava significativamente i livelli di 25(OH)D rispetto al placebo nei soggetti bianchi (Lewis 2013). In un altro studio la supplementazione con 400 o 800 UI/die di vitamina D3 per 12 mesi non era sufficiente a normalizzare i livelli di 25(OH)D in un gruppo di ragazze danesi di origine Pakistana (10,1-14,7 anni) con deficit grave di vitamina D (livelli medi basali di 25(OH)D < 10 ng/ml) (Andersen 2008). Parimenti, la profilassi con 200 o 400 UI/die di vitamina D3 per 12 mesi in 221 ragazze danesi (11-12 anni) incrementava i livelli di 25(OH)D rispetto al placebo, pur rimanendo nel range dell'insufficienza di vitamina D (Molgaard 2010). Risultati simili emergevano anche da uno studio condotto su 228 ragazze finlandesi (11-12 anni) (Viljakainen 2006). In un gruppo di adolescenti di colore americani (14-18 anni) con livelli basali di 25(OH)D nel range del deficit di vitamina D, la supplementazione con 2.000 UI/die di vitamina D3 per 12 settimane portava i livelli di 25(OH)D nel range della sufficienza, a differenza della supplementazione con 400 UI/die (Dong 2010). Tra gli studi che hanno valutato l'efficacia della somministrazione di 1.000 UI/die di vitamina D, alcuni hanno evidenziato al termine del follow-up livelli circolanti di 25(OH)D > 30 ng/ml (Abrams 2013, Lewis 2013, Putman 2013).

Gli studi che hanno utilizzato schemi di profilassi con vitamina D a dosi intermittenti sono piuttosto eterogenei (tabella 4). Alcuni schemi si sono

Tabella 4. Studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sui livelli di 25(OH)D in bambini ed adolescenti.

Studio	n	Paese	Età	Vit. D	Gruppi	Modalità di supplementazione	Durata supplementazione	25(OH)D basale, ng/ml (media ± DS)	25(OH)D follow-up, ng/ml (media ± DS)	Effetti collaterali ^{^^}
Somministrazione giornaliera										
Abrams 2013	64	USA	4,0-8,9 anni	D3	• 1.000 UI/die • placebo	Soluzione orale	8 settimane	27,7 ± 7,4 27,6 ± 7,3	36,0 ± 10,3 29,9 ± 12,4	No
Andersen 2008	26	Danimarca	10,1-14,7 anni (F Pakistane)	D3	• 400 UI/die • 800 UI/die • placebo	Compresse	12 mesi	6,8 (4,8-8,4) [^] 3,5 (2,1-6,8) [^] 2,9 (2,1-9,4) [^]	18,8 (11,5-24,6) [^] 11,7 (11,4-25,6) [^] 2,3 (2,0-6,4) [^]	No
Castaneda 2012	36	USA	12-18 anni	D3	• 2.000 UI/die	Capsule	12 settimane	Non obesi 28,9 ± 8,2 Obesi 25,2 ± 4,9	Incremento di 9,8 ± 7,1 Incremento di 5,8 ± 6,4	No
Cosenza 2013	20	Italia	8,5-16,6 anni	D3	• 400 UI/die** • controlli (non supplm.)**	Sciroppo	4 mesi	~ 26 (mediana) ~ 23 (mediana)	33,8 (2,5) ^{oo} 24,5 (5,2) ^{oo}	No
Dong 2010	49	USA	14-18 anni (di colore)	D3	• 400 UI/die • 2.000 UI/die	Compresse	16 settimane	13,6 ± 4,2 13,2 ± 3,5	23,9 ± 7,3 34,3 ± 12,0	No
Hettiarachchi 2010	60	Sri Lanka	3-5 anni	*	• 100 UI/die + 450 mg/die calcio • controlli (non supplm.)	Cereali fortificati	9 mesi	28,8 ± 12,9 41,4 ± 10,6	38,5 ± 11,0 38,5 ± 14,8	No
Hower 2013	92	Germania	2-6 anni	*	• 400 UI/die • controlli (non supplm.)	Latte fortificato	9 mesi	21,5 (10,1-43,0) ^o 18,4 (11,0-44,9) ^o	24,8 (7,0-48,2) ^o (4 mesi) 27,6 (18,8-40,5) ^o (9 mesi) 13,6 (7,0-36,8) ^o (4 mesi) 27,4 (17,8-38,7) ^o (9 mesi)	No
Lewis 2013	323	USA	9-13 anni	D3	• 400 UI/die • 1.000 UI/die • 2.000 UI/die • 4.000 UI/die • placebo	Compresse	12 settimane	28,6 ± 7,8 28,4 ± 7,9 26,3 ± 2,9 28,0 ± 7,0 28,6 ± 7,4	Incremento di 2,5 ± 1,0\$ Incremento di 8,1 ± 1,0\$ Incremento di 15,0 ± 1,1\$ Incremento di 30,4 ± 1,2\$ Decremento di 4,0 ± 1,1\$	Ipercalciuria Ipercalcemia Ipervitaminosi (> 80 ng/ml)
Molgaard 2010	221	Danimarca	11-12 anni (F)	D3	• 200 UI/die • 400 UI/die • placebo	Compresse	12 mesi	16,8 ± 7,0 17,8 ± 6,6 17,4 ± 6,8	21,2 ± 6,5 23,2 ± 5,7 15,9 ± 7,1	No
Park 2010	11	USA	12-14 anni (F)	*	• 1.000 UI/die	Capsule	4 settimane	18,7 ± 1,6	24,0 ± 1,3	No
Putman 2013	56	USA	11-19 anni	D3	• 200 UI/die • 1.000 UI/die	Capsule	11 settimane	28,1 ± 6,2 29,0 ± 7,3	28,9 ± 7,0 30,1 ± 6,6	No
Rajaakumar 2005	42	USA	6-10 anni (di colore)	*	• 400 UI/die	Compresse	1 mese	24,0 ± 10,5	27,5 ± 7,5	No
Rajaakumar 2015	157	USA	8-14 anni	D3	• 1.000 UI/die • placebo	Compresse	6 mesi	19,8 ± 7,9 18,8 ± 6,9	26,7 ± 7,6 22,4 ± 7,3	No
Shanely 2014	33	USA	16,2 ± 0,19 anni (M)	D2	• 600 UI/die • placebo	Capsule	6 settimane	~ 24 ~ 26	~ 27 ~ 24	No
Stagi 2014	378	Italia	3,1-18,9 anni	D3	• 400 UI/die • controlli (non supplm.)***	Gocce	12 mesi	12,4 ± 4,6 12,6 ± 4,7	25,0 ± 6,8 21,3 ± 7,3	No
Viljakainen 2006	228	Finlandia	11-12 anni (F)	D3	• 200 UI/die • 400 UI/die • placebo	Compresse	12 mesi	18,5 ± 7,0 18,7 ± 6,5 19,1 ± 7,3	Incremento di 2,2 ± 6,1 Incremento di 4,8 ± 5,4 Decremento di 2,0 ± 4,8	No
Altri schemi di supplementazione										
Al-Shaar 2014	336	Libano	10-17 anni	D3	• 1.400 UI/sett. (M) • 14.000 UI/sett. (M) • placebo (M) • 1.400 UI/sett. (F) • 14.000 UI/sett. (F) • placebo (F)	Gocce	12 mesi	16,5 ± 7,2 (M) 16,3 ± 7,1 (M) 16,5 ± 5,9 (M) 13,9 ± 9,3 (F) 14,1 ± 6,7 (F) 14,2 ± 7,5 (F)	18,6 ± 6,6 (M) 36,3 ± 22,3 (M) 17,4 ± 6,5 (M) 17,1 ± 6,2 (F) 37,9 ± 31,2 (F) 15,7 ± 8,4 (F)	Ipervitaminosi (> 100 ng/ml)
Carnes 2012	22	Tasmania	15-17 anni	D3	• 150.000 UI ogni 6 mesi • 300.000 UI ogni 6 mesi • placebo	Compresse	12 mesi	15,8 ± 3,9 15,1 ± 15,2 17,4 ± 2,4	16,4 (no DS) 25,2 (no DS) 14,3 (no DS)	No
Ekbote 2011	60	India	2-4 anni	D3	• 30.000 UI/mese + 405 mg calcio (5/7 giorni) • 30.000 UI/mese + 156 mg calcio (5/7 giorni)	Alimenti fortificati (laddoos)	12 mesi	10,0 ± 10,8 7,6 ± 10,8	25,7 ± 9,6 23,2 ± 4,8	No

segue »

« continua

Studio	n	Paese	Età	Vit. D	Gruppi	Modalità di supplementazione	Durata supplementazione	25(OH)D basale, ng/ml (media ± DS)	25(OH)D follow-up, ng/ml (media ± DS)	Effetti collaterali ^{^^}
Altri schemi di supplementazione										
El-Hajj Fuleihan 2006	179	Libano	10-17 anni (F)	D3	• 1.400 UI/sett. • 14.000 UI/sett. • placebo	Gocce	12 mesi	14 ± 9 14 ± 8 14 ± 7	17 ± 6 38 ± 31 16 ± 8	Ipervitaminosi (> 100 ng/ml)
Garg 2013	482	India	10-15 anni	D3	• 60.000 UI/sett. • 60.000 UI/sett. • 60.000 UI/sett.	Granuli	4 settimane 6 settimane 8 settimane	8,7 ± 4,5 7,0 ± 3,0 13,0 ± 5,7	49,8 ± 14,5 47,7 ± 11,1 58,2 ± 14,3	No
Ghazi 2010	210	Iran	14-20 anni	D3	• 50.000 UI/2 mesi • 50.000 UI/mese • placebo	*	5 mesi	11,3 ± 5,8 12,8 ± 8,8 11,6 ± 7,2	18,3 ± 9,6 24,0 ± 11,0 11,6 ± 7,0	No
Gordon 2008	40	USA	7,6-22,9 mesi	D2, D3	• 2.000 UI/die D2 • 50.000 UI/sett. D2 • 2.000 UI/die D3	Soluzione orale	6 settimane	15,7° (mediana) 13,8° (mediana) 13,7° (mediana)	43,9° (mediana) 44,0° (mediana) 41,2° (mediana)	Ipercalcemia Ipervitaminosi (> 100 ng/ml)
Goswami 2012	173	India	21,7 ± 4,4 anni (F)	D3	• 60.000 UI/sett. x 8 sett. poi 60.000 UI/2 sett. per 4 mesi • Vit. D (come prima) + 1 grammo/die calcio • 1.000 mg/die calcio • placebo	Bustine	6 mesi	9,5 ± 3,5 9,2 ± 3,4 9,9 ± 3,3 8,6 ± 3,3	27,0 ± 9,5 29,9 ± 8,3 8,1 ± 2,9 7,7 ± 3,6	Ipercalciuria Ipercalcemia
Hirschler 2013	90	Argentina	10,2 ± 2,1 anni (indiani Koya)	D3	• 5.000 UI/sett. • controlli (non suppl.)	*	8 settimane	13,4 ± 4,1 13,2 ± 3,8	17,5 ± 3,3 12,9 ± 3,1	No
Hirschler 2014	96	Argentina	8,8 ± 1,8 anni (indiani Koya)	*	• 50.000 UI/mese • 100.000 UI/mese	*	2 mesi	14,6 ± 4,1 14,7 ± 5,2	25,3 ± 4,8 32,1 ± 8,3	No
Khadilkar 2010	50	India	14-15 anni (F)	D2	• 300.000 UI/3 mesi + 250 mg/die calcio • placebo + 250 mg/die calcio	Compresse	12 mesi	9,8 (5,1-13,3)^ 8,3 (5,1-12,2)^	30,1 (25,7-34,2)^ 11,2 (6,7-13,6)^	No
Kuchay 2015	113	India	9-12 anni	D3	• 60.000 UI/mese	Polvere nel latte	12 mesi	12,0 ± 5,3	32,6 ± 7,0	No
Marwaha 2010	290	India	6-17 anni (F)	D3	• 60.000 UI/2 mesi • 60.000 UI/mese	Granuli	12 mesi	12,5 ± 0,7§ 13,2 ± 0,5§	21,2 ± 1,2§ 23,7 ± 1,1§	No
Soliman 2010	40	Qatar	età media ~ 14 anni	D3	• 10.000 UI/Kg (max 600.000 UI)	Fiala i.m.	1 somministrazione	9,3 ± 4,6	27,7 ± 9,2 (3 mesi)	No
Tau 2007	18	Argentina	1,2-14,6 anni	D2	• 100.000 UI (fine autunno e dopo 3 mesi)	*	2 somministrazioni	29,3 ± 5,9	35,3 ± 4,4 (1 mese) 22,4 ± 4,6 (6 mesi)	No
Ward 2010	73	Regno Unito	12-14 anni (F)	D2	• 150.000 UI/3 mesi • placebo	Compresse	12 mesi	7,2 ± 3,2 7,2 ± 3,0	22,4 ± 3,6 6,3 ± 2,6	No

F: femmine; M: maschi.

* non specificato, ° mediana (range), § media ± ES, ∞ mediana (IQR), ^ mediana (25°-75° percentile)

** indicazioni dietetiche mirate a promuovere il consumo di alimenti contenenti vitamina D

*** modificazione dello stile di vita (esposizione solare, uso di filtri solari, consumare alimenti contenenti vitamina D)

^^ Descrizione dettagliata degli effetti collaterali:

- **El-Hajj Fuleihan 2006:** dopo 12 mesi 3 ragazze supplementate con 14.000 UI/settimana presentavano livelli di 25(OH)D > 100 ng/ml (103, 161, 195 ng/ml). Riportati 2 casi di ipercalcemia a 12 mesi nel gruppo che riceveva placebo (10,8 e 11,1 mg/dl).
- **Al-Shaar 2014** (le ragazze del presente studio fanno parte della casistica dello studio precedente): dopo 12 mesi 3 ragazze supplementate con 14.000 UI/settimana presentavano livelli di 25(OH)D > 100 ng/ml (102, 161, 195 ng/ml). Nessun caso di ipercalcemia. Calciuria non valutata.
- **Gordon 2008:** dopo 6 settimane 3 soggetti presentavano livelli di 25(OH)D > 100 ng/ml (2 supplementati con 50.000 UI/settimana di vitamina D2, 1 supplementato con 2.000 UI/die di vitamina D3). Riportati casi di ipercalcemia lieve asintomatica (numero non precisato) sia pre che post supplementazione.
- **Goswami 2012:** dopo 6 mesi meno del 10% dei soggetti presentava ipercalciuria (senza differenza tra i gruppi) e l'8,7% dei pazienti (n=15) presentava ipercalcemia (senza differenza tra i gruppi). Solo 2 soggetti presentavano livelli di calcio > 11,0 mg/dl (entrambi 11,1 mg/dl).
- **Lewis 2013:** dopo 12 settimane 3 bambini presentavano ipercalciuria e 3 ipercalcemia (nessuno di questi era supplementato con 4.000 UI/die). Sette bambini (il 10% di quelli che ricevevano 4.000 UI/die) presentava livelli di 25(OH)D > 80 ng/ml.

dimostrati efficaci nell'assicurare livelli di 25(OH)D > 30 ng/ml utilizzando dosi relativamente alte come ad esempio 14.000 UI/settimana per 12 mesi (Al-Shaar 2014, El-Hajj Fuleihan 2006), 60.000 UI/settimana per 4 settimane (Garg 2013), 50.000 UI/settimana per 6 settimane (Gordon 2008), 300.000 UI ogni 3 mesi per 12 mesi (Khadilkar 2010). Un recente studio condotto in India ha valutato l'efficacia e la sicurezza della supplementazione mensile di 60.000 UI di vitamina D per un anno in un gruppo di bambini (9-12 anni) con ipovitaminosi D [25(OH)D < 30 ng/ml]. Al termine della supplementazione i livelli medi di 25(OH)D erano nel range della sufficienza di vitamina D (32,6 ng/ml vs 12,0 all'ingresso) e la percentuale di soggetti con deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] si era significativamente ridotta (2,6% vs 92,2% all'ingresso). Durante lo studio non sono stati riportati casi di ipercalcemia o di ipervitaminosi D [livello massimo riscontrato di 25(OH)D pari a 51,6 ng/ml] (Kuchay 2015). In Italia non sono stati condotti studi che hanno valutato l'efficacia della profilassi con vitamina D a dosi intermittenti.

Per quanto riguarda le forme di vitamina D, uno studio ha confrontato l'efficacia della somministrazione di vitamina D2 e vitamina D3. Gordon et al. hanno suddiviso 40 bambini (età 7,6-22,9 mesi) con deficit di vitamina D in tre gruppi (2.000 UI/die di vitamina D2, 2.000 UI/die di vitamina D3, 50.000 UI/settimana di vitamina D2). Al follow-up a 6 settimane, i livelli di 25(OH)D erano sovrapponibili nei tre gruppi, nel range della sufficienza di vitamina D (Gordon 2008). Nella maggior parte degli studi effettuati la vitamina D veniva somministrata mediante preparati farmaceutici come soluzioni orali, compresse, capsule, etc. (tabella 4). Alcuni studi condotti nei bambini più piccoli

hanno comunque valutato l'efficacia della supplementazione attraverso la somministrazione di alimenti fortificati con vitamina D come latte o cereali, con risultati incoraggianti (Ekbote 2011, Hettiriarachchi 2010, Hower 2013).

Un numero limitato di studi ha riportato la comparsa di lievi effetti collaterali, per lo più casi di ipervitaminosi D [livelli di 25(OH)D superiori a 80-100 ng/ml a seconda degli studi esaminati] non associati a complicazioni o sintomatologia di rilievo. A fronte di sporadici casi di ipercalcemia o ipercalcemia lievi, non sono stati descritti casi di nefrocalcinosi (tabella 4).

Raccomandazioni

In base alla letteratura presa in considerazione, si raccomanda di sottoporre a profilassi con vitamina D i soggetti tra 1 e 18 anni che presentano fattori per rischio di deficit di vitamina D (tabella 5). A tale proposito si raccomanda inoltre di valutare lo stile di vita di bambini ed adolescenti per correggere eventuali fattori modificabili di rischio di deficit di vitamina D, in particolare una scarsa esposizione alla luce solare. Si ricorda che la dieta rappresenta una fonte trascurabile di vitamina D.

Nei soggetti a rischio di deficit, la profilassi con vitamina D può essere effettuata mediante la somministrazione giornaliera di 600-1.000 UI/die. E' possibile comunque prendere in considerazione, soprattutto nei casi di scarsa compliance, la profilassi effettuata mediante somministrazione intermittente (dosi settimanali o mensili per una dose cumulativa mensile di 18.000-30.000 UI di vitamina D) a partire dal 5°-6° anno di vita ed in particolare durante l'adolescenza.

Per quanto riguarda la durata della profilassi, in caso di scarsa esposizione solare durante l'estate la vitamina D dovrebbe essere somministrata nel periodo di tempo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). In caso di fattori di rischio permanenti di deficit di vitamina D, come ad esempio specifiche condizioni patologiche (tabella 5), la profilassi dovrebbe essere somministrata durante tutto l'anno.

Per quanto riguarda l'obesità (vedi capitolo "Obesità e sindrome metabolica"), nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo compreso

Tabella 5. Condizioni a rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro tra 1 e 18 anni di vita.

Soggetti di etnia non caucasica con elevata pigmentazione cutanea
Ridotta esposizione solare o uso costante di filtri solari
Regimi dietetici inadeguati (ad esempio dieta vegana)
Insufficienza epatica cronica
Insufficienza renale cronica
Obesità
Malassorbimenti (ad esempio fibrosi cistica, MICI, celiachia alla diagnosi, etc.)
Malattie granulomatoze (ad esempio tubercolosi)
Terapie croniche: antiepilettici (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, antimicotici per via sistemica (ketoconazolo)
Fratture ricorrenti o condizioni associate a ridotta densità minerale ossea
Immobilizzazione (paralisi cerebrale, malattie neuromuscolari)

tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). Nel soggetto obeso, infatti, per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di vitamina D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati per l'età (Holick 2011). Nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate si consiglia la profilassi con vitamina D durante tutto l'anno. Nei soggetti obesi si ribadisce inoltre l'importanza di promuovere l'esposizione alla luce

solare e l'attività fisica all'aria aperta durante il periodo estivo.

I soggetti in terapia con farmaci anticonvulsivi (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo e farmaci antiretrovirali dovrebbero ricevere almeno 2-3 volte i fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati per l'età, come da raccomandazioni dell'Endocrine Society (Holick 2011). Per quanto riguarda le forme di vitamina D da utilizzare per la profilassi, nonostante i pochi dati disponibili,

l'efficacia della profilassi con vitamina D2 sembra sovrapponibile a quella con vitamina D3.

Il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D non è consigliato prima di iniziare o durante la profilassi con vitamina D. Si consiglia la valutazione dei livelli di 25(OH)D (basale ed annualmente) nei soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi continuativa (tabella 5).

Bibliografia

- Abrams SA, Hawthorne KM, Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(1): 217-23.
- Aguiar Castaneda R, Nader N, Weaver A, et al. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012; 78(4): 226-31.
- Al-Shaar L, Mneimneh R, Nabulsi, et al. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2014; 29(4): 944-51.
- American Academy of Pediatrics. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Pediatrics* 2012; 130: e1424.
- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr* 2008; 100(1): 197-207.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6): 692-701.
- Carnes J, Quinn S, Nelson M, et al. Intermittent high-dose vitamin D corrects vitamin D deficiency in adolescents: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(4): 530-2.
- Cosenza L, Pezzella V, Nocerino R, et al. Calcium and vitamin D intakes in children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2013; 13: 86.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 158:1-235.
- Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4584-91.
- Ekbote VH, Khadilkar AV, Chiplonkar SA, et al. A pilot randomized controlled trial of oral calcium and vitamin D supplementation using fortified laddoos in underprivileged Indian toddlers. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(4): 440-6.
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 405-12.
- Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. 25-hydroxyvitamin D serum level in children of different ethnicity living in Italy. *Eur J Pediatr* 2015; 174(6): 749-57.
- Garg MK, Marwaha RK, Khadgawat R, et al. Efficacy of vitamin D loading doses on serum 25-hydroxy vitamin D levels in school going adolescents: an open label non-randomized prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(5-6): 515-23.
- Ghazi AA, Hosseini F, Ardakani E, et al. Effects of different doses of oral cholecalciferol on serum 25(OH)D, PTH, calcium and bone markers during fall and winter in schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(12): 1415-22.
- Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-43.
- Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2716-21.
- Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, et al. Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4709-16.
- Hettiarachchi M, Lekamwasam S, Liyanage C. Long-term cereal-based nutritional supplementation improved the total spine bone mineral density amongst Sri Lankan preschool children: a randomized controlled study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(6): 555-63.
- Hirschler V, Maccallini G, Sanchez MS, et al. Improvement in high-density lipoprotein cholesterol levels in Argentine Indian school children after vitamin D supplementation. *Horm Res Paediatr* 2013; 80(5): 335-42.
- Hirschler V, Maccallini G, Tamborenea MI, et al. Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous Argentine school children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2014; 12(1): 42-9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678S-88S.
- Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL, et al. Vitamin D fortification of growing up milk prevents decrease of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations during winter: a clinical intervention study in Germany. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1597-605.
- IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press 2011.
- Khadilkar AV, Sayyad MG, Sanwalka NJ, et al. Vitamin D supplementation and bone mass accrual in underprivileged adolescent Indian girls. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19(4): 465-72.
- Kuchay MS, Javalikar GS, Mithal A, et al. Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015 [Epub ahead of print].
- Lewis RD, Laing EM, Hill Gallant KM, et al. A randomized trial of vitamin D₃ supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and

- calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4816-25.
- Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, et al. Vitamin D status in 6- to 10-year-old children: a French multicenter study in 326 children. *Arch Pediatr* 2014; 21(10): 1106-14.
 - Marrone G, Rosso I, Moretti R, et al. Is vitamin D status known among children living in Northern Italy? *Eur J Nutr* 2011; 51(2): 143-9.
 - Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77(1): 57.e1-8.
 - Marwaha RK, Tandon N, Agarwal N, et al. Impact of two regimens of vitamin D supplementation on calcium - vitamin D - PTH axis of schoolgirls of Delhi. *Indian Pediatr* 2010; 47(9): 761-9.
 - Mølgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, et al. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone* 2010; 46(2): 432-9.
 - Park CY, Hill KM, Elble AE, et al. Daily supplementation with 25 µg cholecalciferol does not increase calcium absorption or skeletal retention in adolescent girls with low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Nutr* 2010; 140(12): 2139-44.
 - Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013; 198(3): 142-3.
 - Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Po*. 2013; 64(4): 319-27.
 - Putman MS, Pitts SA, Milliren CE, et al. A randomized clinical trial of vitamin D supplementation in healthy adolescents. *J Adolesc Health* 2013; 52(5): 592-8.
 - Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, et al. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44(8): 683-92.
 - Rajakumar K, Moore CG, Yabes J, et al. Effect of vitamin D3 supplementation in black and in white children: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; jc20151643.
 - Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S et al. Effetto delle stagioni sulla sintesi della vitamina D3 a 43° latitudine nord. *Riv Ital Pediatr* 1992; 18: 30-6.
 - Shanely RA, Nieman DC, Knab AM, et al. Influence of vitamin D mushroom powder supplementation on exercise-induced muscle damage in vitamin D insufficient high school athletes. *J Sports Sci* 2014; 32(7): 670-9.
 - Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012. XXXV Congresso Nazionale SINU. Bologna, 22-23 ottobre 2012.
 - Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 2013; 52(6): 801-3.
 - Soliman AT, Adel A, Wagdy M, et al. Manifestations of severe vitamin D deficiency in adolescents: effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *J Trop Pediatr* 2011; 57(4): 303-6.
 - Stagi S, Pelosi P, Strano M, 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;2014: 583039.
 - Tau C, Ciriani V, Scaiola E, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 651-4.
 - Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012; 19(3): 316-28.
 - Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 54.
 - Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1607-17.
 - Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen M, et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res* 2006; 21(6): 836-44.
 - Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1142-52.
 - Ward KA, Das G, Roberts SA, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(10): 4643-51.

AZIONI SCHELETRICHE DELLA VITAMINA D**IL RACHITISMO CARENZIALE****Abbreviazioni**

- ALP: fosfatasi alcalina
- LWPES: *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*

Introduzione

Il rachitismo è una patologia caratterizzata da una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo neoformato e da ridotta o assente calcificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento, con successiva deformazione. Il rachitismo è una patologia tipica dell'età evolutiva in quanto si presenta prima della saldatura delle epifisi delle ossa lunghe e colpisce soprattutto le ossa in più rapido accrescimento come il cranio, le coste, il polso, le ginocchia e le caviglie che possono deformarsi con conseguente disabilità. Inoltre, il rachitismo può comportare effetti negativi a lungo termine con alterazione dei processi di acquisizione della massa ossea ed aumentato rischio di fratture da osteoporosi in età adulta (Saggese 2010, Elder 2014). La forma più comune di rachitismo, nota come rachitismo carenziale, è quella secondaria al deficit di vitamina D.

Il rachitismo carenziale è una patologia antica, ritenuta per molto tempo praticamente scomparsa o confinata principalmente ai paesi in via di sviluppo. Negli ultimi anni, però, nuovi casi di rachitismo carenziale sono stati riportati anche nei paesi cosiddetti industrializzati (Thacher 2006, Prentice 2013). La descrizione di condizioni patologiche associate a deformità scheletriche era già presente in alcuni trattati medici di autori greci e romani, ma soltanto verso la metà del XVII secolo sono stati riportati i primi casi di rachitismo. Infatti, il termine inglese

rickets compare per la prima volta nel 1634 nel registro delle cause di mortalità della città di Londra (14 casi). La rivoluzione industriale inglese era caratterizzata da un forte inquinamento atmosferico: le particelle prodotte dalla combustione industriale creavano una cappa sopra le città che riduceva l'esposizione della popolazione alla luce solare ed inoltre molte persone vivevano in condizioni disagiate e con scarsa igiene e le abitazioni erano separate solo da vicoli stretti con ulteriore riduzione dell'esposizione al sole. Nel 1645 Daniel Whistler pubblicava la prima descrizione dei segni clinici del rachitismo ma la causa di questa patologia non era ancora stata determinata (O'Riordan 2006). Un grande passo in avanti nel chiarire l'eziopatogenesi del rachitismo carenziale avvenne nel 1919 quando Edward Mellanby osservò che alcuni alimenti come ad esempio l'olio di fegato di merluzzo potevano prevenire l'insorgenza del rachitismo, probabilmente perché contenevano un "fattore antirachitico". Pochi anni dopo Elmer McCollum dimostrò come questo fattore antirachitico fosse appunto la vitamina D, la quarta vitamina liposolubile scoperta fino ad allora. D'altra parte, già nel 1824 la letteratura tedesca riportava la prescrizione di olio di fegato di merluzzo come terapia delle deformità rachitiche. Inoltre, sempre nel XIX secolo Trousseau (1861) e Palm (1890) avevano empiricamente intuito come una ridotta esposizione alla luce solare potesse causare lo sviluppo del rachitismo (Rajakumar 2003).

Epidemiologia

La scoperta del ruolo eziopatogenetico della vitamina D ha determinato una notevole riduzione dell'incidenza e della prevalenza del rachitismo carenziale nel ventesimo secolo. D'altra

parte, nuovi casi di rachitismo carenziale vengono ancora segnalati in tutto il mondo, sia nei paesi in via di sviluppo che nei paesi industrializzati, tanto che alcuni autori hanno definito il rachitismo come una tra le più comuni malattie non trasmissibili dell'infanzia (Bishop 2006). Pur non disponendo di dati precisi inerenti la prevalenza e l'incidenza attuale del rachitismo carenziale, emerge una tendenza globale all'incremento dei casi di malattia. Uno studio inglese riguardante i casi di deficit sintomatico di vitamina D in bambini di età inferiore ai 5 anni riportava un'incidenza di 7,5 casi per 100.000 bambini. Tale incidenza era decisamente superiore in gruppi etnici particolari come nei bambini di originari dell'Asia del Sud (38 per 100.000) o dei paesi Africani-Caraibici (95 per 100.000) mentre si riduceva a 0,4 per 100.000 nei bambini caucasici (Callaghan 2006). In Inghilterra è stato dimostrato un incremento del tasso di ospedalizzazione per rachitismo nei soggetti di età inferiore a 15 anni nel periodo 1968-2011, in particolare dopo l'anno 2000 (nel periodo 2007-2011 sono stati riportati 4,78 ricoveri per rachitismo e 3,16 pazienti affetti da rachitismo per 100.000 soggetti). Tra i pazienti affetti 32% erano caucasici, 33% erano originari del Sud Asia e 33% di colore (Goldacre 2014). Uno studio Canadese ha riportato un'incidenza di rachitismo carenziale pari a 2,9 casi per 100.000 in soggetti tra 0 e 18 anni di vita (Ward 2007) ed un'indagine condotta in Danimarca ha segnalato, nel periodo tra il 1995 e il 2005, la medesima incidenza di 2,9 casi per 100.000 soggetti tra 0 e 14,9 anni (Beck-Nielsen 2009). Un recente studio condotto in Minnesota sui casi di rachitismo carenziale confermati radiologicamente in bambini di età inferiore a 3 anni ha dimostra-

to un aumento dell'incidenza da 2,2 a 24,1 casi per 100.000 dagli anni 80 agli anni 2000 (Thacher 2013). Infine, in Nuova Zelanda nel periodo compreso tra luglio 2010 e giugno 2013 è stata dimostrata un'incidenza annuale di rachitismo carenziale nei soggetti di età inferiore a 15 anni pari a 2,2 per 100.000. Tale incidenza aumentava significativamente nei soggetti di età inferiore a 3 anni (10,5 per 100.000) (Wheeler 2015). Non esistono dati precisi riguardo la prevalenza del rachitismo carenziale in Italia, in quanto sono riportati prevalentemente casi sporadici o all'interno dello stesso nucleo familiare (Baroncelli 2010, D'Eufemia 2012, Galeazzo 2013, Gortani 2008, Grandina 2011, La Rosa 2009, Matarazzo 2012, Tuoni 2011, Vierucci 2012). Alcuni dati italiani riguardano la regione Piemonte dove Guala et al., mediante l'esame retrospettivo delle schede di dimissione ospedaliera nel triennio 2000-2002, hanno segnalato 99 casi di rachitismo carenziale, di cui solo 5 erano bambini italiani (Guala 2006).

Un'attenta analisi dei fattori di rischio per lo sviluppo di un deficit di vitamina D è importante per comprendere questa nuova recrudescenza del rachitismo carenziale. Nei paesi sviluppati le popolazioni maggiormente a rischio sono rappresentate dai bambini figli di immigrati e dai bambini adottati, in particolare se alimentati con allattamento al seno esclusivo prolungato, di colore e non sottoposti a profilassi con vitamina D. Inoltre, particolari abitudini dietetiche (ridotto assorbimento intestinale di calcio per eccessivo consumo di alimenti contenenti fitati) e culturali che limitano l'esposizione della cute alla luce solare rappresentano specifici fattori di rischio di deficit di vitamina D per i bambini immigrati; una prolungata istituzionalizzazione può essere un fattore di rischio di ipovitaminosi D nei bambini adottati (Baroncelli 2011a). Il 74% dei bambini dello studio danese precedentemen-

te citato erano figli di immigrati, per cui gli autori hanno calcolato un'incidenza di rachitismo tra questa popolazione pari a 100:100.000 tra 0 e 2,9 anni e a 60:100.000 tra 0 e 14,9 anni (Beck-Nielsen 2009). Anche i dati italiani disponibili confermano che il rachitismo carenziale colpisce soprattutto bambini immigrati o adottati (Guala 2006, Cataldo 2007, Cataldo 2010, Cataldo 2012).

Fisiopatologia

In presenza di deficit di vitamina D l'assorbimento intestinale di calcio si riduce dai valori normali del 30-80% (nei periodi di intenso accrescimento) a valori del 10-15%, con associata riduzione del riassorbimento di fosforo (Holick 2006). Per mantenere livelli adeguati di calcemia si instaura quindi un iperparatiroidismo secondario: il paratormone (PTH) stimola infatti il riassorbimento di calcio e fosforo dal tessuto osseo, aumenta il riassorbimento renale di calcio e la perdita renale di fosforo e stimola l'attività dell'1-alfaidrossilasi renale. Il persistere di un ridotto assorbimento intestinale di fosforo e della fosfaturia secondaria all'iperparatiroidismo determinano lo sviluppo di ipofosfatemia con successiva alterazione dei processi di apoptosi dei condrociti ipertrofici della cartilagine di accrescimento e disorganizzazione del piatto di crescita con sviluppo delle lesioni rachitiche (Tiosano 2009, Shore 2013a). Oltre al deficit di vitamina D, anche un ridotto apporto dietetico di calcio può causare iperparatiroidismo secondario, aumentati livelli di 1,25-diidrossivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] e quindi un aumentato catabolismo della 25-idrossivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$] circolante (Pettifor 2004).

Al momento non è stata definita una soglia precisa dei livelli di 25(OH)D sotto cui si ha lo sviluppo del rachitismo carenziale. Livelli di 25(OH)D inferiori a 10 ng/ml si associano generalmente a rachitismo ma sono stati

riportati casi di rachitismo carenziale in soggetti con livelli di 25(OH)D compresi tra 10 e 20 ng/ml e ridotto apporto dietetico di calcio (DeLucia 2003, Elder 2014, Saggese 2015).

Diagnosi

La diagnosi di rachitismo carenziale si basa sull'interpretazione di reperti clinici, radiografici e biochimici (Wharton 2003, Misra 2008, Saggese 2010, Baroncelli 2011b, Rajah 2011, Shore 2013b, Elder 2014). Il rachitismo, nella sua fase florida, compare tipicamente verso la fine del primo anno e durante il secondo anno di vita; nelle età successive i segni clinici del deficit di vitamina D sono più sfumati, anche se ogni periodo caratterizzato da intensa crescita scheletrica, come ad esempio la pubertà-adolescenza, può essere considerato a rischio (Saggese 2010).

I classici **segni clinici** del rachitismo sono dovuti all'accumulo di tessuto osteoide a livello metafisario. Ad esempio a livello degli arti è possibile osservare la comparsa di braccialetto (figura 1) e caviglia rachitica (figura 2), mentre sul torace si può osservare il rosario rachitico dovuto a slargamento della giunzione condrocostale (figura 3). Il torace può avere inoltre un aspetto caratteristico: lo sterno può essere proiettato in avanti, delineando il cosiddetto "torace a piccione" o petto carenato. Lungo il margine inferiore del torace può comparire il solco di Harrison (figura 4), una depressione orizzontale dovuta alla trazione del diaframma sulle coste rese più cedevoli. Tipiche sono inoltre le deformità scheletriche a carico degli arti inferiori: dopo l'acquisizione della deambulazione femore, tibia e perone possono deformarsi nel classico varismo, ma è possibile anche l'instaurarsi di ginocchio valgo o di deformità "a colpo di vento" (un ginocchio varo ed un ginocchio valgo) (figura 5). Le fratture sono piuttosto rare in corso di rachitismo e quando presenti sono generalmente "a legno verde" ed

asintomatiche (Saggese 2010). Un'eccezione è rappresentata dai nati pretermine che sviluppano la cosiddetta osteopenia della prematurità, in cui le fratture rappresentano un importante e frequente quadro clinico secondario alla notevole demineralizzazione del tessuto osseo (figura 6) (Rigo 207, Harrison 2013).

Alcuni segni del rachitismo carenziale si possono ricercare a livello delle ossa del cranio: cranio tabe, segno dovuto all'assottigliamento del tavolato esterno del cranio (esercitando una leggera pressione sulle ossa occipitali o parietali si può sentire la testa del bambino elastica e cedevole, con la consistenza di una "pallina da ping-pong"); prominente delle bozze frontali (figura 4) dovuta all'espansione delle ossa con conseguente aspetto di caput quadratum; fontanella anteriore ampia che va incontro a ritardata chiusura (oltre il secondo anno di vita); platibasia occipitale (Baroncelli 2011b). In corso di rachitismo sono possibili alterazioni del tessuto dentario come una ritardata eruzione dentaria (incisivi decidui non presenti a 9 mesi e primi molari non presenti a 14 mesi) o l'ipoplasia dello smalto con conseguente maggior suscettibilità alla carie, anche a carico dei denti permanenti (Saggese 2010). A livello del rachide si può sviluppare scoliosi di grado lieve o cifosi dorso-lombare; nei casi più gravi ed inveterati le deformità del rachide, della pelvi e degli arti inferiori sono causa di bassa statura (Caruso 2013).

Il rachitismo carenziale può associarsi anche a manifestazioni extrascheletriche come ipotonia muscolare con ritardo dello sviluppo motorio (controllo del capo, della posizione seduta, acquisizione della deambulazione), aumentata morbilità soprattutto a carico delle vie respiratorie ed anemia ipocromica. L'ipotonia dei muscoli della parete addominale spiega la tipica prominente dell'addome e la maggior frequenza con cui questi bambini presentano

ernia ombelicale (figura 4) (Saggese 2010). Le classiche deformità ossee sono più frequentemente riscontrabili nel bambino, mentre durante l'adolescenza sono più frequentemente descritti sintomi aspecifici come mialgie agli arti inferiori o difficoltà a salire le scale dovuti ai processi di miopatia prossimale secondari al deficit di vitamina D (Narchi 2001, Saggese 2015).

Il deficit di vitamina D può determinare infine la comparsa di ipocalcemia anche prima dello sviluppo dei tipici segni radiologici. L'ipocalcemia in corso di rachitismo carenziale può essere asintomatica, latente (con positività dei segni di Chvostek e Trousseau) oppure sintomatica con esordio acuto (crisi convulsive, crisi sincopali, laringospasmo, broncospasmo, tetania, parestesie, tremori, crampi muscolari, cardiomiopatia dilatativa) (Brown 2009, Baroncelli 2011b). Recentemente nel Regno Unito ed in Irlanda è stata riportata nel periodo settembre 2011-settembre 2013 un'incidenza annuale di 3,49 casi di crisi convulsive da ipocalcemia secondaria a deficit di vitamina D nei soggetti di età inferiore a 15 anni (Basatemur 2014). L'esordio acuto con crisi ipocalcemiche è più frequente nei lattanti (in particolare se nati da madre affetta da deficit di vitamina D) e nei soggetti di etnia non caucasica. La percentuale di soggetti con deficit di vitamina D sintomatica che sviluppano crisi ipocalcemiche è variabile a seconda delle casistiche (12-25%) (Callaghan 2006, Ahmed 2010, Kehel 2013, Wheeler 2015).

Le **indagini radiologiche** permettono di individuare le alterazioni scheletriche responsabili di buona parte del quadro clinico precedentemente descritto. A livello delle ossa lunghe è possibile osservare osteopenia, che è in genere il segno radiologico più precoce; slargamento, sfrangiamento e deformazione "a coppa" delle metafisi in seguito alla proliferazione della cartilagine non calcificata e del tessuto

osteoid; assottigliamento degli spessori corticali; fratture da stress (figura 7, figura 8) (Shore 2013b).

Per quanto riguarda i dati di **laboratorio**, la storia naturale del rachitismo carenziale viene classicamente suddivisa in 3 stadi di malattia: lo stadio 1 è caratterizzato da ipocalcemia generalmente subclinica, transitoria e quindi difficile da documentare, normofosfatemia, valori di 25(OH)D per lo più ridotti e da valori aumentati di fosfatasi alcalina (ALP) e di PTH. Lo stadio 2 è caratterizzato da ulteriore diminuzione dei livelli di 25(OH)D ed ulteriore aumento dei valori di ALP e di PTH: il persistere dell'iperparatiroidismo secondario porta quindi all'ipofosfatemia. Infine, nello stadio 3 si sviluppano deficit grave di 25(OH)D, ipocalcemia ed ipofosfatemia marcate con chiara evidenza radiologica di demineralizzazione ossea (Fraser 1967, Misra 2008). Pertanto nel sospetto di rachitismo carenziale, oltre alla valutazione dei livelli circolanti di 25(OH)D, si consiglia la valutazione dei livelli di PTH e di ALP. La valutazione dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina che misura specificatamente la funzione degli osteoblasti non è un esame da richiedere routinariamente, ma può servire a dirimere l'effetto confondente di concomitanti malattie epatobiliari o terapie antiepilettiche che potrebbero falsamente innalzare i valori di ALP totale. Il dosaggio dell'1,25(OH)₂D e dei markers di formazione ossea (osteocalcina, propeptidi amino e carbossi terminali del collagene tipo I) e di riassorbimento osseo (piridolina, desossipiridolina e telopeptidi) non appare invece di alcuna utilità nella diagnosi e nel trattamento del rachitismo carenziale. In particolare, i livelli di 1,25(OH)₂D possono essere nella norma o addirittura aumentati negli stadi iniziali come conseguenza dell'iperparatiroidismo secondario che rappresenta uno stimolo per l'1-alfai-drossilasi renale (Saggese 2010).

Figura 1

A: braccialetto rachitico in un bambino di 2 anni di origine rumena.
B: braccialetto rachitico in un lattante di 10 mesi di origine senegalese.

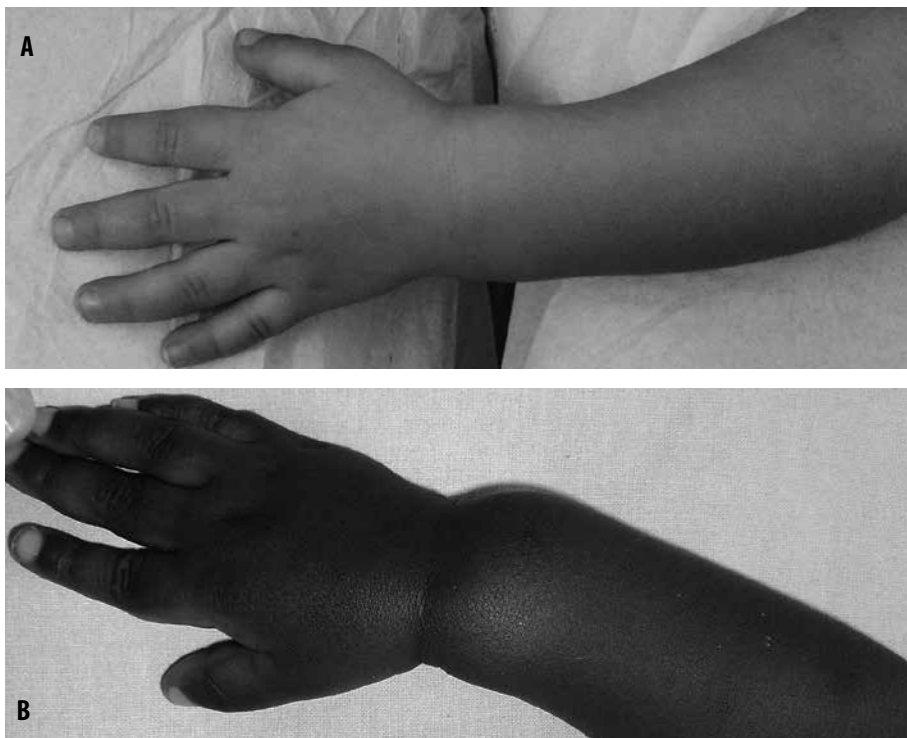


Figura 2: caviglia rachitica e valgismo degli arti inferiori in una bambina di 2,4 anni di origine marocchina.



Figura 3

A: rosario rachitico in un lattante di 10 mesi di origine senegalese.
B: rosario rachitico in una bambina italiana di 2,5 anni scarsamente esposta alla luce solare.

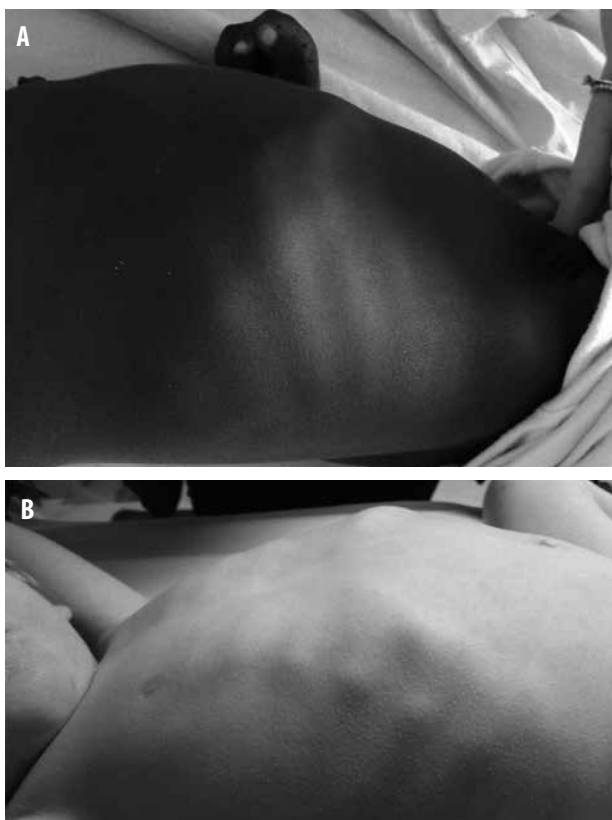


Figura 4

Solco di Harrison, bozze frontali, ipotonia ed ernia ombelicale in un lattante di 10 mesi di origine senegalese.



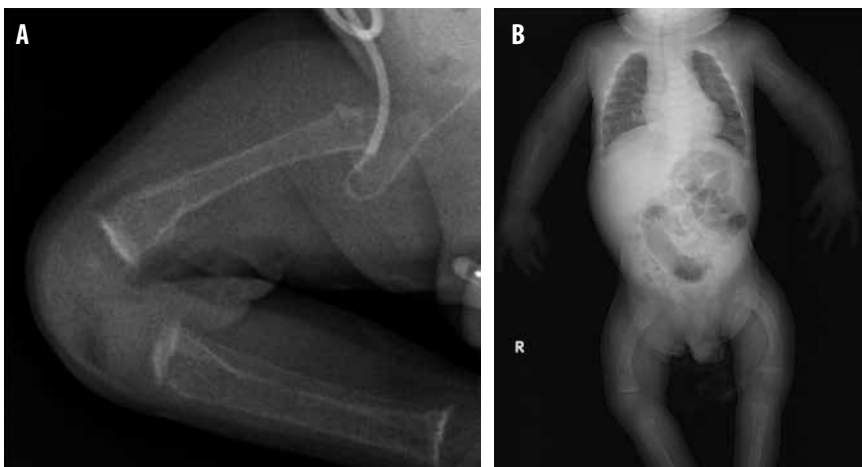
Figura 5

A: varismo degli arti inferiori in un bambino di 2 anni di origine rumena.

B: valgismo degli arti inferiori in una bambina di 6 anni di origine rumena.



Figura 6: lesioni radiologiche da osteopenia della prematurità in nato pretermine a 31 settimane, gemello (peso alla nascita 1.680 grammi), affetto da atresie intestinali multiple, insufficienza respiratoria, trombosi venosa del tronco brachio-cefalico bilaterale.
A: osteopenia diffusa, assottigliamento delle corticali, frattura a livello della diafisi femorale, sfrangiamento ed irregolarità delle estremità distali di femore, tibia e perone.
B: a 6 mesi di età cronologica persiste osteopenia diffusa con dismorfismo delle ossa lunghe che appaiono incurvate e slargate a livello epifisario. Si osservano esiti di pregresse fratture, in particolare a livello delle diafisi femorali bilateralmente e della diafisi dell'omero sinistro, compatibili con esiti di osteopenia della prematurità.

**Figura 7:** lesioni radiologiche da rachitismo carenziale a livello degli arti superiori.

A: osteopenia diffusa con slargamento, sfrangiamento ed irregolarità delle metafisi di radio ed ulna in un lattante di 10 mesi di origine senegalese. Si apprezza inoltre un evidente ritardo della maturazione scheletrica (età ossea pari a 3 mesi).

B: lesioni radiologiche da rachitismo carenziale in un bambino di 8 mesi di origine marocchina.

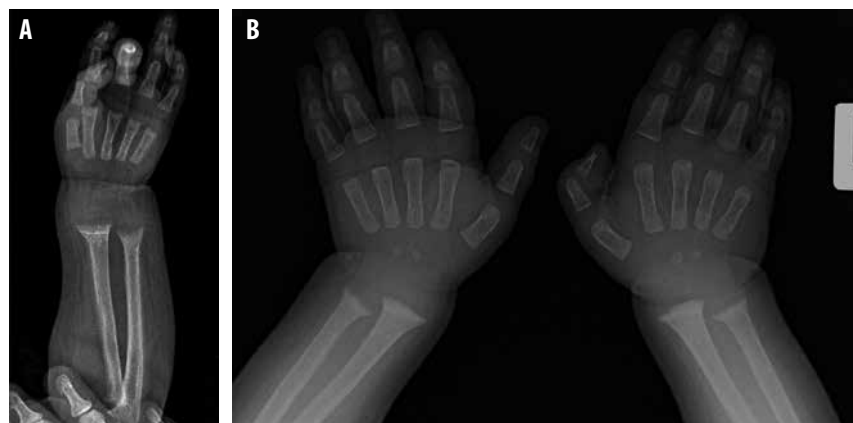
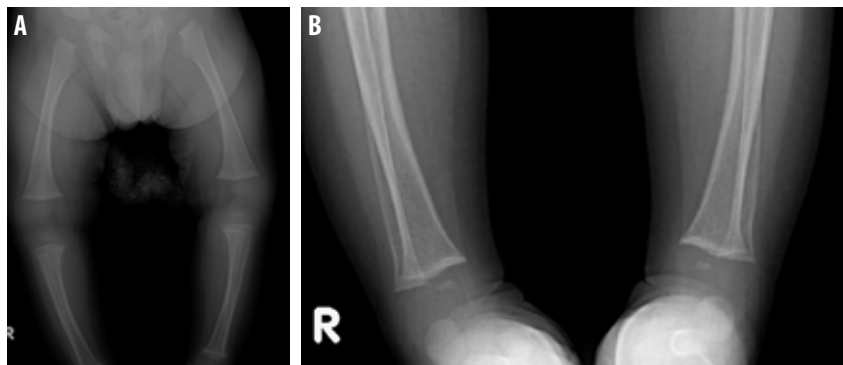


Figura 8: lesioni radiologiche da rachitismo carenziale a livello degli arti inferiori in un lattante di 8 mesi di origine marocchina. Si osserva iniziale irregolarità delle metafisi a livello del femore distale (**A**) ed evidenti slargamento, sfrangiamento ed irregolarità delle metafisi a livello di tibia e perone distali (**B**).



Trattamento

La terapia del rachitismo carenziale si basa sulla somministrazione di vitamina D sotto forma di vitamina D2 (ergocalciferolo) o vitamina D3 (colecalciferolo) (Elder 2014). Il trattamento prevede inoltre la somministrazione di calcio per via endovenosa in caso di ipocalcemia acuta sintomatica o per os in caso di ipocalcemia asintomatica o di normocalcemia, per prevenire la cosiddetta "sindrome dell'osso affamato" (*hungry bone syndrome*). Infatti, dopo la somministrazione di vitamina D, in particolare a dosi elevate (cosiddette dosi "urto" o "semi-urto"), si assiste ad una rapida ripresa dei processi di mineralizzazione ossea con possibile brusca riduzione dei livelli di PTH e conseguente rischio di ipocalcemia (Misra 2008).

L'utilizzo dei metaboliti, o di analoghi dei metaboliti, della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non è raccomandato per il trattamento del rachitismo carenziale (Elder 2014). Infatti, nei pazienti affetti da tale patologia i processi di attivazione della vitamina D sono normalmente funzionanti ed è stato dimostrato che i livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumentano rapidamente dopo somministrazione di vitamina D (Papapoulos 1980, Wharton 2003, Elder 2014). I metaboliti o gli analoghi idrossilati in posizioni 1α (alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non ripristinano le scorte di vitamina D e possono causare ipercalcemia. La somministrazione di calcitriolo può essere considerata per brevi periodi in caso di ipocalcemia sintomatica, fino a normalizzazione del quadro di ipocalcemia (Munns 2006, Misra 2008). Anche l'impiego del calcifediolo non è raccomandato in quanto, pur modificando i livelli circolanti di $25(\text{OH})\text{D}$, può determinare l'insorgenza di ipercalcemia. Al termine del trattamento si consiglia come mantenimento di proseguire la supplementazione con vitamina D secondo i

fabbisogni raccomandati per età (Misra 2008).

Schemi terapeutici con dosi giornaliere di vitamina D (tabella 1). Due raccomandazioni identificate suggeriscono un trattamento con 1.000 UI/die di vitamina D nel primo mese di vita, da somministrare per 2-3 mesi (Munns 2006, Misra 2008). Per età superiori, le raccomandazioni dell'Oceania consigliano 3.000 UI/die per 3 mesi per i bambini da 1 a 12 mesi e 5.000 UI/die per 3 mesi per i bambini di età superiore all'anno (Munns 2006). Diversamente, le raccomandazioni della Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) e le raccomandazioni svizzere (sovrapponibili a quelle della LWPES) consigliano la somministrazione di 1.000-5.000 UI/die per 8-12 settimane per i bambini da 1 a 12 mesi e di 5.000-10.000 UI/die per 8-12 settimane per i bambini oltre l'anno di vita (Misra 2008, Federal Commission for Nutrition 2012).

Una recente revisione riporta il trattamento del rachitismo carenziale proposto dal British National Formulary for Children (Elder 2014): 3.000 UI/die (età 1-6 mesi), 6.000 UI/die (età 6 mesi-12 anni) o 10.000 UI/die (età 12-18 anni) per 8-12 settimane (Elder 2014).

Schemi con boli di vitamina D (tabella 1). Le raccomandazioni identificate propongono variabili dosi in forma di bolo (dosi "urto" o "semi-urto"), da utilizzare nei pazienti con scarsa compliance con la terapia giornaliera. Generalmente per dosi "urto" si intende la somministrazione ravvicinata (giornaliera o settimanale) di vitamina D in dosi comprese tra 300.000 e 600.000 UI. Le raccomandazioni dell'Oceania considerano la possibilità di somministrare una terapia con boli di vitamina D al di sopra del mese di vita mentre la LWPES consiglia la somministrazione di boli di vitamina D solo negli adolescenti.

Le raccomandazioni dell'Oceania consigliano una dose cumulativa pari a

300.000 UI nei soggetti di età compresa tra 1 e 12 mesi e una dose cumulativa pari a 500.000 UI nei bambini di età superiore ai 12 mesi, entrambe da somministrare in un arco temporale di 1-7 giorni (Munns 2006). La LWPES propone, a partire dall'adolescenza, una dose cumulativa di 100.000-600.000 UI da somministrare in un arco temporale di 1-5 giorni, oppure la somministrazione di 50.000 UI/settimana per 8 settimane (Misra 2008). Secondo il British National Formulary for Children negli adolescenti con scarsa compliance alla terapia giornaliera è possibile somministrare 300.000 UI in dose unica o in 2 dosi a distanza di almeno 12 ore (Elder 2014). La maggior parte degli studi mostra come nel rachitismo carenziale la somministrazione di una dose cumulativa fino a 300.000 UI di vitamina D2 o D3 sia efficace nel normalizzare il quadro clinico e sicura, con pochi casi riportati di ipercalcemia (Shah 1994, Cesur 2003, Emel 2010). Un recente studio ha mostrato come la somministrazione singola di 300.000 UI di vitamina D3 sia ugualmente efficace rispetto alla somministrazione di 600.000 UI, ma come entrambe le dosi siano gravate da casi di ipercalcemia (sia a 3 sia a 12 settimane post-somministrazione) in bambini di età inferiore ai 5 anni (Mittal 2014).

Due studi hanno mostrato come anche la somministrazione per via intramuscolare di 10.000 UI/Kg/mese per 3 mesi (Soliman 2010) o 300.000 UI in dose singola (Kutluk 2002) siano efficaci e sicure nel trattamento del rachitismo. Si deve sottolineare, comunque, la piccola dimensione campionaria e come nessuno degli studi sia stato costruito per la valutazione della sicurezza. In due studi, la somministrazione intramuscolare singola di 600.000 UI in soggetti di età compresa tra 5 mesi e 5 anni si è mostrata ugualmente efficace, in assenza di casi di ipercalcemia o nefrocalcinosi, ma con un caso con livelli di $25(\text{OH})\text{D} > 100 \text{ ng/ml}$ (Mittal 2014, Mondal 2014).

Una recente meta-analisi ha valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di vitamina D ad alte dosi [somministrazione giornaliera di 1.000-4.000 UI/die (6 studi) o di dosi sotto forma di bolo superiori alle 50.000 UI (10 studi)] per una rapida normalizzazione dello stato vitaminico D, valutato mediante dosaggio dei livelli di 25(OH)D entro un mese dall'inizio della terapia. Dai risultati è emerso che la somministrazione di boli di vitamina D determina una più rapida normalizzazione dei livelli di 25(OH)D rispetto alla somministrazione giornaliera (McNally 2015). Per quanto riguarda la sicurezza, la meta-analisi ha evidenziato un aumento del rischio di ipercalcemia per boli > 400.000 UI ma nessun aumento significativo del rischio di ipercalcemia o di ipercalciuria con boli < 400.000 UI (o 10.000 UI/Kg), sottolineando però come pochi studi abbiano valutato la sicurezza della somministrazione

di boli > 300.000 UI negli adolescenti. Pertanto, gli autori sconsigliano di somministrare boli > 300.000 UI (McNally 2015).

Per quanto riguarda il rischio di intossicazione da vitamina D, una recente revisione ha evidenziato come i rari casi di intossicazione in età pediatrica siano stati causati dalla somministrazione di dosi elevate (variabili tra 240.000-4.500.000 UI, o 40.000-560.000 UI/Kg). I tali casi i livelli di 25(OH)D sono risultati compresi tra 250-670 ng/ml e si associavano a ipercalcemia grave (Vogiatzi 2014). Pur non esistendo una soglia ben definita, è stato dimostrato che livelli di 25(OH)D superiori a 150 ng/ml possono associarsi ad ipercalcemia, per cui viene generalmente ritenuta accettabile e sicura la soglia di 100 ng/ml (Holick 2007, Holick 2011). Al termine del trattamento e raggiunta la normalizzazione clinica, bio-

chimica e radiologica, si consiglia di proseguire 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).

Schemi per la supplementazione con calcio. Le raccomandazioni identificate consigliano di associare alla terapia con vitamina D una supplementazione di calcio, per via endovenosa in caso di ipocalcemia con crisi tetaniche e/o convulsioni, per via orale in caso di ipocalcemia asintomatica (tabella 1).

In caso di crisi tetaniche o convulsioni, le raccomandazioni dell'Oceania prevedono la somministrazione 0,5 ml/Kg di calcio gluconato al 10% (per un massimo di 20 ml) per via endovenosa in 30-60 minuti (Munns 2006), mentre quelle della LWPES consigliano 1-2 ml/Kg di calcio gluconato al 10% per via endovenosa in 5-10 minuti.

Tabella 1. Raccomandazioni relative al trattamento del rachitismo carenziale.

	Trattamento	Mantenimento	Trattamento con calcio	Monitoraggio
Australia/ Nuova Zelanda (Munns 2006)	1) Dosi giornaliere 1.000 UI/die (età < 1 mese) 3.000 UI/die (età 1-12 mesi) 5.000 UI/die (età > 12 mesi) per 3 mesi 2) Terapia con boli di vitamina D 300.000 UI (in 1-7 giorni) (età 1-12 mesi) 500.000 UI (in 1-7 giorni) (età > 12 mesi)	400 UI/die oppure 150.000 UI all'inizio dell'autunno	a) Ipocalcemia con crisi convulsive ^o calcio gluconato al 10% ev: 0,5 ml/Kg (massimo 20 ml) in 30-60 minuti b) Ipocalcemia senza crisi convulsive - calcio elementare per os: 40-80 mg/Kg/die (1-2 mmol/Kg/die) in 4-6 dosi	1 mese: calcio, ALP 3 mesi: calcio, fosforo, ALP, magnesio, PTH, 25(OH)D, valutazione radiologica del polso Annualmente: 25(OH)D
LWPES (Misra 2008), Svizzera (Federal Commission for Nutrition 2012)	1) Dosi giornaliere 1.000 UI/die (età < 1 mese) 1.000-5.000 UI/die (età 1-12 mesi) 5.000-10.000 UI/die (età > 12 mesi) per 8-12 settimane 2) Terapia con boli di vitamina D* con 100.000-600.000 UI (in 1-5 giorni) 50.000 UI/settimana per 8 settimane	400-1.000 UI/die	a) Ipocalcemia con crisi tetaniche o convulsioni ^{oo} calcio gluconato al 10% ev: 1-2 ml/Kg in 5-10 minuti b) Ipocalcemia asintomatica e per la prevenzione della <i>hungry bone syndrome</i> calcio elementare per os: 30-75 mg/Kg/die in 3 dosi (iniziare al dosaggio maggiore e ridurre progressivamente la dose in 2-4 settimane)	1 mese: calcio, fosforo, ALP 3 mesi: calcio, fosforo, ALP, magnesio, PTH, 25(OH)D, calciuria/creatinuria, valutazione radiologica delle sedi interessate 12 mesi e poi annualmente: 25(OH)D
British National Formulary for Children (Elder 2014)	1) Dosi giornaliere 3.000 UI/die (età 1-6 mesi) 6.000 UI/die (età 6 mesi-12 anni) 10.000 UI/die (età 12-18 anni) per 8-12 settimane 2) Terapia con boli di vitamina D* 300.000 UI in dose unica o in 2 dosi a distanza di almeno 12 ore	400 UI/die (neonato) 400-600 UI/die (età 1 mese-18 anni)	La supplementazione con calcio è indicata nei soggetti con ridotto apporto dietetico di calcio o con ipocalcemia	All'inizio del trattamento: controllo della calcemia 1 o 2 volte/settimana o in presenza di nausea o vomito** Al termine del trattamento: 25(OH)D e valutazione del metabolismo osseo (non ulteriormente specificata)

* consigliata negli adolescenti con scarsa compliance alla terapia giornaliera. ** controllo non raccomandato dagli autori della revisione nei soggetti asintomatici (Elder 2014)

^o considerare la somministrazione di calcitriolo (50-100 ng/Kg/die in 2-3 dosi) fino a livelli di calcio > 2.1 mmol/l

^{oo} considerare la somministrazione di calcitriolo (20-100 ng/Kg/die in 2-3 dosi) fino alla normalizzazione dei livelli di calcio

In presenza di ipocalcemia asintomatica e per la prevenzione della *hungry bone syndrome* si propone un trattamento con calcio elementare per os al dosaggio di 40-80 mg/Kg da dividere in 4-6 dosi/die o 30-75 mg/Kg da dividere in 3 dosi/die (iniziare al dosaggio maggiore e progressivamente ridurre la dose in 2-4 settimane) (Misra 2008). Il trattamento con calcio è ulteriormente giustificato da due studi che mostrano una maggior efficacia clinica del trattamento con vitamina D3 nel rachitismo carenziale associato ad una supplementazione di calcio, indipendentemente dai livelli di 25(OH)D di partenza (Kutluk 2002, Thacher 2014).

Monitoraggio della terapia

I livelli di calcio e fosforo si normalizzano, generalmente, entro 6-10 giorni dall'inizio della terapia, mentre per la normalizzazione dei livelli di PTH possono essere necessari 1 o 2 mesi. I livelli di ALP diminuiscono parallela-

mente al miglioramento delle alterazioni scheletriche per normalizzarsi in 3-6 mesi. La gravità della malattia e le modalità di trattamento influenzano comunque i tempi di normalizzazione degli indici biochimici (Misra 2008). A tale proposito, si consiglia un controllo biochimico ad 1 mese dei livelli di calcio, ALP ed eventualmente di fosforo. Il successivo controllo biochimico [calcio, fosforo, ALP, magnesio, PTH, 25(OH)D ed eventualmente rapporto calciuria/creatininuria] è da eseguirsi a 3 mesi in associazione ad una rivalutazione radiologica solo del polso o di tutti i siti scheletrici interessati (in base al quadro clinico iniziale). Si propone poi un controllo annuale dei livelli di 25(OH)D (tabella 1) (Munns 2006, Misra 2008).

Conclusioni

Il rachitismo carenziale, la conseguenza estrema del deficit di vitamina D, è una patologia presente ancora oggi sia nei paesi in via di

sviluppo che nei paesi industrializzati. Bambini alimentati con allattamento al seno esclusivo prolungato non sottoposti a profilassi con vitamina D, di colore, scarsamente alla luce solare (ad esempio per motivi culturali o per prolungata istituzionalizzazione) sono particolarmente a rischio di sviluppare rachitismo carenziale. I classici segni clinici del rachitismo sono dovuti all'accumulo di tessuto osteoide a livello metafisario (braccialetto, caviglia e rosario rachitici). Per confermare la diagnosi di rachitismo si consiglia una valutazione dei livelli di 25(OH)D e di altri parametri del metabolismo fosfo-calcico (PTH, ALP, calcio e fosforo), oltre all'esecuzione di RX a livello delle metafisi degli arti superiori ed inferiori.

La terapia del rachitismo carenziale si basa sulla somministrazione di vitamina D associata alla somministrazione di calcio per la prevenzione della *hungry bone syndrome*.

Bibliografia

- Aggarwal V, Seth A, Marwaha RK, et al. Management of nutritional rickets in Indian children: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2013; 59(2): 127-33.
- Ahmed SF, Franey C, McDevitt H, et al. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow. *Arch Dis Child* 2011; 96(7): 694-6.
- Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S, et al. Apporti consigliati di vitamina D: un "ritorno al passato". *Medico e Bambino* 2010; 29: 237-45.
- Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S. Profilassi dell'ipovitaminosi D nel lattante e nel bambino. In *Ipo vitaminosi D*, Mattioli ed, 2011a: 49-74.
- Baroncelli GI, Vierucci F. Rachitismo da deficit di vitamina D: indicazioni per la diagnosi e la terapia. In *Ipo vitaminosi D*, Mattioli ed, 2011b: 99-121.
- Basatemur E, Sutcliffe A. Incidence of hypocalcemic seizures due to vitamin D deficiency in children in the United Kingdom and Ireland. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1): E91-5.
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3): 491-7.
- Bishop N. Don't ignore vitamin D. *Arch Dis Child* 2006; 91(7):549-50.
- Brown J, Nunez S, Russell M, et al. Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(6): 818-23.
- Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, et al. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006; 91(7): 606-7.
- Caruso TJ, Fuzaylov G. Images in clinical medicine. Severe vitamin D deficiency--rickets. *N Engl J Med* 2013; 369(9): e11.
- Cataldo F, Guala A. Rachitismo carenziale e immigrazione infantile. *Il Pediatra* 2010 Novembre; 56-63.
- Cataldo F, Viviano E. Health problems of internationally adopted children. *Ital J Pediatr* 2007; 33: 92-9.
- Cataldo F, Zaffaroni M, Ficcadenti A, et al. Stato di salute dei bambini adottati dalla Colombia. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2012; 15. http://www.medicoebambino.com/?id=RIC1205_10.html
- Cesur Y, Caksen H, Gündem A, et al. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(8): 1105-9.
- DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3539-45.
- D'Eufemia P, Parisi P, Celli M, et al. Vitamin D deficiency rickets in five "at-risk" children. *Pediatr Int* 2012; 54: 152-5.
- Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet* 2014; 383(9929): 1665-76.
- Emel T, Doğan DA, Erdem G, et al. Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(1-2): 107-10.
- Federal Commission for Nutrition. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss Population. Expert report of the FCN. Zurich: Federal Office for Public Health, 2012.
- Fraser D, Kooh SW, Scriver CR. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res* 1967; 1: 425-35.

- Galeazzo B, Rubin G, Varotto E, et al. Un caso di rachitismo carenziale: dalla ipo- alla iper- vitaminosi D. *Medico e Bambino* 2013; 32: 121-2.
- Goldacre M, Hall N, Yeates DG. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383(9917): 597-8.
- Gortani G, Tornese G, L'Erario I, et al. Chi troppo e chi niente. Intossicazione e deficit di vitamina D. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2008; 11. http://www.medicoebambino.com/?id=IND0801_10.html
- Grandina A, Vittucci AC, Manganozzi L, et al. Un caso di rachitismo carenziale in età pediatrica. *Area Pediatrica* 2011; 12: 155-60.
- Guala A, Guarino R, Ghiotti P, et al. Il rachitismo in Piemonte una sorveglianza negli ospedali. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2006; 9. http://www.medicoebambino.com/rachitismo_vitamina_pelle_diagnosi_profilassi
- Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(3): F272-5.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062-72.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
- Kehler L, Verma S, Krone R, et al. Vitamin D deficiency in children presenting to the emergency department: a growing concern. *Vitamin D deficiency in Birmingham's children: presentation to the emergency department. Emerg Med J* 2013; 30(9): 717-9.
- Kutluk G, Cetinkaya F, Başak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr* 2002; 48(6): 351-3.
- La Rosa C, Baroncelli GI, Pavone P, et al. Ganglioneuroblastoma-associated vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 502-4.
- Matarazzo L. Un insolito braccialetto. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2012; 15. http://www.medicoebambino.com/?id=PSR1203_80.html
- McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135(1): e152-66.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417.
- Mittal H, Rai S, Shah D, et al. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2014; 51(4): 265-72.
- Mondal K, Seth A, Marwaha RK, et al. A Randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2014; 60(3): 203-10.
- Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006; 185(5): 268-72.
- Narchi H, El-Jamil M, Kuyalat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001; 84(6): 501-3.
- O'Riordan JL. Rickets in the 17th century. *J Bone Miner Res* 2006; 21(10): 1506-10.
- Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, et al. Metabolites of vitamin D in human vitamin-D deficiency: effect of vitamin D3 or 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1980; 2 (8195 pt 1): 612-5.
- Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1725S-9S.
- Prentice A. Nutritional rickets around the world. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 201-6.
- Rajah J, Thandrayen K, Pettifor JM. Clinical practice: diagnostic approach to the rachitic child. *Eur J Pediatr* 2011; 170(9): 1089-96.
- Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003; 112(2): e132-5.
- Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007; 96(7): 969-74.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5): 565-76.
- Saggese G, Vierucci F. Il rachitismo carenziale. *Area Pediatrica* 2010; 3: 11(3):1-23.
- Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr* 1994; 125(3): 487-90.
- Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part I. *Pediatr Radiol* 2013a; 43(2): 140-51.
- Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part II. *Pediatr Radiol* 2013b; 43(2): 152-72.
- Soliman AT, El-Dabbagh M, Adel A, et al. Clinical responses to a mega-dose of vitamin D3 in infants and toddlers with vitamin D deficiency rickets. *J Trop Pediatr* 2010; 56(1): 19-26.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2014; 99(9): 807-11.
- Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, et al. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(1): 1-16.
- Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(2): 176-83.
- Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(4): 392-401.
- Tuoni C, Dini F, Vierucci F, et al. È tutto sua mamma! *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2011; 14. http://www.medicoebambino.com/?id=IND1108_30.html
- Vierucci F, Randazzo E, Del Pistoia M, et al. Lo spettro della deficienza di vitamina D: descrizione di un caso familiare. *Medico e Bambino* 2012; 31: 589-91.
- Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, et al. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007; 177(2): 161-6.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362(9393): 1389-400.
- Wheeler BJ, Dickson NP, Houghton LA, et al. Incidence and characteristics of vitamin D deficiency rickets in New Zealand children: a New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *Aust N Z J Public Health* 2015; 39(4): 380-3.

VITAMINA D E MASSA OSSEA

Abbreviazioni:

- BA: *bone area* (area dell'osso)
- BMC: *bone mineral content* (contenuto minerale osseo)
- BMD: *bone mineral density* (densità minerale ossea)
- DXA: *dual-energy x-ray absorptiometry*
- pQCT: *peripheral quantitative computed tomography* (tomografia computerizzata quantitativa periferica)

Introduzione

La vitamina D svolge un ruolo importante nella regolazione dei processi di mineralizzazione ossea promuovendo l'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale. La vitamina D può inoltre stimolare il riassorbimento di calcio e fosforo a livello osseo ed il riassorbimento di calcio a livello renale. L'ottimizzazione dello stato vitaminico D è pertanto necessario al fine di promuovere i processi di acquisizione della massa ossea che avvengono durante l'età evolutiva, fino al raggiungimento del picco di massa ossea che può essere considerato come il livello più elevato di massa ossea raggiungibile durante la vita come risultato di una crescita normale. Il picco di massa ossea viene raggiunto generalmente al termine della maturazione scheletrica, tra i 18-20 anni nelle femmine e tra i 20-23 anni nei maschi (Boot 2010). L'acquisizione del picco di massa ossea è influenzata sia da fattori genetici, non modificabili, sia da fattori modificabili come lo stato vitaminico D, l'attività fisica ed un adeguato apporto di calcio (Winzenberg 2013, Golden 2014).

Vitamina D in gravidanza e massa ossea nel neonato e nel bambino

Durante la vita intrauterina numerosi fattori possono contribuire alla

regolazione dei processi di acquisizione della massa ossea del feto e quindi del neonato. Tra questi, la possibile relazione tra stato vitaminico D materno e la massa ossea fetale-neonatale è stata oggetto soprattutto di studi di associazione (Moon 2015).

La valutazione ecografica prenatale della lunghezza del femore è il parametro più comunemente utilizzato per valutare la biometria fetale. In 171 adolescenti gravide (età < 18 anni) americane lo stato vitaminico D materno valutato a circa 26 settimane di gestazione correlava significativamente con la lunghezza del femore fetale (Young 2012), mentre nessuna correlazione emergeva tra tale parametro e lo stato vitaminico D valutato alla 34ª settimana di gestazione in 424 donne inglesi (Mahon 2010). Nello studio di Iannou et al. i livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] misurati in 357 donne inglesi alla 34ª settimana di gestazione correlavano positivamente con il volume del femore fetale misurato mediante ecografia tridimensionale, suggerendo che un deficit di vitamina D durante la gravidanza possa determinare una crescita fetale sub-ottimale (Iannou 2012).

Viljakainen et al. hanno arruolato 125 donne in gravidanza per valutare la relazione tra i livelli di 25(OH)D materni misurati nel primo trimestre (8°-10ª settimana) e due giorni dopo il parto e la massa ossea tibiale del neonato misurata mediante Tomografia Computerizzata Quantitativa Periferica (pQCT). I nati da madri con livelli di 25(OH)D > 17 ng/ml (media dei valori medi delle due misurazioni dello stato vitaminico D materno) presentavano valori superiori di contenuto minerale osseo (BMC), valori superiori di *cross sectional area* e valori sovrapponibili di densità minerale ossea (BMD) rispetto ai

nati da madri con livelli di 25(OH)D < 17 ng/ml. Pertanto, secondo gli autori lo stato vitaminico D materno può influenzare l'acquisizione della massa ossea fetale durante il periodo intrauterino (Viljakainen 2010). In uno studio successivo 87 bambini della coorte precedente sono stati rivalutati all'età di 14 mesi. I livelli neonatali di 25(OH)D differivano nei due gruppi [14,5 ng/ml nei nati da madri con valori di 25(OH)D < 17 ng/ml vs 20,9 ng/ml nei nati da madri con valori di 25(OH)D > 17 ng/ml] ma erano sovrapponibili a 14 mesi (25,2 ng/ml vs 26,4 ng/ml, rispettivamente) grazie alla profilassi post-natale con vitamina D. Al follow-up non era più riscontrabile la differenza nei livelli di BMC tibiale presente in epoca neonatale, così come continuavano a non emergere differenze tra i livelli di BMD nei due gruppi. Al contrario, a 14 mesi i valori di *cross sectional area* tibiale restavano più elevati nei nati da madri con livelli di 25(OH)D > 17 ng/ml. Gli autori concludono quindi ribadendo l'importanza di promuovere uno stato vitaminico D materno ottimale durante la gravidanza in quando la profilassi post-natale con vitamina D, pur incrementando i livelli di 25(OH)D, pare correggere solo parzialmente le differenze relative ai processi di acquisizione della massa ossea che iniziano durante la vita intrauterina (Viljakainen 2011).

Alcuni studi hanno poi messo in relazione lo stato vitaminico D materno con la massa ossea del bambino nelle epoche successive della vita. Nello studio di Javaid et al. i livelli di 25(OH)D misurati in 198 donne inglesi alla 34ª settimana di gestazione correlavano positivamente con i valori di BMC lombare e del corpo intero, di *bone area* (BA) lombare e di BMD lombare e del corpo intero misurati nei rispettivi figli all'età di circa 9 anni.

Tali risultati suggeriscono che lo stato vitaminico D materno possa contribuire alla programmazione dei futuri processi di acquisizione di massa ossea (Javaid 2006). Questa osservazione è stata inizialmente supportata da dati derivati da un altro studio inglese (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) secondo cui l'esposizione della madre ai raggi ultravioletti B nel terzo trimestre di gravidanza era positivamente associata con i valori di BMC, BA e BMD del corpo intero in 6.955 bambini all'età di 9,9 anni (Sayers 2009). Al contrario nella successiva analisi di una sotto-popolazione dello studio precedente (3.960 coppie madre-bambino) i livelli materni di 25(OH)D valutati durante epoche variabili della gravidanza (primo, secondo o terzo trimestre) non correlavano con i valori di BMC a livello lombare e del corpo intero nei rispettivi figli all'età di 9,9 anni (Lawlor 2013). In particolare, nello studio di Lawlor et al. è stato arruolato un numero significativamente superiore di donne durante il terzo trimestre di gravidanza ($n=2.046$) rispetto allo studio di Javaid et al. Uno studio danese ha poi valutato i livelli di 25(OH)D in 850 donne alla 30° settimana di gravidanza senza riscontrare alcuna correlazione significativa con l'età della prima frattura nei figli (valutati fino all'età di 18 anni) (Petersen 2014). Per quanto riguarda la relazione tra stato vitaminico D materno ed acquisizione del picco di massa ossea, in una coorte australiana (341 coppie madre-figlio incluse nel *Western Australian Pregnancy Cohort Raine Study*) i livelli di 25(OH)D materni misurati alla 18° settimana di gravidanza correlavano positivamente con i valori di BMC e BMD del corpo intero misurati nei figli all'età di 20 anni. In particolare, i nati da madri con valori di 25(OH)D < 20 ng/ml presentavano una riduzione dei livelli di BMC e BMD pari al 2,7% e al 1,7%, rispettivamente, suggerendo che un deficit di vitami-

na D durante la gravidanza possa interferire con l'acquisizione del picco di massa ossea (Zhu 2014).

Ad oggi è stato pubblicato un unico studio di supplementazione con vitamina D in gravidanza avente come outcome la massa ossea del neonato. In tale studio, condotto arruolando 64 donne asiatiche residenti nel Regno Unito ed i rispettivi neonati, i livelli di BMC radiali neonatali non differivano tra i nati da madri che avevano ricevuto profilassi ($n=19$) con vitamina D (1.000 UI/die) e calcio (dose non specificata) durante il terzo trimestre ed i nati da madri che non avevano ricevuto alcuna supplementazione. Tale studio non permette ovviamente di trarre conclusioni definitive, anche perché è stato giudicato ad alto rischio di bias (Harvey 2014).

Come confermato anche da una recente revisione sistematica (Harvey 2014), gli studi di associazione suggeriscono che i livelli di 25(OH)D materni possano influenzare l'acquisizione della massa ossea del neonato e del bambino nelle epoche successive della vita. Ulteriori studi di intervento di alta qualità, come ad esempio lo studio MAVIDOS (*Maternal Vitamin D Osteoporosis Study*) attualmente in corso (Harvey 2012), sono necessari per chiarire questa associazione.

0-1 anno

La supplementazione con vitamina D è importante nei bambini nel primo anno di vita per la prevenzione del rachitismo carenziale, conseguenza estrema del deficit di vitamina D. La relazione tra stato vitaminico D e massa ossea nei primi 12 mesi di vita è stata valutata da un ridotto numero di studi, limitazione dovuta in parte alle difficoltà relative alla misurazione della massa ossea a questa età (necessità di utilizzare tecniche densitometriche con radiazioni ionizzanti, mancanza di valori di riferimento). A tale proposito un recente studio italia-

no ha valutato lo stato minerale osseo mediante densitometria ad ultrasuoni in 73 lattanti a 3 mesi di vita, suddivisi in tre gruppi (allattati al seno senza profilassi con vitamina D, allattati al seno sottoposti a profilassi, allattati con formula sottoposti o meno a profilassi). Dall'analisi dei dati è emerso che i bambini allattati al seno non sottoposti a profilassi presentavano uno stato minerale osseo ridotto rispetto agli altri due gruppi, nei quali i parametri densitometrici erano sovrapponibili. Lo studio evidenzia quindi un difetto di mineralizzazione ossea nei bambini allattati al seno che non ricevono la profilassi con vitamina D nei primi mesi di vita (Bagnoli 2013).

Alcuni studi hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulla massa ossea durante il primo anno di vita, senza dimostrare una relazione significativa tra i livelli circolanti di 25(OH)D ed i parametri densitometrici. Abrams et al. non hanno riscontrato una correlazione tra i livelli cordonali di 25(OH)D e i valori di BMC e di BMD del corpo intero misurati a una settimana o a 3 mesi di vita in un gruppo di lattanti sottoposti a profilassi con 400 UI/die di vitamina D, così come non è stata dimostrata una relazione tra gli incrementi dei livelli di 25(OH)D e della massa ossea (Abrams 2012). Holmlund-Suila et al. hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D a dosi differenti (400 vs 1.200 vs 1.600 UI/die) senza riscontrare, al follow-up a tre mesi, nessuna differenza tra i gruppi nei markers di turn over osseo o nei valori di BMD misurati a livello tibiale mediante tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT); come nello studio precedente i valori di 25(OH)D non correlavano con i parametri densitometrici (Holmlund-Suila 2012). Lo studio di Kim et al. ha dimostrato che la supplementazione con 200 UI/die di vitamina D in bambini allattati al

seno incrementava i valori di 25(OH)D senza però modificare i valori di BMC e BMD a livello lombare a 6 e 12 mesi di vita, rispetto ai lattanti alimentati al seno non sottoposti a profilassi (Kim 2010). Infine lo studio di Gallo et al. confermava che la profilassi con vitamina D ad alte dosi (400 vs 800 vs 1.200 vs 1.600 UI/die) non determinava un aumento significativo dei valori di BMC o BMD lombari, femorali o del corpo intero al follow-up a 12 mesi (Gallo 2013).

Riassumendo, la profilassi con vitamina D è fondamentale per garantire uno stato vitaminico sufficiente e per la prevenzione del rachitismo carenziale. In base agli studi finora pubblicati la somministrazione di vitamina D a dosi superiori a quelle normalmente utilizzate per la profilassi durante il primo anno di vita non appare giustificata per aumentare la massa ossea.

1-18 anni

Studi di associazione

Diversi studi hanno valutato la relazione tra lo stato vitaminico D e massa ossea nel bambino e nell'adolescente. Nella maggior parte degli studi è stata valutata la presenza o meno di un'associazione tra i livelli di 25(OH)D ed i valori attuali di massa ossea. Più raramente, lo stato vitaminico D basale è stato posto in relazione con l'incremento dei valori di massa ossea in studi longitudinali (Lehtonen-Veromaa 2002, Tylavsky 2007).

Diversi studi hanno dimostrato un'associazione positiva tra lo stato vitaminico D e la massa ossea. Uno stato vitaminico D ottimale [25(OH)D > 30 ng/ml] era positivamente associato con i livelli di BMC e BMD di avambraccio e corpo intero in bambini canadesi di 1,8-6,0 anni (Hazell 2015). In un altro studio in bambine finlandesi (10-12 anni) è stato dimostrato che il deficit grave di vitamina D

[25(OH)D < 10 ng/ml] si associava a ridotti valori di BMD a livello dell'osso corticale (radio distale e diafisi tibiale) e iperparatiroidismo secondario (Cheng 2003). Sempre in Finlandia, Outila et al. hanno dimostrato che un gruppo di ragazze (14-16 anni) con deficit di vitamina D [25(OH)D < 16 ng/ml] valutate durante il periodo invernale presentava valori ridotti di BMD a livello dell'avambraccio (Outila 2001), mentre Pekkinen et al. hanno riscontrato un'associazione positiva tra lo stato vitaminico D ed i livelli di BMD lombari e del corpo intero in un gruppo di bambini ed adolescenti (7-19 anni), indipendentemente dall'esercizio fisico (Pekkinen 2012). Lo studio di Al-Ghamdi et al. condotto in bambini ed adolescenti in Arabia Saudita ha evidenziato come livelli ridotti di 25(OH)D e livelli aumentati di paratormone (PTH) si associassero a valori ridotti di massa ossea nei soggetti di 6-9 anni e 13-14 anni (Al-Ghamdi 2012).

Per quanto riguarda la relazione fra vitamina D e acquisizione del picco di massa ossea, in uno studio condotto in un gruppo di giovani adulti maschi finlandesi (età 18,3-20,6 anni) la prevalenza di deficit grave di vitamina D era particolarmente elevata durante l'inverno [il 38,9% dei soggetti presentava livelli di 25(OH)D inferiori a 8 ng/ml] e i livelli di 25(OH)D correlavano positivamente con i valori di BMC misurati a livello lombare, del collo femorale, del trocantere e dell'anca, per cui gli autori concludevano che il deficit di vitamina D potesse alterare i processi di acquisizione del picco di massa ossea (Välimäki 2004). Risultati simili sono emersi dallo studio di Boot et al. che hanno sottolineato come lo stato vitaminico D rappresenti un importante determinante del picco di massa ossea in maschi e femmine danesi (17-31 anni) (Boot 2011). Inoltre, in uno studio longitudinale finlandese condotto in ragazze di 9-15 anni i livelli di 25(OH)D correlavano positivamente con gli incrementi di BMD a

livello lombare e femorale nei tre anni successivi (Lehtonen-Veromaa 2002). Altri studi non hanno evidenziato un'associazione significativa tra stato vitaminico D e massa ossea come ad esempio in adolescenti americani di 10-14 anni (Abrams 2005), in adolescenti indiani di 10-18 anni (Marwala 2005) o in ragazze americane di 12-14 anni (Talwar 2007). Lo studio di Abrams et al. non ha evidenziato neppure una relazione significativa tra stato vitaminico D e l'assorbimento intestinale di calcio (Abrams 2005). Nello studio di Kremer et al. condotto in ragazze californiane al momento dell'acquisizione del picco di massa ossea (16-22 anni), la massa ossea misurata sia a livello assiale che periferico non differiva tra soggetti con stato vitaminico sufficiente (≥ 30 ng/ml) o insufficiente (≤ 29 ng/ml) (Kremer 2009). Infine, nello studio longitudinale di Tylavsky et al. (bambini americani di 8-13 anni) i soggetti con livelli ridotti di 25(OH)D (< 18 ng/ml) presentavano un incremento maggiore della massa ossea dopo circa due anni di follow-up rispetto ai soggetti con stato vitaminico D ottimale [25(OH)D > 34 ng/ml] (Tylavsky 2007). Tra i vari fattori che possono influenzare la relazione tra stato vitaminico D e i processi di acquisizione della massa ossea in età pediatrica vi è la genetica. Alcuni polimorfismi del recettore della vitamina D (VDR) si sono dimostrati infatti associati alla massa ossea. Ad esempio Sanwalka et al. hanno dimostrato che il polimorfismo Bsm1 (genotipo BB) del VDR influenzava i livelli di massa ossea a livello lombare e del corpo intero in un gruppo di ragazze indiane di 15-18 anni (Sanwalka 2012) e lo studio di Jakubowska-Pietkiewicz et al. ha evidenziato come la presenza dei polimorfismi di Apa1 (genotipo aa) e di Fok1 (genotipo ff) del VDR favorissero l'acquisizione di livelli più elevati di massa ossea ed una migliore

struttura ossea in bambini ed adolescenti polacchi (6-18 anni) (Jakubowska-Pietkiewicz 2012).

Studi di supplementazione

Nel 2010 è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi di 6 studi randomizzati controllati (Andersen 2008, Cheng S 2005, Du 2004, El-Hajj Fuleihan 2007, El-Hajj Fuleihan 2006, Viljakainen 2006) per un totale di 541 soggetti supplementati con vitamina D e 343 soggetti ricevanti placebo (età 8-17 anni) riguardante l'effetto della supplementazione con vitamina D (variabile negli studi tra 132 UI/die e 14.000 UI/settimana per 1-2 anni) sulla massa ossea in bambini ed adolescenti sani (Winzenberg 2010, Winzenberg 2011). Complessivamente la meta-analisi ha mostrato un modesto effetto della supplementazione a livello della BMD lombare, effetto che non raggiungeva la significatività statistica. L'effetto della supplementazione diventava però significativo a livello del BMC del corpo intero e della BMD del rachide lombare suddividendo il campione in due gruppi, sulla base dello stato vitaminico D all'ingresso (< 14 ng/ml vs ≥ 14 ng/ml). Pertanto, gli autori concludono che la supplementazione con vitamina D può determinare un incremento clinicamente significativo della massa ossea nei soggetti con deficit di vitamina D. Simili conclusioni sono state riportate anche dall'IOM dopo un'ampia revisione della letteratura (Institute of Medicine 2011).

Gli studi pubblicati successivamente alla meta-analisi di Winzenberg et al. sono risultati generalmente in accordo con le conclusioni di quest'ultima. In tabella 1 sono riportati gli studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D in età pediatrica sui livelli circolanti di 25(OH)D e sulla massa ossea. Al-Shaar et al. hanno dimostrato in un gruppo di

adolescenti libanesi (età 10-17 anni) con deficit di vitamina D come la supplementazione per 12 mesi ad alte (14.000 UI/settimana) o basse dosi (1.400 UI/settimana) incrementasse i livelli di BMD a livello del collo femorale, aumentasse i livelli di BMD e modificasse la geometria ossea a livello della regione intertrocanterica esclusivamente nei soggetti di sesso femminile (Al-Shaar 2013). Lo studio di Ekbote et al. ha mostrato come la supplementazione con calcio e vitamina D (30.000 UI al mese per 12 mesi) aumentasse i valori di BMC e di BA a livello del corpo intero ed i livelli di massa magra e massa grassa in un gruppo di bambini indiani (età 2-4 anni) con deficit di vitamina D (Ekbote 2011). Hettiarachchi et al. hanno dimostrato come la supplementazione con calcio e basse dosi di vitamina D (100 UI/die) incrementasse i livelli di BMD lombare in un gruppo di bambini (età 3-5 anni) residenti in Sri Lanka (Hettiarachchi 2010). Khadilkar et al. non hanno invece riscontrato un effetto significativo della supplementazione con calcio e vitamina D (300.000 UI ogni 3 mesi per 12 mesi) sulla massa ossea a livello lombare e del corpo intero in un gruppo di adolescenti (età 14-15 anni) indiane di sesso femminile con deficit di vitamina D. Lo studio dimostrava però un incremento significativo dei livelli di BA e BMC a livello del corpo intero e di BMC lombare nelle ragazze che avevano presentato il menarca da meno di due anni (Khadilkar 2010). Molgaard et al. non hanno dimostrato un effetto significativo della supplementazione con vitamina D (200 UI/die vs 400 UI/die per 12 mesi vs placebo) sul rimodellamento osseo né sulla massa ossea lombare o del corpo intero in un gruppo di ragazze (11-12 anni) danesi ma hanno evidenziato come la supplementazione aumentasse i livelli di BMC e BMD del corpo intero nelle adolescenti con genotipo FF del VDR (Molgaard 2010). Nello stu-

dio di Ward et al. la supplementazione con vitamina D (150.000 UI ogni 3 mesi per 12 mesi) non influenzava la massa ossea né la geometria ossea rispetto al placebo in un gruppo di ragazze (12-14 anni) con deficit di vitamina D (Ward 2010) (tabella 1).

Alcuni studi hanno poi valutato l'effetto della supplementazione con calcio e vitamina D sulla massa ossea senza però valutare i livelli circolanti di 25(OH)D prima e dopo la supplementazione. Cheng et al. hanno arruolato 195 ragazze (età 10-12 anni) finlandesi suddividendole in 4 gruppi (calcio carbonato + 200 UI/die di vitamina D, calcio carbonato, calcio somministrato mediante prodotti caseari, placebo). Al follow-up a due anni la supplementazione con vitamina D non modificava significativamente la massa ossea (Cheng 2005). Nello studio di Greene et al. (20 coppie di gemelle, età 9-13 anni) la supplementazione con calcio e vitamina D (400 UI/die) per 6 mesi determinava un incremento significativo dell'area trabecolare, della densità trabecolare e dell'indice di resistenza a livello di radio e tibia ultra-distali ed un incremento dell'area corticale a livello della diafisi tibiale rispetto al placebo (Greene 2011). Infine, Khadilkar et al. hanno dimostrato come la supplementazione con calcio e vitamina D (30.000 UI/mese per 12 mesi) incrementasse i livelli di BMC del corpo intero in un gruppo di 214 ragazze indiane pre-menarca (8-12 anni) (Khadilkar 2012).

Una più recente revisione di revisioni sistematiche e meta-analisi di studi osservazionali e trial randomizzati su vitamina D e numerosi outcome (scheletrici ed extrascheletrici) non ha evidenziato una relazione significativa tra supplementazione con vitamina D e livelli di BMD (sia in generale che in siti specifici come avambraccio, rachide lombare ed anca) in età pediatrica (Theodoratou 2014).

Tabella 1. Studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sui livelli di 25(OH)D e sulla massa ossea in bambini ed adolescenti.

Studio	N	Paese	Età	Vit. D	Gruppi	Durata supplem.	25(OH)D basale, ng/ml (media $\pm$ DS)	25(OH-D) al follow-up, ng/ml (media $\pm$ DS)	Parametri valutati	Effetto della supplementazione sulla massa ossea e/o muscolare
Andersen 2008**	26	Danimarca	10,1-14,7 anni (F Pakistane)	D3	400 UI/die 800 UI/die - placebo	12 mesi	6,8 (4,8-8,4) [^] 3,5 (2,1-6,8) [^] 2,9 (2,1-9,4) [^]	18,8 (11,5-24,6) [^] 11,7 (11,4-25,6) [^] 2,3 (2,0-6,4) [^]	DXA corpo intero e lombare, markers turn over osseo	Nessun effetto della supplementazione con vitamina D sui markers di turn over osseo né sulla massa ossea.
Hettiarachchi 2010	60	Sri Lanka	3-5 anni	*	100 UI/die + 450 mg/die calcio - controlli (non supplem.)	9 mesi	28,8 $\pm$ 12,9 41,4 $\pm$ 10,6	38,5 $\pm$ 11,0 38,5 $\pm$ 14,8	DXA lombare e femorale	La supplementazione con calcio e vitamina D aumentava i livelli di BMD lombare.
Molgaard 2010	221	Danimarca	11-12 anni (F)	D3	200 UI/die 400 UI/die - placebo	12 mesi	16,8 $\pm$ 7,0 17,8 $\pm$ 6,6 17,4 $\pm$ 6,8	21,2 $\pm$ 6,5 23,2 $\pm$ 5,7 15,9 $\pm$ 7,1	DXA corpo intero e lombare, markers di turn over osseo	La supplementazione aumentava i livelli di BMC e BMD del corpo intero nei soggetti con genotipo FF del VDR.
Viljakainen 2006**	228	Finlandia	11-12 anni (F)	D3	200 UI/die 400 UI/die - placebo	12 mesi	18,5 $\pm$ 7,0 18,7 $\pm$ 6,5 19,1 $\pm$ 7,3	Incremento di 2,2 $\pm$ 6,1 Incremento di 4,8 $\pm$ 5,4 Decremento di 2,0 $\pm$ 4,8	DXA lombare e femorale, markers di turn over osseo	Nei gruppi supplementati aumentavano i valori di BMC femorali e si riducevano i markers di riassorbimento osseo. La supplementazione con 400 UI/die aumentava i livelli di BMC lombare.
Al-Shaar 2013	338	Libano	10-17 anni	D3	1.400 UI/sett. (M) 14.000 UI/sett. (M) - placebo (M) 1.400 UI/sett. (F) 14.000 UI/sett. (F) - placebo (F)	12 mesi	15,2 (12,1-18,8) [°] (M) 15,5 (11,7-18,7) [°] (M) 16,0 (12,9-19,5) [°] (M) 11,3 (8,7-15,6) [°] (F) 12,6 (10,0-18,7) [°] (F) 11,7 (8,7-11,7) [°] (F)	Incremento di 3,7 $\pm$ 5,0 (M) Incremento di 18,6 $\pm$ 9,4 (M) Incremento di 0,9 $\pm$ 5,1 (M) Incremento di 3,2 $\pm$ 9,2 (F) Incremento di 23,8 $\pm$ 30,3 (F) Incremento di 1,5 $\pm$ 5,4 (F)	DXA anca e composizione corporea; software per analisi strutturale dell'anca	Nelle F la suppl. con vit. D (alte e basse dosi) aumentava i livelli di BMD e riduceva il rapporto di instabilità a livello del collo femorale, aumentava i livelli di BMD e la <i>cross sectional area</i> a livello della regione intertrocanterica ed il diametro esterno della diafisi (geometria ossea).
Ekbote 2011	60	India	2-4 anni	D3	30.000 UI/mese + 405 mg calcio (5/7 giorni) 30.000 UI/mese + 156 mg calcio (5/7 giorni)	12 mesi	10,0 $\pm$ 10,8 7,6 $\pm$ 10,8	25,7 $\pm$ 9,6 23,2 $\pm$ 4,8	DXA corpo intero, composizione corporea	La supplementazione con calcio e vit. D aumentava i livelli di BMC e BA del corpo intero ed i livelli di massa magra e massa grassa in entrambi i gruppi. I livelli di BMC del corpo intero aumentavano di più nel gruppo che riceveva più calcio.
El-Hajj Fuleihan 2006**	179	Libano	10-17 anni (F)	D3	1.400 UI/sett. 14.000 UI/sett. - placebo	12 mesi	14 $\pm$ 9 14 $\pm$ 8 14 $\pm$ 7	17 $\pm$ 6 38 $\pm$ 31 16 $\pm$ 8	DXA lombare, anca, avambraccio, corpo intero, composizione corporea	La massa magra aumentava in entrambi i gruppi supplementati. I valori di BA e di BMC dell'anca aumentavano nel gruppo supplementato con alte dosi. Nelle F pre-menarca la massa magra ed i livelli di BMC del trocantere aumentavano in entrambi i gruppi supplementati, i livelli di BMD lombare aumentavano nel gruppo supplementato con basse dosi.
Khadiolkar 2010	50	India	14-15 anni (F)	D2	300.000 UI/3 mesi + 250 mg/die calcio - placebo + 250 mg/die calcio	12 mesi	9,8 (5,1-13,3) [^] 8,3 (5,1-12,2) [^]	30,1 (25,7-34,2) [^] 11,2 (6,7-13,6) [^]	DXA corpo intero e lombare	Nelle F entro due anni dal menarca la supplementazione con vitamina D aumentava i livelli di BA e BMC del corpo intero e di BMC lombare.
Ward 2010	73	Regno Unito	12-14 anni (F)	D2	150.000 UI/3 mesi - placebo	12 mesi	7,2 $\pm$ 3,2 7,2 $\pm$ 3,0	22,4 $\pm$ 3,6 6,3 $\pm$ 2,6	DXA lombare, pQCT radiale e tibiale	La supplementazione con vitamina D non aveva effetto sulla massa ossea né sulla geometria ossea.

* non specificato, ° mediana (IQR), ^ mediana (25°-75° percentile); ** studi inclusi nella meta-analisi di Winzenberg et al. (Winzenberg 2010); F: femmine; M: maschi

Vitamina D e muscolo

Oltre a promuovere l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, la vitamina D favorisce ulteriormente i processi di acquisizione della massa ossea stimolando lo sviluppo del tessuto muscolare. La vitamina D, infatti, contribuisce alla regolazione dei livelli intracellulari di calcio e della differenziazione e della composizione delle proteine contrattili che formano il muscolo (Girgis 2013). Il muscolo rappresenta il principale stimolo meccanico per la crescita e lo sviluppo del tessuto osseo; il carico e la tensione esercitati dalla massa muscolare sull'osso, infatti, sono essenziali per il controllo dei meccanismi biologici che determinano la forza e la resistenza dell'osso stesso. Pertanto secondo tale teoria, detta dell'unità "muscolo-ossea", la vitamina D può influenzare l'acquisizione della massa ossea sia agendo direttamente a livello osseo che indirettamente a livello muscolare (Frost 2000). Ad ulteriore conferma di questo effetto indiretto della vitamina D sulla massa ossea uno studio ha dimostrato come in un gruppo di adolescenti spagnoli (età 12,5-17,5 anni) lo stato vitaminico D e l'esercizio fisico interagissero positivamente nel determinare i livelli di BMC del corpo intero e degli arti inferiori (Valtueña 2012).

Il deficit di vitamina D è stato associato con lo sviluppo di ipotonia muscolare sia in età evolutiva che in età adulta. Tale ipotonia, frequente nel rachitismo carenziale, interessa soprattutto la muscolatura prossimale determinando la comparsa di sintomi come ritardo nell'acquisizione della deambulazione autonoma nel bambino o difficoltà a salire le scale nell'adolescente (McCarthy 2014). Il deficit grave di vitamina D può interessare anche la muscolatura cardiaca fino allo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa (Brown 2009).

Ad oggi un numero limitato di studi ha valutato il ruolo della vitamina D nella promozione della forza muscolare in bambini ed adolescenti. Tra gli studi di associazione, Ward et al. hanno dimostrato un'associazione positiva statisticamente significativa tra lo stato vitaminico D e la forza e la potenza muscolare, la velocità e l'altezza del salto in 99 ragazze inglesi di 12-14 anni (Ward 2009). Uno studio condotto in Cina (301 ragazze, età 15 anni) ha dimostrato che i soggetti con livelli di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml presentavano una forza dell'impugnatura (*hand grip strength*) superiore rispetto ai soggetti con deficit di vitamina D (Foo 2009). Uno studio multicentrico europeo ha dimostrato in 1.006 adolescenti (età 12,5-17,5 anni) una

relazione positiva tra stato vitaminico D e performance cardiorespiratoria nei maschi, e tra stato vitaminico D e forza dell'impugnatura nelle femmine (Valtueña 2013). Inoltre, un recente studio inglese ha dimostrato un'associazione significativa tra i livelli di 25(OH)D valutati in 678 gestanti alla 34° settimana e la forza dell'impugnatura misurata nei rispettivi figli all'età di quattro anni, suggerendo che lo stato vitaminico D durante il terzo trimestre di gravidanza possa contribuire ad influenzare lo sviluppo muscolare futuro del bambino, agendo primariamente sulla forza muscolare (Harvey 2014). Al contrario uno studio longitudinale condotto in 217 ragazze valutate dall'età di 11 anni fino a 18 anni non ha riscontrato un'associazione significativa tra lo stato vitaminico D e lo sviluppo della massa e della forza muscolare (nessuna differenza tra i soggetti con livelli circolanti di 25(OH)D superiori o inferiori a 20 ng/ml sia longitudinalmente che trasversalmente) (Wang 2013).

Alcuni studi hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sul tessuto muscolare in età evolutiva (tabella 2). Nel già citato studio di El-Hajj Fuleihan et al. la supplementazione con alte (14.000 UI/settimane) o basse dosi (1.400 UI/settimana) di

Tabella 2. Studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sui livelli di 25(OH)D e sul tessuto muscolare in bambini ed adolescenti.

Studio	N	Paese	Età	Vit. D	Gruppi	Durata suppl.	25(OH)D basale, ng/ml (media ± DS)	25(OH)D al follow-up, ng/ml (media ± DS)	Parametri valutati	Effetto della supplementazione sulla massa ossea e/o muscolare
El-Hajj Fuleihan 2006	179	Libano	10-17 anni (F)	D3	• 1.400 UI/sett. • 14.000 UI/sett. • placebo	12 mesi	14 ± 9 14 ± 8 14 ± 7	17 ± 6 38 ± 31 16 ± 8	<i>Grip strength</i>	Nessun effetto della supplementazione con vitamina D sui valori di grip strength.
Goswami 2012	173	India	21,7 ± 4,4 anni (F)	D3	• 60.000 UI/sett. x 8 sett. poi 60.000 UI/2 sett. per 4 mesi • Vit. D (come prima) + 1 grammo/die calcio • 1.000 mg/die calcio • placebo	6 mesi	9,5 ± 3,5 9,2 ± 3,4 9,9 ± 3,3 8,6 ± 3,3	27,0 ± 9,5 29,9 ± 8,3 8,1 ± 2,9 7,7 ± 3,6	<i>Hand grip strength, pinch grip strength</i>	La supplementazione con vitamina D non migliorava la forza muscolare nelle giovani donne.
Shanely 2014	33	USA	16,2 ± 0,19 anni (M)	D2	• 600 UI/die • placebo	6 settimane	~ 24 ~ 26	~ 27 ~ 24	<i>Vertical jump test, leg/back tests</i>	Nessun effetto della supplementazione con vitamina D sulla funzione muscolare o sul danno muscolare indotto dall'esercizio.
Ward 2010	73	Regno Unito	12-14 anni (F)	D2	• 150.000 UI/3 mesi • placebo	12 mesi	7,2 ± 3,2 7,2 ± 3,0	22,4 ± 3,6 6,3 ± 2,6	<i>Jumping mechanography, grip strength</i>	La supplementazione con vitamina D aumentava l'efficienza del movimento ma non aveva effetto sulla forza o sulla potenza muscolare.

vitamina D per un anno non influenzava i valori di forza dell'impugnatura rispetto al placebo in 179 adolescenti libanesi (età 10-17 anni) di sesso femminile (El-Hajj Fuleihan 2006). Parimenti, altri due studi di supplementazione non hanno dimostrato un effetto della vitamina D sul tessuto muscolare. Goswami et al. non hanno riscontrato un effetto della supplementazione con vitamina D (60.000 UI/settimana per 8 settimane, poi 60.000 UI ogni 2 settimane per 4 mesi) sulla forza muscolare in 173 giovani adulte indiane con livelli basali di 25(OH)D nel range del deficit grave di vitamina D (Goswami 2012). La profilassi con 600 UI/die di vitamina D per 6 settimane non modificava la funzione muscolare o il danno muscolare indotto dall'esercizio rispetto al placebo in 33 adolescenti americani di sesso maschile [età 16 anni, livelli basali di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml] (Shanely 2014). Al contrario la supplementazione con 150.000 UI di vitamina D ogni 3 mesi per un anno aumentava l'efficienza del movimento ma non aveva effetto sulla forza o sulla potenza muscolare in 73 adolescenti inglesi di sesso femminile (età 12-14 anni) con deficit grave di vitamina D (Ward 2010).

Conclusioni

L'evidenza attuale basata sugli studi di associazione e di supplementazione disponibili sembra confermare un effetto positivo della supplementazione con vitamina D sui processi di acquisizione della massa ossea in bambini ed adolescenti con deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml].

Per quanto riguarda la relazione tra vitamina D e muscolo, il deficit grave di vitamina D si associa ad ipotonia muscolare sia nel bambino che nell'adolescente, come risulta particolarmente evidente nei soggetti affetti da rachitismo carenziale. L'associazione tra stato vitaminico D e massa muscolare esercita un'azione positiva sui processi di acquisizione della massa ossea. I pochi studi che hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sulla forza muscolare non consentono di trarre conclusioni definitive, in quanto studi condotti su casistiche relativamente piccole e con breve follow-up (variabile tra 6 settimane e 12 mesi).

Infine, è opportuno sottolineare come numerosi fattori possano influenzare i risultati sia degli studi di associazione che di supplementazione, come ad esempio la numerosità del campione arruolato e la relativa potenza

statistica dello studio, i livelli basali di 25(OH)D, la stagione dell'anno in cui viene effettuata la valutazione dello stato vitaminico D, le modalità di profilassi con vitamina D (dose e durata), l'apporto giornaliero di calcio, l'etnia, il sesso, la maturazione puberale dei partecipanti, l'attività fisica e la massa magra/muscolare. Inoltre, anche la metodica di dosaggio dei livelli di 25(OH)D e quella di valutazione dello stato minerale osseo (tecnica densitometrica, sito di misurazione) possono influire sui risultati degli studi (Lewis 2015). Pertanto, ulteriori studi controllati di durata maggiore e condotti su più ampie casistiche sono necessari per chiarire l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella promozione dell'acquisizione della massa ossea durante l'età evolutiva.

Per quanto riguarda la gravidanza gli studi disponibili, essenzialmente di associazione, sembrano indicare che lo stato vitaminico D materno possa influenzare i processi di acquisizione della massa ossea del feto e del nascituro, anche nelle epoche successive della vita fino al raggiungimento del picco di massa ossea. Tali risultati rappresentano quindi un'ulteriore indicazione per promuovere la profilassi con vitamina D durante la gravidanza.

Bibliografia

- Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5576-5581.
- Abrams SA, Hawthorne KM, Rogers SP, et al. Effects of ethnicity and vitamin D supplementation on vitamin D status and changes in bone mineral content in infants. *BMC Pediatr* 2012; 12: 6.
- Al-Ghamdi MA, Lanham-New SA, Kahn JA. Differences in vitamin D status and calcium metabolism in Saudi Arabian boys and girls aged 6 to 18 years: effects of age, gender, extent of veiling and physical activity with concomitant implications for bone health. *Public Health Nutr* 2012; 15(10): 1845-53.
- Al-Shaar L, Nabulsi M, Maalouf J, et al. Effect of vitamin D replacement on hip structural geometry in adolescents: a randomized controlled trial. *Bone* 2013; 56(2): 296-303.
- Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr* 2008; 100(1): 197-207.
- Bagnoli F, Casucci M, Toti S, et al. Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D. *Minerva Pediatr* 2013; 65(3): 253-60.
- Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010; 46(2): 336-41.
- Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. The relation between 25-hydroxyvitamin D with peak bone mineral density and body composition in healthy young adults. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(5-6): 355-60.
- Brown J, Nunez S, Russell M, et al. Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(6): 818-23.
- Cheng S, Lyytikäinen A, Kroger H, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12 year old girls: a 2 year randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5): 1115-26.
- Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(3): 485-492.

- Du X, Zhu K, Trube A, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr* 2004; 92(1): 159-68.
- Ekbote VH, Khadilkar AV, Chiplonkar SA, et al. A pilot randomized controlled trial of oral calcium and vitamin D supplementation using fortified laddoos in underprivileged Indian toddlers. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(4): 440-6.
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 405-12.
- El-Hajj Fuleihan G, Vieth R. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal health in children and adolescents. In: Burckhardt P, Heaney R, Dawson-Hughes B editor(s). *Nutritional Aspects of Osteoporosis 2006, Proceedings of the International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis, 4-6 May 2006, Lausanne, Switzerland*. Elsevier, 2007.
- Foo LH, Zhang Q, Zhu K, et al. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls. *J Nutr* 2009; 139(5): 1002-7.
- Frost HM, Schöna E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(6): 571-90.
- Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309(17): 1785-92.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34(1): 33-83.
- Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-43.
- Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, et al. Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4709-16.
- Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2011; 22(2): 489-98.
- Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18(45): 1-190.
- Harvey NC, Javaid K, Bishop N, et al. MAVIDOS Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial. *The MAVIDOS Study Group. Trials* 2012; 13: 13.
- Harvey NC, Moon RJ, Sayer AA, et al. Maternal antenatal vitamin D status and offspring muscle development: findings from the Southampton Women's Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 330-7.
- Hazell TJ, Pham TT, Jean-Philippe S, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and bone mineral content in preschool-aged children. *J Clin Densitom* 2015; 18(1): 60-7.
- Hettiarachchi M, Lekamwasam S, Liyanage C. Long-term cereal-based nutritional supplementation improved the total spine bone mineral density amongst Sri Lankan preschool children: a randomized controlled study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(6): 555-63.
- Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, et al. High-dose vitamin D intervention in infants—effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 4139-47.
- Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): E2070-7.
- IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press 2011.
- Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep* 2012; 39(5): 6243-50.
- Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367(9504): 36-43.
- Khadilkar A, Kadam N, Chiplonkar S, et al. School-based calcium-vitamin D with micronutrient supplementation enhances bone mass in underprivileged Indian premenarchal girls. *Bone* 2012; 51(1): 1-7.
- Khadilkar AV, Sayyad MG, Sanwalka NJ, et al. Vitamin D supplementation and bone mass accrual in underprivileged adolescent Indian girls. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19(4): 465-72.
- Kim MJ, Na B, No SJ, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breast-fed infants. *J Korean Med Sci* 2010; 25(1): 83-9.
- Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, et al. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 67-73.
- Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, et al. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381(9884): 2176-83.
- Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6): 1446-1453.
- Lewis RD, Laing EM. Conflicting reports on vitamin D supplementation: Evidence from randomized controlled trials. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 410: 11-8.
- Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1): 14-9.
- Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 477-482.
- McCarthy EK, Kiely M. Vitamin D and muscle strength throughout the life course: a review of epidemiological and intervention studies. *J Hum Nutr Diet* 2014 [Epub ahead of print].
- Mølgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, et al. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone* 2010; 46(2): 432-9.
- Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Endocrinology in pregnancy: Influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the fetal skeleton. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2): R69-83.
- Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(2): 206-210.
- Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, et al. Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. *PLoS One* 2012; 7(7): e40090.
- Petersen SB, Olsen SF, Mølgaard C, et al. Maternal vitamin D status and offspring bone fractures: prospective study over two decades in Aarhus City, Denmark. *PLoS One* 2014; 9(12): e114334.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5): 565-76.
- Sanwalka N, Khadilkar A, Chiplonkar S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass indices in post-menarchal Indian adolescent girls. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(1): 108-15.
- Shanely RA, Nieman DC, Knab AM, et al. Influence of vitamin D mushroom powder supplementation on exercise-induced muscle damage in vitamin D insufficient high school athletes. *J Sports Sci* 2014; 32(7): 670-9.
- Talwar SA, Swedler J, Yeh J, et al. Vitamin-D nutrition and bone mass in adolescent black girls. *J Natl Med Assoc* 2007; 99(6): 650-657.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: g2035.

- Tylavsky FA, Ryder KM, Li R, et al. Preliminary findings: 25-OH-D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(5): 462-470.
- Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E, et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 76-80.
- Valtueña J, Gracia-Marco L, Huybrechts I, et al. Cardiorespiratory fitness in males, and upper limbs muscular strength in females, are positively related with 25-hydroxyvitamin D plasma concentrations in European adolescents: the HELENA study. *QJM* 2013; 106(9): 809-21.
- Valtueña J, Gracia-Marco L, Vicente-Rodríguez G, et al. Vitamin D status and physical activity interact to improve bone mass in adolescents. *The HELENA Study. Osteoporos Int* 2012; 23(8): 2227-37.
- Viljakainen HT, Korhonen T, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood—a prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2011; 22(3): 883-91.
- Viljakainen HT, Natri AM, Karkkainen M, et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1 year intervention. *J Bone Miner Res* 2006; 21(6): 836-44.
- Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1749-57.
- Wang R, Alen M, Yu Z, et al. Does serum 25-hydroxyvitamin D influence muscle development during puberty in girls? A 7-year longitudinal study. *PLoS One* 2013; 8(12): e82124.
- Ward KA, Das G, Berry JL, et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 559-63.
- Ward KA, Das G, Roberts SA, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(10): 4643-51.
- Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 140-50.
- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7254.
- Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, et al. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD006944.
- Young BE, McNanley TJ, Cooper EM, et al. Maternal vitamin D status and calcium intake interact to affect fetal skeletal growth in utero in pregnant adolescents. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(5): 1103-12.
- Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1088-95.

AZIONI EXTRASCHELETRICHE DELLA VITAMINA D

INFEZIONI RESPIRATORIE

Abbreviazioni

- OMA: otite media acuta
- VRS: virus respiratorio sinciziale

Introduzione

Il ruolo della vitamina D nelle infezioni respiratorie è stato oggetto di numerosi studi, nonché di revisioni sistematiche della letteratura, volti a stabilire l'esistenza di un rapporto tra il deficit di vitamina D e la morbilità per patologie respiratorie, tanto nel bambino quanto nell'adulto (Walker 2009, Hughes 2009, Chesney 2010, Bartley 2010, Schwalfenberg 2011, Bozzetto 2012, Esposito 2013, Bryson 2014, de Sa Del Fiol 2015, Kearns 2015, Ali 2015). Molti di questi lavori si riferiscono a studi *cross-sectional*, i cui risultati sono stati ottenuti confrontando i livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] in un gruppo di bambini affetti da una determinata patologia con quelli di un gruppo di controllo di soggetti sani. Altri lavori hanno adoperato un disegno prospettico, valutando in modo longitudinale i rapporti tra deficit di vitamina D e probabilità di sviluppo di infezioni in un determinato arco temporale. Altri ancora hanno avuto un disegno retrospettivo. A fronte di tutti questi lavori ad oggi esiste un numero relativamente ridotto di studi di intervento, mirati a comprendere se la profilassi o la terapia con vitamina D possa prevenire le infezioni respiratorie ovvero favorirne la guarigione o condizionarne comunque l'outcome.

Funzioni immunomodulatrici della vitamina D

La vitamina D esercita importanti e pleiotropiche funzioni tanto sull'immunità innata quanto su quella adattativa, sì da potere essere annoverata

a buon diritto tra gli immunomodulatori. Per una descrizione di queste funzioni si veda quanto riportato nel capitolo "Altre infezioni".

Rapporti tra infezioni respiratorie e deficit di vitamina D

Diversi studi *cross-sectional* hanno evidenziato un'associazione tra deficit di vitamina D e infezioni respiratorie ricorrenti e/o gravi, tanto nei paesi a più basso tenore socio-economico quanto nei paesi occidentali (Oduwole 2010, Roth 2010, Aydın 2011, Inamo 2011, Yildiz 2012, Cayir 2014). Inoltre, è stato osservato che la polmonite acquisita in comunità può avere un decorso più grave in bambini affetti da rachitismo carenziale (Banajeh 2009). Per quanto riguarda l'età neonatale, uno studio svolto su neonati ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Neonatale per infezioni respiratorie acute ha riscontrato in questi ultimi livelli significativamente più bassi di 25(OH)D rispetto ad un gruppo di neonati sani di controllo (Karatekin 2009). Altri lavori non hanno invece dimostrato differenze significative nei livelli di 25(OH)D in bambini in età prescolare ospedalizzati per infezioni respiratorie acute gravi rispetto ad un gruppo di soggetti sani (Mc Nally 2009). Da un'analisi post-hoc dei risultati emergeva comunque che i bambini con forme più gravi, richiedenti ricovero in Unità di Terapia Intensiva, presentavano valori di 25(OH)D significativamente inferiori rispetto ai bambini ricoverati in corsia e al gruppo di controllo. Un'associazione tra deficit di vitamina D e infezioni respiratorie è stata dimostrata anche con studi prospettici. E' noto ad esempio che i livelli materni di 25(OH)D in gravidanza correlano con i valori cordonali e neonatali di 25(OH)D. Alcuni studi prospettici hanno pertanto osservato una correlazio-

ne inversa tra livelli di 25(OH)D nella gestante e morbilità per infezioni respiratorie nei primi anni di vita (Morales 2012, Magnus 2013). Altri lavori, comunque, non hanno confermato quest'associazione (de Jongh 2013).

Camargo et al. hanno invece dimostrato in un gruppo di 1.105 bambini residenti in Nuova Zelanda, reclutati alla nascita e seguiti fino all'età di 5 anni che ridotti livelli cordonali di 25(OH)D [i livelli cordonali medi di 25(OH)D erano pari a 17 ng/ml] si associavano ad un rischio significativamente aumentato di infezioni respiratorie nel loro complesso a 3 mesi di vita. Nella stessa coorte, i livelli cordonali di 25(OH)D erano inversamente associati al rischio di wheezing a 3, 15 e 5 anni di vita (Camargo 2011). Uno studio svolto con analogo disegno in Germania ha condotto a risultati abbastanza sovrapponibili, dimostrando un'aumentata probabilità di sviluppare infezioni respiratorie nel primo anno di vita in bambini con livelli cordonali di 25(OH)D ridotti (<10 ng/ml), con un'associazione più stretta nei nati nei mesi autunnali e da madri non allergiche (Łuczyńska 2014). Analogamente, un'associazione è stata osservata tra livelli cordonali di 25(OH)D e rischio di infezioni respiratorie delle basse vie in bambini egiziani nei primi 2 anni di vita (Mohamed 2013).

Un altro studio prospettico olandese condotto su 156 neonati ha messo in relazione i livelli cordonali di 25(OH)D con la probabilità di sviluppare una bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (VRS) entro il primo anno di vita (Belderbos 2011). Gli autori hanno rilevato livelli più bassi alla nascita di 25(OH)D nei bambini prone allo sviluppo di bronchiolite, con un rischio 6 volte aumentato in quelli che presentavano livelli < 20 ng/ml rispetto a quelli con valori > 30 ng/ml. I livelli di 25(OH)D non sembrano comun-

que influenzare outcome robusti di suscettibilità alla bronchiolite, come i tassi di ospedalizzazione (Roth 2009). L'esistenza di un rapporto tra livelli di 25(OH)D e probabilità di ammalare di infezione respiratoria è stata dimostrata in studi prospettici svolti anche oltre l'anno di vita. Un importante studio canadese svolto su 843 bambini di età 3-15 anni, seguiti per circa 6 mesi, ha ad esempio dimostrato che la probabilità di ammalare di infezione respiratoria è influenzata tanto dall'età del bambino quanto dai livelli circolanti di 25(OH)D (Science 2013). In particolare, è stato dimostrato che livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml comportano un rischio aumentato del 50% di avere almeno una infezione respiratoria confermata dall'indagine virologica (Hazard Ratio 1,51; IC 95% 1,10-2,07; $p=0,011$) mentre livelli < 20 ng/ml si associano ad un rischio del 70% (Hazard Ratio 1,67; IC 95% 1,16-2,40; $p=0,006$). Questa associazione veniva confermata anche da un'analisi multivariata.

In un altro studio, svolto su 240 bambini finlandesi ospedalizzati per wheezing parainfettivo, ridotti livelli di 25(OH)D risultavano associati alla probabilità di isolamento del VRS, del rinovirus o di isolamento virale multiplo dalle vie aeree superiori (Jartti 2010).

Per quanto riguarda l'Otite Media Acuta (OMA) uno studio prospettico ha fatto registrare un rischio significativo di OMA febbrile in un gruppo di 475 bambini colombiani in età scolare, non rilevando comunque effetti sugli altri sintomi respiratori associati a infezione (Thornton 2013).

È interessante rilevare come alcuni studi abbiano dimostrato un'associazione tra polimorfismi a singolo nucleotide del recettore per la vitamina D (VDR) e suscettibilità alle infezioni respiratorie in generale o alla bronchiolite da VRS (Roth 2008, Kresfelder 2011), mentre altri abbiano registrato un'associazio-

ne tra alcuni aplotipi della proteina legante la vitamina D (*vitamin D binding protein*) e la probabilità di ammalare di bronchiolite, soprattutto di forme gravi (Randolph 2014).

Altri lavori hanno valutato il rischio di infezione respiratoria in rapporto ai livelli di 25(OH)D in pazienti affetti da altre malattie di base, in particolare la fibrosi cistica. A questo proposito, due studi retrospettivi hanno messo in evidenza un rapporto tra deficit di vitamina D e, rispettivamente, probabilità di colonizzazione da *Pseudomonas* e numero di esacerbazioni infettive polmonari (Simoneau 2014, Mc Cauley 2014).

Ruolo della vitamina D nella prevenzione o nella terapia delle infezioni respiratorie

Gli effetti della terapia con vitamina D nella prevenzione o nel trattamento delle infezioni respiratorie sono stati oggetto di quattro revisioni sistematiche della letteratura (Charan 2012, Jolliffe 2013, Bergman 2013, Mao 2013), di cui tre corredate di meta-analisi; di queste ultime una risulta di ottima qualità (Bergman 2013). Questa revisione, risalente al 2013, ha incluso 11 studi randomizzati controllati (RCT), di cui 5 svolti su popolazioni pediatriche (Manaseki-Holland 2010, Urashima 2010, Majak 2011, Manaseki-Holland 2012, Camargo 2012). Di questi 5 studi, 4 hanno riguardato la prevenzione delle infezioni respiratorie (Urashima 2010, Majak 2011, Manaseki-Holland 2012, Camargo 2012) e uno tanto la prevenzione quanto la terapia (Manaseki-Holland 2010). Gli autori della suddetta meta-analisi hanno concluso per un effetto protettivo della vitamina D sulle infezioni respiratorie (OR 0,64; IC 95% 0,49-0,84). Gli stessi autori rilevavano comunque la presenza di una discreta eterogeneità tra i diversi studi e l'esistenza di un probabile bias di pubblicazione. Inoltre,

nella stessa meta-analisi veniva osservato un effetto superiore della terapia con vitamina D nei lavori in cui questa era stata adoperata con una somministrazione giornaliera, piuttosto che in quelli che avevano impiegato la somministrazione in bolo (OR 0,51 vs OR 0,86; $p=0,01$). Riguardo allo studio di Majak et al. va detto che questo studio, svolto in bambini di età 5-18 anni, ha riguardato la prevenzione dell'asma parainfettivo, più che le infezioni in sé, dimostrando un effetto statisticamente significativo della somministrazione di 500 UI/die di vitamina D in aggiunta al cortisonico inalatorio nel ridurre il numero di riacutizzazioni di asma rispetto a bambini che avevano ricevuto un trattamento con solo steroide. Lo studio di Camargo et al. ha invece riguardato la supplementazione del latte vaccino con 300 UI/die di vitamina D per 3 mesi in bambini monogoli, di cui la maggioranza con livelli ematici di 25(OH)D gravemente ridotti (livelli medi 7 ng/ml) (Camargo 2012). Gli autori osservavano un dimezzamento nella frequenza di infezioni respiratorie (0,80 vs 0,45; RR 0,52; IC 95% 0,31-0,89; $p=0,047$), indipendentemente dall'aumento dei livelli ematici ottenuti dopo il periodo di trattamento. Due studi, entrambi di uno stesso gruppo di ricercatori, sono stati svolti in bambini di etnia afghana e hanno riguardato l'impiego della vitamina D nelle polmoniti del bambino. Nel primo di questi studi, la supplementazione con 100.000 UI di vitamina D insieme con la terapia antibiotica in bambini di età < 3 anni affetti da polmonite acquisita in comunità, pur non riducendo i tempi di guarigione, si dimostrava in grado di ridurre nella misura del 13% la probabilità di recidiva a 3 mesi (RR 0,78; IC 95% 0,64-0,94; $p=0,01$) (Manaseki-Holland 2010) con un *number needed to treat* di 8. Nel secondo, svolto su una popolazione di pazien-

ti pediatrici di età 1-11 mesi, di cui una buona percentuale in condizioni di grave malnutrizione (20% peso per età Z-score < -2 e 47% peso per età Z-score < -1), la somministrazione ogni 3 mesi di un bolo di 100.000 UI di vitamina D non si dimostrava in grado di prevenire l'insorgenza di una polmonite acquisita in comunità (Manaseki-Holland 2012). Nel lavoro di Urashima et al. invece un gruppo di ricercatori ha valutato gli effetti della supplementazione con vitamina D per 4 mesi alla dose di 1.200 UI/die sulla prevenzione dell'influenza in bambini giapponesi di età 6-15 anni, con o senza patologie di base (Urashima 2010). Il lavoro, gravato da una perdita al follow-up superiore alla soglia del 20%, ha dimostrato nel gruppo attivo una riduzione dell'incidenza di influenza A (ma non sull'influenza B) e nel numero di attacchi di asma, comunque, limitatamente ai primi 2 mesi di trattamento.

Non rientrano nella meta-analisi di cui sopra di Bergman et al. altri 5 studi di intervento (Kumar 2011, Choudary 2012, Marchisio 2013, Dubnov-Raz 2014, Grant 2015) non riportati in essa perché successivi al 2013 oppure perché sfuggiti alla strategia di ricerca. Choudary et al. in uno studio RCT non hanno dimostrato effetti della somministrazione di vitamina D a basso dosaggio (1.000-2.000 UI/die) e per un periodo di soli 5 giorni sul decorso clinico in un gruppo di bambini indiani affetti da polmonite grave (Choudary 2012). Lo studio di Kumar è stato svolto su una popolazione di neonati indiani di peso moderatamente basso appartenenti ad un contesto socioeconomico molto disagiato, trattati con vitamina D alla dose di sole 200 UI/die per 6 mesi o con placebo. Il lavoro, pur facendo registrare effetti positivi della supplementazione vitaminica sull'accrescimento nel gruppo attivo, non ha fatto registrare differenze tra i due

gruppi per quanto riguardava outcome maggiori come la probabilità di ospedalizzazione per malattie infettive o la mortalità in generale (Kumar 2011). Lo studio di Marchisio et al. rappresenta uno studio randomizzato di buona qualità volto a valutare gli effetti della somministrazione di vitamina D al dosaggio di 1.000 UI/die per quattro mesi vs placebo, in un gruppo di bambini di età 1-5 anni con storia di OMA ricorrente (Marchisio 2013). La durata complessiva dello studio era data dai 4 mesi di trattamento più 2 mesi di follow-up. Gli outcome primari dello studio erano rappresentati dal numero totale di episodi di OMA, dal numero totale di episodi di OMA senza complicazioni e dal numero di episodi di OMA complicata (presenza di otorrea spontanea). Lo studio, oltre a dimostrare valori medi piuttosto ridotti di 25(OH)D in bambini "otitis prone" faceva registrare una diminuzione nel numero di bambini che sviluppavano ≥ 1 episodio di OMA durante il periodo di studio nel gruppo attivo (26 vs 38, $p=0,03$) e nel numero di bambini che sviluppavano OMA non complicate (10 vs 29, $p<0,001$). Il *number needed to treat* era di 3 (IC 95% 2-6,1) per le OMA non complicate e di 5 (IC 95% 3-35) per le OMA nel loro insieme. Nessuna differenza veniva invece registrata nel numero di bambini che accusavano ≥ 1 episodio di OMA con complicanze durante il periodo di valutazione. Statisticamente significative risultavano anche le differenze nel tempo di insorgenza delle OMA non complicate e di tutte le OMA (curve di Kaplan-Meier). Infine, la probabilità di OMA era significativamente ridotta in quei pazienti che avevano livelli di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml al termine del periodo di trattamento. Nel lavoro di Grant et al. sono stati valutati gli effetti della somministrazione di vitamina D in gravide dalla 27ª settimana di gestazione in poi e nei rispettivi figli fino

al 6° mese di vita a due diversi dosaggi (2.000 UI/die nella madre e 800 UI/die nel neonato oppure 1.000 UI/die nella madre e 400 UI/die nel neonato) rispetto al placebo avendo come outcome il numero di visite mediche per infezioni respiratorie (Grant 2015). Lo studio faceva registrare nel gruppo trattato con vitamina D ad alte dosi (ma non in quello con basse dosi) una modesta riduzione nel numero di visite (4 vs 2,5; $p=0,048$) e ancora più modesto nel numero di soggetti che sperimentavano almeno una visita medica per infezioni (87% vs 99%, $p=0,004$) rispetto al gruppo placebo. Infine, un altro lavoro svolto su una popolazione di adolescenti dediti al nuoto a livello agonistico non ha dimostrato effetti significativi della supplementazione con vitamina D vs placebo per 12 settimane nei mesi invernali sulla incidenza di infezioni respiratorie (Dubnov-Raz 2015).

Conclusioni

Sebbene esistano evidenze piuttosto robuste che correlano il deficit di vitamina D con le infezioni respiratorie a tutte le latitudini e in tutti i contesti sociali, ad oggi gli studi di intervento sono estremamente pochi, in particolare in pazienti non gravemente carenti e non appartenenti a popolazioni disagiate sotto il profilo socio-economico. Non va neppure dimenticato che in alcuni studi tanto i bassi livelli quanto gli alti livelli di vitamina D sono stati correlati con un aumentato rischio di infezioni (Ali 2015, Nielsen 2010). Pertanto, non è raccomandabile ad oggi l'utilizzo routinario della vitamina D, tanto nella prevenzione quanto nella terapia delle infezioni respiratorie, a dosaggi diversi da quelli utilizzati nella profilassi secondo le vigenti raccomandazioni oppure in assenza di livelli ematici che attestino una condizione di insufficienza o di franco deficit vitaminico.

Bibliografia

- Ali SR, McDevitt H. Question 1: Does vitamin D supplementation prevent acute lower respiratory tract infections in children? *Arch Dis Child* 2015; 100(9): 892-5.
- Aydin S, Aslan I, Yıldız I, et al. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(3): 364-7.
- 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.
- Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010; 124(5): 465-9.
- Belderbos ME, Houben LE, Wilbrinck B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127(6): e1513-20.
- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One* 2013; 8(6): e65835.
- Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012; 67(1): 10-7.
- Bryson KJ, Nash AA, Norval M. Does vitamin D protect against respiratory viral infections? *Epidemiol Infect* 2014; 142(9): 1789-801.
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012; 130(3): e561-7.
- Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127(1): e180-7.
- Cayir A, Turan MI, Ozkan O, et al. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(4): 689-93.
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(4): 300-3.
- Chesney RW. Vitamin D and the magic mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatr* 2010; 156(5): 698-703.
- Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia – a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2012; 49(6): 449-54.
- de Jongh RT, Crozier SR, D'Angelo S, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D levels in relation to offspring respiratory symptoms and infections. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1181-3.
- de Sa Del Fiol F, Barberato-Filho S, Lopes LC, et al. Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(4): 355-61.
- Dubnov-Raz G, Rinat B, Hemilä H, et al. Vitamin D supplementation and upper respiratory tract infections in adolescent swimmers: a randomized controlled trial. *Pediatr Exerc Sci* 2015; 27(1): 113-9.
- Eposito S, Baggi E, Bianchini S, et al. Role of vitamin D in children with respiratory tract infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26(1): 1-13.
- Grant CC, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* 2015; 104(4): 396-404.
- Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158(1): 20-5.
- Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 2011; 53(2): 199-201.
- Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5): 1074-6.
- Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 321-9.
- Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(4): 473-7.
- Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, et al. Impact of vitamin D on infectious disease. *Am J Med Sci* 2015; 349(3): 245-62.
- Kresfelder TL, Janssen R, Bont L, et al. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children. *J Med Virol* 2011; 83(10): 1834-40.
- Kumar GT, Sachdev HS, Chellani H, et al. Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birthweight term infants in India up to age 6 months: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d2975.
- Łuczynska A, Logan C, Nieters A, et al. Cord blood 25(OH)D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(8): 585-94.
- Magnus MC, Stene LC, Håberg SE, 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.
- Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, et al. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1294-6.
- Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2012; 379(9824): 1419-27.
- Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010; 15(10): 1148-55.
- Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis* 2013; 45(9): 696-702.
- Marchisio P, Consonni D, Baggi E, 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.
- McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(2): 198-204.
- McNally JD, Leis K, Matheson LA, et al. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(10): 981-8.

- Mohamed WA, Al-Shehri MA. 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.
- Morales E, Romieu I, Guerra S, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012; 23(1): 64-71.
- Nielsen NO, Skifte T, Andersson M, et al. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br J Nutr* 2010; 104(10): 1487-91.
- Oduwole AO, Renner JK, Disu E, et al. Relationship between vitamin D levels and outcome of pneumonia in children. *West Afr J Med* 2010; 29(6): 373-8.
- Randolph AG, Yip WK, Falkenstein-Hagander K, et al. Vitamin D-binding protein haplotype is associated with hospitalization for RSV bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(2): 231-7.
- Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis* 2008; 197(5): 676-80.
- Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(2): 297-9.
- Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010; 99(3): 389-93.
- Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(1): 96-108.
- Science M, Maguire JL, Russell ML, 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.
- Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, et al. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(2): 205-10.
- Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, et al. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6): 585-93.
- Urashima M, Mezawa H, Noya M, et al. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct* 2014; 5(9): 2365-70.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1255-60.
- Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65(5 Pt 2): 106R-113R.
- Yildiz I, Unuvar E, Zeybek U, et al. The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 25.

ASMA

Abbreviazioni

- ACT: Asma Control Test
- API: Asma Predictive Index
- FEV1: volume espiratorio massimo nel I secondo (*Forced Expiratory Volume in the 1st second*)
- IL: interleuchina

Introduzione

La somministrazione di vitamina D ha un ruolo ormai consolidato nel trattamento e nella prevenzione del rachitismo per il suo noto effetto sul metabolismo calcico (Wacker 2013). Le funzioni della vitamina D si esplicano però anche a livello di sistema immunitario, meccanismi difensivi di polmoni e cute, e sviluppo fetale e post-natale dei polmoni (Litonjua 2012). Pertanto l'importanza della vitamina D è stata rivalutata e negli ultimi decenni si è assistito a un fiorire di studi con la finalità di comprendere a fondo le diverse funzioni della vitamina D e valutare così il suo impiego anche in altre condizioni patologiche, prime fra tutte le malattie allergiche. Sono stati compiuti diversi studi per valutare se e come la supplementazione con vitamina D determini un miglioramento del controllo di asma e dermatite atopica, con dei risultati talora contrastanti e caratterizzati da disegni di studio e posologie di supplementazioni differenti.

Vitamina D nell'asma e nelle allergie: quali meccanismi?

L'esatto ruolo della vitamina D nella patogenesi delle malattie respiratorie e allergiche non è stato ancora pienamente compreso nonostante la numerosità degli studi che rendono comunque evidente la sua importanza nell'omeostasi immunitaria (Muehleisen 2013).

L'azione della vitamina D sul sistema

immunitario si esplica grazie all'espressione sulle cellule dell'immunità innata e adattativa (linfociti T e B, cellule presentanti l'antigene, monociti, macrofagi) di specifici recettori, tramite i quali possono essere modulati la risposta infiammatoria e il rilascio di citochine (Prietl 2013, Kamen 2010, Rolf 2014, Bhalla 1983, Kreutz 1993). La vitamina D ha un'azione diversa su linfociti B e T: sembra svolgere una funzione di soppressione sui primi, mentre modificherebbe la produzione di interleuchine (ILs) da parte delle cellule T, favorendo l'attività anti-infiammatoria (Prietl 2013). E' stata infatti dimostrata l'azione della vitamina D sui linfociti T regolatori con stimolo alla produzione di citochine anti-infiammatorie (IL-10), mentre svolge un'attività inibente la produzione di citochine Th17, spesso aumentate nei soggetti con asma grave (Rajabbik 2014, Heaney 2009). Studi in vitro ed in vivo documentano la capacità della vitamina D nel modulare l'attività delle cellule T, inibendo l'espressione del fenotipo Th2 contrastando così le malattie allergiche (Baker 2014, Lange 2009, Agrawal 2013, Lai 2013, Nanzer 2013, Irvin 2014, Xystrakis 2006, Gupta 2014). L'azione della vitamina D si esplica anche a livello delle cellule muscolari lisce bronchiali, in cui riduce la sintesi e il rilascio di mediatori dell'infiammazione (ad esempio metalloproteinasi e fattori chemotattici). La vitamina D sembra inoltre modulare l'espressione di geni coinvolti nella differenziazione e nella crescita cellulare, con attività anti-proliferativa, andando così anche a inibire il remodelling (Baker 2014, Lange 2009, Agrawal 2013, Lai 2013, Bossé 2007, Banerjee 2008, Damera 2009, Clifford 2009). Dati sperimentali recenti suggeriscono che la vitamina D sia potenzialmente in grado di aumentare la risposta ai glucocorticoidi in pazienti steroide-resistenti, up-rego-

lando la produzione di IL-10 dalle cellule T CD4+ del sangue periferico, comunemente ridotto in caso di asma grave (Xystrakis 2006).

Sia a livello polmonare che cutaneo la vitamina D è capace d'indurre la sintesi di peptidi antimicrobici, quali beta-difensina e catelecidina, che esercitano un effetto protettivo sulle infezioni batteriche causa frequente di esacerbazioni e aggravamento nella dermatite atopica e nell'asma (White 2010, Roby 2013, Muehleisen 2012, Liu 2006, Gurlek 2002, Gorman 2010, Schaubert 2006, Bikle 2004). A livello cutaneo, oltre all'azione immunologica, la vitamina D agisce anche sulla barriera cutanea favorendo la formazione della componente lipidica e dello strato corneo tramite lo stimolo alla sintesi di proteine costituenti, quali involucrina, filaggrina e loricrina (Bikle 2011).

Che ruolo ha la vitamina D nell'incidenza di asma?

Sei studi di coorte hanno valutato l'incidenza di asma nei bambini, dopo aver misurato i livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] durante la gravidanza (Morales 2012, Wills 2013, Gale 2008, Pike 2012) o nel sangue del cordone ombelicale al momento della nascita (Rothers 2011, Camargo 2011). Quattro studi hanno valutato in modo prospettico la relazione tra i livelli di 25(OH)D nell'infanzia ed il successivo sviluppo di asma (Hollams 2011, Tolppanen 2013, van Oeffelen 2011, Gergen 2013). Tutti questi studi di coorte comprendevano un gran numero di partecipanti (n = 226-3.323), tranne che lo studio di van Oeffelen et al. che ha seguito solo 14 bambini a partire dall'età di 4-8 anni (van Oeffelen 2011). Tutti gli studi hanno seguito i bambini per almeno 4 anni salvo Gergen et al. che ha seguito 226 asmatici non oltre le 46 settimane (Gergen 2013). Questo è stato un periodo di osservazione troppo breve rispetto

agli altri studi prospettici che hanno seguito i bambini per quattro (Brehm 2010, van Oeffelen 2011), sei (Tolppanen 2013) e otto (Hollams 2011, Wills 2013) anni.

Cinque dei sei studi che hanno misurato i livelli di 25(OH)D cordonali o durante la gravidanza non hanno trovato alcuna associazione con lo sviluppo di asma (Morales 2012, Rothers 2011, Wills 2013, Pike 2012, Camargo 2011); solo Gale et al. hanno trovato che livelli materni di 25(OH)D > 30 ng/ml durante la gravidanza si associavano ad un aumentato rischio di asma nella prole all'età di 9 anni rispetto ai figli nati da madri con livelli di 25(OH)D < 12 ng/ml (Gale 2008).

Altri quattro studi hanno esaminato l'incidenza di asma nei bambini con livelli di 25(OH)D misurati durante l'infanzia (Hollams 2011, Tolppanen 2013, van Oeffelen 2011, Gergen 2013). Con l'eccezione di Hollams et al. questi studi non hanno trovato alcuna associazione. Tuttavia, un numeroso studio caso-controllo ha valutato l'associazione in 966 bambini asmatici vs controlli di pari età dimostrando che il deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] era il maggior fattore predittivo di asma (Bener 2012).

E sulla prevalenza di asma grave?

Una recente revisione sistematica (Cassim 2015) ha valutato due piccoli studi trasversali (Chinellato 2011, Gupta 2011) condotti in Italia e nel Regno Unito (n=75 e n=86, rispettivamente) e tre grandi studi trasversali (Menon 2012, van Oeffelen 2011, Gergen 2013) che hanno valutato il rapporto tra livelli sierici di 25(OH)D e gravità dell'asma in coorti di bambini di età compresa tra 2 e 20 anni. Uno dei cinque studi era uno studio di popolazione (van Oeffelen 2011) mentre i restanti quattro sono stati condotti in coorti di bambini asmatici (Gergen 2013, Chinellato 2011,

Gupta 2011, Menon 2012). Tre studi hanno misurato la gravità dell'asma sulla base dell'Asma Control Test (ACT) (Gergen 2013, Chinellato 2011, Gupta 2011). Menon et al. e van Oeffelen et al. definivano la gravità dell'asma in relazione all'uso dei farmaci controller (Menon 2012, van Oeffelen 2011). Chinellato et al. hanno riscontrato una correlazione tra livelli sierici di 25(OH)D e gravità dell'asma misurata con l'ACT (Chinellato 2011). Anche Gupta et al. hanno dimostrato una correlazione positiva tra i livelli circolanti di 25(OH)D e l'ACT (Gupta 2011). Lo studio di Gergen et al. ha trovato, solo nei soggetti afro-americani, una correlazione inversa tra i livelli di sierici di 25(OH)D e la gravità dell'asma. Lo studio di Van Oeffelen et al. non ha rilevato alcuna associazione a 8 anni ma l'analisi a 4 anni rivelava che livelli superiori di 25(OH)D si associavano ad una ridotta gravità dell'asma (van Oeffelen 2011).

E le esacerbazioni asmatiche?

Tre studi di coorte e tre studi trasversali hanno valutato l'associazione tra livelli sierici di 25(OH)D ed esacerbazioni asmatiche, misurate in termini di ricoveri e necessità di trattamento con steroidi per via orale (Brehm 2012, Gupta 2011, Brehm 2009, Brehm 2010, Gergen 2013, Beigelman 2014). Un ampio studio trasversale randomizzato controllato ha esaminato l'associazione tra livelli sierici di 25(OH)D ed il tasso di esacerbazioni in 264 bambini di età compresa tra 12-53 mesi, con una storia di wheezing intermittente grave con Asma Predictive Index (API) positivo (Beigelman 2014). Lo studio di Gupta et al. presentava un piccolo campione (86 bambini) rispetto agli altri studi nei quali erano stati inclusi un maggior numero di bambini asmatici (Gupta 2011). Lo studio di Gergen et al. presentava un breve periodo di follow-up di 46 settima-

ne con un piccolo numero di casi di ospedalizzazione (Gergen 2013), mentre lo studio di Brehm et al. aveva seguito bambini per un periodo di 4 anni (Brehm 2010).

Con l'eccezione dello studio di Gergen et al. che hanno riscontrato un aumento del rischio di esacerbazioni nei bambini con elevati livelli sierici di 25(OH)D, tutti gli altri studi hanno riscontrato che ridotti livelli sierici di 25(OH)D erano associati ad un aumentato rischio di esacerbazioni asmatiche che richiedevano l'ospedalizzazione o trattamento medico (Brehm 2012, Gupta 2011, Brehm 2009, Brehm 2010, Beigelman 2014). Una recente meta-analisi (Fares 2015) di quattro studi (Brehm 2012, Brehm 2010, Gergen 2013 e Beigelman 2014) ha valutato gli attacchi d'asma nei bambini mostrando che la supplementazione con 25(OH)D era associata a una riduzione significativa delle riesacerbazioni asmatiche (17% vs 46%, p<0.029).

Che effetti ha la supplementazione con vitamina D sul controllo dell'asma?

E' stata recentemente pubblicata una revisione sistematica della letteratura riguardo i benefici della supplementazione con vitamina D in bambini con asma (Fares 2015). In tale revisione sono stati selezionati quattro studi, tre con un disegno a gruppi paralleli (Majak 2009, Majak 2011, Lewis 2012), mentre il quarto studio (Schou 2003) aveva un disegno cross-over. I numeri dei partecipanti inclusi negli studi erano 17 (Schou 2003), 30 (Lewis 2012), 48 (Majak 2011) e 54 (Majak 2009), per un totale di 149 bambini. Solo due studi hanno riportato i livelli basali di 25(OH)D (Majak 2009, Majak 2011) e in uno studio sono stati esclusi i pazienti con asma grave (Majak 2009). La dose e la durata della supplementazione con vitamina D è risultata

essere estremamente variabile tra gli studi inclusi: 600 UI/die per 6 settimane (Lai 2013), 500 UI/die per 6 mesi (Majak 2011), 1.000 UI/die per 12 mesi (Lewis 2012) e 1.000 UI/settimana per 19 mesi (Majak 2009). Per quanto riguarda i risultati, tre studi (Majak 2009, Schou 2003, Guyatt 2011) hanno riscontrato un miglioramento dei sintomi asmatici valutati mediante score in seguito alla somministrazione di vitamina D, mentre il quarto (Lewis 2012) non ha riscontrato alcun effetto della supplementazione. Riguardo gli effetti sulla funzione polmonare, una meta-analisi (Fares 2015) di due studi (Majak 2009, Majak 2011) che valutavano il volume espiratorio massimo nel I secondo (FEV1) post-trattamento ha riscontrato una differenza media di 0,54 L/sec (IC 95%: -5,28; 4,19). Solo uno studio ha riportato gli effetti della supplementazione con vitamina D sulle esacerbazioni asmatiche (Majak 2011). In un periodo di follow-up superiore a 6 mesi, la percentuale di bambini con esacerbazione asmatica è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con vitamina D (17% contro 46%, $p=0,029$). Infine, per quanto riguarda i livelli di 25(OH)D, una meta-analisi (Fares 2015) dei tre studi (Majak 2009, Higgins 2011, Guyatt 2011) ha riportato un incremento medio dei livelli di 25(OH)D dopo supplementazione di 6,56 ng/ml (IC 95% -0,64; 13,77) nei bambini trattati.

A medesime conclusioni sono arrivate due meta-analisi recentissime (Riverin 2015, Pojsupap 2015) pur segnalando come gli studi considerati siano gravati da un alto grado di diversità clinica (livelli di intervento e outcome) e da eterogeneità metodologica. La conclusione è che i trial controllati presi in esame danno una evidenza, seppur di bassa qualità, per supportare la supplementazione con vitamina D per la riesacerbazio-

ne di asma bronchiale in età pediatrica. Il dosaggio della supplementazione negli studi presi in esame variava notevolmente con dosi giornaliere di colecalciferolo in un range da 500 a 2.000 UI/die. Vi era infatti una riduzione significativa del rischio di riesacerbazione d'asma nei bambini che hanno ricevuto la supplementazione con vitamina D (RR 0,41, IC 95% 0,27-0,63, 3 studi con 378 soggetti) (Riverin 2015, Pojsupap 2015). Non vi era però alcun effetto significativo né su score sintomatologici né su parametri di funzionalità polmonare.

Una supplementazione a dosaggi elevati (60.000 UI/mese per 6 mesi) di vitamina D è stata somministrata anche in pazienti asmatici in età pediatrica (82 bambini con asma moderato-grave), con riscontro di una riduzione significativa delle riesacerbazioni e della quantità di steroide inalatorio necessario per il controllo dei sintomi (Yadav 2014).

In un altro studio in doppio cieco alte dosi di vitamina D (100.000 UI i.m. come prima dose seguite da 50.000 UI/settimana per 6 mesi) sono state somministrate a una popolazione sia pediatrica che adulta (130 pazienti), documentando dopo 28 settimane un miglioramento della funzionalità respiratoria [incremento del FEV1 di circa il 20% nel gruppo di interevento (vitamina D + steroide inalatorio) contro un incremento di circa il 7% nel gruppo controllo (solo steroide inalatorio)] (Arshi 2014).

Un lavoro recentemente pubblicato da Bar et al. è di notevole interesse in quanto rappresenta il primo studio che si propone di valutare la supplementazione con vitamina D come unica terapia nell'asma lieve. Il disegno di studio, condotto in doppio cieco, prevedeva l'arruolamento di 39 bambini con asma lieve non trattato e con livelli sierici di 25(OH)D < 30 ng/ml. La supplementazione consisteva nella somministra-

zione per os di 2.000 UI/die di vitamina D per 6 settimane al termine delle quali nel gruppo di studio, nonostante l'incremento documentato dei valori sierici di 25(OH)D, non sono state documentate variazioni significative né dell'iperreattività bronchiale (valutata in base al test di provocazione con metacolina) né dei markers d'infiammazione delle vie aeree (dosaggio dell'ossido nitrico esalato, concentrazione di IL-4, IL-5, IL-17, IL-10 e IFN γ nel condensato) (Bar Yoseph 2014).

Grande attenzione è stata infine rivolta verso l'asma steroide-resistente e il possibile ruolo di una supplementazione con vitamina D nell'aumentare l'effetto dei glucocorticoidi in questi pazienti, con conseguente produzione di studi sia in vitro che in vivo. Per quanto riguarda gli studi in vitro, Xystrakis et al. hanno documentato un incremento della produzione di IL-10 (citochina anti-infiammatoria solitamente deficitaria nei pazienti con asma steroide-resistente) da parte dei linfociti T regolatori dopo supplementazione con vitamina D (Xystrakis 2006). Un altro studio in vitro ha documentato come la vitamina D incrementi l'effetto antiflogistico dei glucocorticoidi sulle cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti con asma steroide-resistente, mentre la supplementazione con vitamina D eseguita prima della terapia steroidea non determina alcun effetto (Searing 2010, Zhang 2014). Relativamente agli studi in vivo, è stato evidenziato come ridotti livelli sierici di VD si associno a un aumento dell'utilizzo di steroidi inalatori e ad alterata funzione polmonare (Searing 2010, Sutherland 2010).

Conclusioni

- Molti studi di laboratorio dimostrano che la vitamina D interagisce con le cellule infiammatorie ed è importante nello sviluppo del polmone.

- La meta-analisi di Fares e la maggior parte degli studi clinici che hanno misurato i livelli di 25(OH)D da sangue del cordone ombelicale o durante la gravidanza non hanno trovato alcuna associazione tra i livelli di 25(OH)D e lo sviluppo di asma nelle età successive.
- La meta-analisi di Fares e la maggior parte degli studi clinici selezionati hanno evidenziato che ad alti livelli sierici di 25(OH)D si associava una ridotta gravità dell'asma.
- La meta-analisi di Fares e la maggior parte degli studi clinici selezionati hanno evidenziato che ridotti livelli sierici di 25(OH)D erano associati ad un aumentato rischio di esacerbazioni asmatiche.
- Per quanto riguarda gli studi sugli effetti della supplementazione con vitamina D, i dati attualmente disponibili sono ad alto rischio di bias e con numerosità del campione troppo ridotta per fornire risultati precisi, oltre alla grande eterogeneità nelle dosi e nei tempi di somministrazione della vitamina D.
- Recenti meta-analisi però sottolineano come dagli studi esistenti vi siano indicazioni che alte dosi di vitamina D (negli studi considerati dosi giornaliere da 500 a 2.000 UI/die) riducono il rischio di riesacerbazione d'asma.
- Non vi sono quindi ancora evidenze definitive per consigliare l'utilizzo routinario della vitamina D nell'asma in assenza di livelli ematici che attestino una condizione di insufficienza o franco deficit vitaminico.

Bibliografia

- Agrawal T, Gupta GK, Agrawal DK. Vitamin D supplementation reduces airway hyperresponsiveness and allergic airway inflammation in a murine model. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(6): 672-83.
- Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113(4): 404-9.
- Baker KE, Bonvini SJ, Donovan C, et al. Novel drug targets for asthma and COPD: lessons learned from in vitro and in vivo models. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 181-98.
- Banerjee A, Damera G, Bhandare R, et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2008; 155(1): 84-92.
- Bar Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, et al. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(8): 747-53.
- Beigelman A, Zeiger RS, Mauger D, et al. The association between vitamin D status and the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids in preschool children with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1489-92.
- Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(2): 168-75.
- Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(6): 1308-10.
- Bikle DD, Chang S, Crumrine D, et al. 25 hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2004; 122(4): 984-92.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2): 80-9.
- Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics* 2007; 29(2): 161-8.
- Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 140-6.
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9): 765-71.
- Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 52-8.
- Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127(1): e180-7.
- Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy* 2015; 70(4): 339-54.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011; 158(3): 437-41.
- Clifford RL, Knox AJ. Vitamin D - a new treatment for airway remodelling in asthma? *Br J Pharmacol* 2009; 158(6): 1426-8.
- Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol* 2009; 158(6): 1429-41.
- Fares MM, Alkhaled LH, Mroueh SM, et al. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes* 2015; 8: 23.
- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(1): 68-77.
- Gergen PJ, Teach SJ, Mitchell HE, et al. Lack of a relation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and asthma in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(6): 1228-34.
- Gorman S, Judge MA, Hart PH. Immune-modifying properties of topical vitamin D: focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2): 247-9.
- Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax* 2014; 69(6): 508-15.
- Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12): 1342-49.
- Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 2002; 23(6): 763-86.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 383-94.

- Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(3): 252-6.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J* 2011; 38(6): 1320-27.
- Irvin C, Zafar I, Good J, et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5): 1175-86.
- Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(5): 441-50.
- Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993; 82(4): 1300-7.
- Lai G, Wu C, Hong J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) (1,25-(OH)(2)D(3)) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma. *J Asthma* 2013; 50(2): 133-40.
- Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, et al. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5(6): 693-702.
- Lewis E, Fernandez C, Nella A, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108(4): 281-2.
- Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(2): 179-85.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768): 1770-3.
- Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, et al. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1294-6.
- Majak P, Rychlik B, Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(12): 1830-41.
- Menon J, Maranda L, Nwosu BU. Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(7-8): 673-9.
- Morales E, Romieu I, Guerra S, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012; 23(1): 64-71.
- Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, et al. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection. *Sci Transl Med* 2012; 4(135): 135ra66.
- Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 324-9.
- Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2): 297-304.
- Pike KC, Inskip HM, Robinson S, et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012; 67(11): 950-6.
- Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2015; 52(4): 382-90.
- Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5(7): 2502-21.
- Rajabik M, Lotfi T, Alkhaled L, 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(1): 31.
- Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(8): e0136841.
- Roby KD, Nardo AD. Innate immunity and the role of the antimicrobial peptide cathelicidin in inflammatory skin disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2013; 10(3-4): e79-e82.
- Rolf L, Muris AH, Hupperts R, et al. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1317: 84-91.
- Rothers J, Wright AL, Stern DA, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1093-9.
- Schaubert J, Dorschner RA, Yamasaki K, et al. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* 2006; 118(4): 509-19.
- Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. Does vitamin D administered to children with asthma treated with inhaled glucocorticoids affect short-term growth or bone turnover? *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(5): 399-404.
- Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5): 995-1000.
- Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(7): 699-704.
- Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, et al. Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiology* 2013; 24(2): 310-9.
- van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(8): 784-93.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5(1): 111-48.
- White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2): 234-8.
- Wills AK, Shaheen SO, Granell R, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and its association with childhood atopic outcomes and lung function. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(10): 1180-8.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116(1): 146-55.
- Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr* 2014; 81(7): 650-4.
- Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(6): 1744-52.

DERMATITE ATOPICA**Abbreviazioni**

- Interleuchina: IL

Introduzione

Sono presenti in letteratura parecchi studi epidemiologici che mostrano come l'incidenza delle malattie allergiche aumenti con l'aumentare della latitudine ed la conseguente diminuzione dell'esposizione alla luce solare. Questi studi hanno riguardato anche la dermatite atopica (Spergel 2010) e sono stati approfonditi con la valutazione dei livelli di 25-idrossivitamina D [25 (OH)D] materni, nel neonato e nel lattante e in relazione alla prevalenza di dermatite atopica (Spergel 2010, Hypponen 2004). I dati in questo caso sono contrastanti e devono essere interpretati con attenzione. A questi si aggiungono poi i dati sulle coorti nelle quali è stata eseguita una supplementazione allo scopo di prevenire le malattie allergiche. Parallelamente in letteratura è stata valutata l'associazione tra la severità della dermatite atopica e livelli di 25(OH)D e l'effetto sulla severità della dermatite atopica della supplementazione con vitamina D. Sulla base di questi concetti sono

stati valutati e riportati gli studi disponibili, esposti in dettaglio nei paragrafi successivi.

Vitamina D e prevalenza di dermatite atopica

L'eventuale correlazione tra livelli di 25(OH)D e dermatite atopica è stata presa in considerazione dopo l'evidenza del gradiente legato alla latitudine, associato alla prevalenza della dermatite atopica. Nel 2012 è stata pubblicata una revisione della letteratura (Benson 2012) che prende in considerazione studi condotti sia su adulti che in età pediatrica e conclude che nonostante una crescente evidenza di effetti immunologici della vitamina D, non vi sono ancora certezze sul suo ruolo nella dermatite atopica, né nella patogenesi che nella terapia, e questo per la mancanza di studi prospettici su vasta scala (tabella 1). Alle stesse conclusioni giunge un'altra revisione che prende in considerazione solo pazienti pediatrici (Della Giustina 2014). Di seguito abbiamo valutato gli studi pubblicati successivamente e non presi in considerazioni in queste revisioni (tabella 2). Baiz ha valutato i livelli di 25(OH)D in 293 neonati e ha valutato la prevalenza di dermatite atopica a 1-2-3-5 anni mediante il questionario

ISAAC. Per ogni 5 ng/ml di incremento associazione negativa con la dermatite atopica. OR all'età di 1-3-5 anni 0,84 (IC 95% 0,71-1,00), 0,82 (IC 95% 0,68-0,97) e 0,75 (IC 95% 0,63-0,88); OR per dermatite atopica precoce o tardiva (a 2 anni) 0,73 (IC 95% 0,62-0,90) e 0,75 (IC 95% 0,60-0,94) (Baiz 2014).

Han ha misurato i valori di 25(OH)D in 39 adulti e 30 bambini con dermatite atopica (confrontandoli con 70 adulti e 70 bambini sani). I valori sono anche stati correlati con la severità della dermatite atopica valutata mediante SCORAD. I livelli di 25(OH)D erano significativamente ridotti nei bambini con dermatite atopica ($15,06 \pm 4,64$ ng/ml) in confronto a quelli del gruppo di controllo ($16,25 \pm 6,60$ ng/ml; $p=0,036$) mentre non vi era alcuna correlazione con il punteggio SCORAD (Han 2015).

Wang ha valutato i livelli di 25(OH)D in correlazione alla severità della patologia in 498 bambini con dermatite atopica e 328 controlli non allergici. I soggetti sono stati classificati come deficitari (< 10 ng/ml), insufficienti ($10-20$ ng/ml) e sufficienti (≥ 20 ng/ml). La severità della dermatite atopica è stata valutata mediante SCORAD e NESS (a breve e lungo termine rispettivamente). I livelli di 25(OH)D (media $\pm$ DS) nei

Tabella 1. Studi che hanno valutato l'associazione tra dermatite atopica (DA) e vitamina D (Modificato da Benson 2012)

Studio	Conclusione
Camargo CA et al. 2007	Assunzione materna di vitamina D non correlata con insorgenza precoce di eczema infantile
Sidbury R et al. 2008	Beneficio non statisticamente significativo (nessuna differenza rilevante nel punteggio medio clinico di severità della DA, vitamina D vs placebo)
Oren E et al. 2008	Aumentata probabilità di DA nei pazienti obesi con deficit di vitamina D rispetto a quelli con livelli normali di 25(OH)D
Gale CR et al. 2008	Aumentati livelli sierici di vitamina D nella madre hanno predisposto lo sviluppo di DA nel bambino a 9 mesi
Back O et al. 2009	L'aumento di assunzione di vitamina D durante l'infanzia correlava con un aumentato rischio di DA a 6 anni
Myake Y et al. 2010	Ridotto rischio di DA infantile sopra un livello soglia di assunzione di vitamina D da parte della madre in gravidanza
Peroni DG et al. 2011	In una serie di 37 bambini italiani, riscontrata correlazione inversa tra livelli di 25(OH)D e severità della DA
Javanbakht MH et al. 2011	La vitamina D, da sola o in associazione alla vitamina E, ha dimostrato un miglioramento significativo dell'indice SCORAD rispetto a placebo

Tabella 2. Altri studi di associazione tra vitamina D e dermatite atopica.

Autore	Popolazione	Outcome	Risultati
Baiz 2014	293 neonati	ISAAC a 1-2-3-5 anni	Per ogni 5 ng/ml di incremento associazione negativa con la dermatite atopica. OR all'età di 1-3-5 anni: 0,84 (IC 95% 0,71-1,00), 0,82 (IC 95% 0,68-0,97) e 0,75 (IC 95% 0,63-0,88); OR per dermatite atopica precoce o tardiva (a 2 anni) 0,73 (IC 95% 0,62-0,90) e 0,75 (IC 95% 0,60-0,94).
Han 2015	39 adulti 33 bambini affetti (70 adulti e 70 bambini gruppo di controllo)	Confronto livelli di 25(OH)D e correlazione con SCORAD	Livelli di 25(OH)D significativamente ridotti nei bambini con dermatite atopica ($15,06 \pm 4,64$ ng/ml) in confronto con i bambini del gruppo di controllo ($16,25 \pm 6,60$ ng/ml) ($p=0,036$). Nessuna correlazione con lo SCORAD.
Wang 2014	498 bambini con dermatite atopica e 328 controlli no allergici	I soggetti sono stati classificati come deficienti (< 10 ng/ml), insufficienti ($10-20$ ng/ml) e sufficienti (≥ 20 ng/ml). La severità a lungo e a breve termine della dermatite atopica è stata valutata mediante SCORAD e NESS	I livelli di 25(OH)D (media $\pm$ DS) nei pazienti e nei controlli erano rispettivamente di $11,56 \pm 6,12$ ng/ml e $13,68 \pm 5,8$ ng/ml ($p<0,001$). La gravità della dermatite atopica valutata con SCORAD e NESS mostrava un'associazione inversa con i livelli di 25(OH)D.
Baek 2014	226 bambini con dermatite atopica ed allergia alimentare	Livelli di 25(OH)D e severità della dermatite atopica	Il deficit di vitamina D aumenta il rischio di allergia alimentare (OR 5,0; IC 95% 1,8-14,1), specialmente a latte (OR 10,4; IC 95% 3,3-32,7) e grano (OR 4,2; IC 95% 1,1-15,8). Lo SCORAD è associato in maniera indipendente ai livelli di 25(OH)D dopo aver corretto per il livello di sensibilizzazione ($p=0,031$).
Chiu 2015	164 coppie madre bambino	Sensibilizzazione allergica, prevalenza di asma e dermatite atopica	Livelli materni di 25(OH)D < 20 ng/ml si associavano ad una maggiore prevalenza di sensibilizzazione allergica a 2 anni. Livelli elevati di 25(OH)D si associavano a minore rischio di eczema (OR 0,12; IC 95% 0,02-0,63; $p=0,012$) e asma (OR 0,22; IC 95% 0,06-0,92; $p=0,038$) all'età di 4 anni.

pazienti e nei controlli erano rispettivamente di $11,56 \pm 6,12$ ng/ml e $13,68 \pm 5,8$ ng/ml ($p<0,001$). Più pazienti che controlli avevano livelli di 25(OH)D < 10 ng/ml (47,8% vs 26,6%). La severità della dermatite atopica sia con SCORAD che NESS mostrava una correlazione inversa con i livelli di 25(OH)D ($p=0,004$ dopo aver corretto per sesso, età, mese del dosaggio) (Wang 2014). Baek ha dosato i livelli di 25(OH)D in 226 bambini con dermatite atopica ed allergia alimentare e ha valutato la relazione con la severità della dermatite in 88 pazienti. Lo SCORAD era associato in maniera indipendente ai livelli di 25(OH)D dopo aver aggiustato per il livello di sensibilizzazione. Inoltre il deficit di vitamina D aumenta il rischio di allergia alimentare (OR 5,0; IC 95% 1,8-14,1), specialmente a latte (OR 10,4; IC 95% 3,3-32,7) e grano (OR 4,2; IC 95% 1,1-15,8) (Baek 2014). Chiu ha valutato i livelli di 25(OH)D in 164 coppie madre bambino con dosaggio nel cordone e poi nei bambini fino ai 5 anni. Livelli materni di

25(OH)D < 20 ng/ml erano associati ad una maggiore prevalenza di sensibilizzazione allergica a 2 anni. Livelli elevati di 25(OH)D erano associati a minore rischio di eczema (OR 0,12; IC 95% 0,02-0,63; $p=0,012$) e asma (OR 0,22; IC 95% 0,06-0,92; $p=0,038$) all'età di 4 anni (Chiu 2015).

La supplementazione con vitamina D nel trattamento della dermatite atopica

Nel 2012 è stata pubblicata l'unica meta-analisi disponibile sull'argomento (Bath-Hextall 2012). Gli autori concludono che non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'uso della vitamina D nella terapia della dermatite atopica e che i costi e i possibili effetti collaterali dei dosaggi elevati sono un ulteriore motivo per non eseguire trattamenti sistemici con vitamina D in maniera indiscriminata.

Nel 2014 sono state pubblicate due revisioni sull'argomento.

La prima (Demirjian 2014) prende in considerazione i risultati di quattro

studi (riportati in tabella 3) e conclude che allo stato attuale delle conoscenze non è possibile emettere una raccomandazione sull'uso della vitamina D nella terapia della dermatite atopica. In particolare anche se emerge un modesto ed incostante effetto positivo su alcuni parametri della malattia (modificazione dello SCORAD in uno studio, non confermato in un altro, miglioramento dei livelli di catelicidina), alcuni studi hanno popolazioni piuttosto esigue. Altri studi non hanno valutato per potenziali confondenti e in altri casi non sono stati confermati i dati positivi. Inoltre le popolazioni studiate sono prevalentemente di adulti. La seconda revisione (Bath-Hextall 2012) prende in considerazione solo studi pediatrici e conclude che in mancanza di studi multicentrici e in considerazione della segnalazione di correlazione inversa tra supplementazione con vitamina D e alcune condizioni atopiche non vi siano le condizioni per suggerire l'utilizzo della vitamina D nella terapia della dermatite atopica.

Di seguito sono riportati i risultati di studi non presi in considerazione nelle precedenti revisioni (tabella 4). Samochocki ha valutato l'efficacia della supplementazione con vitamina D al dosaggio di 2.000 UI/die per 3 mesi in 95 adulti con dermatite atopica (gruppo di controllo 58 adulti di pari età). Dopo la supplementazione lo SCORAD ($28,85 \pm 9,94$) e lo SCORAD index ($25,7 \pm 11,1$) erano significativamente diminuiti ($37,09 \pm 15,17$ e $45,12 \pm 16,07$, rispettivamente; $p < 0,001$) (Samochocki 2013).

Hata ha valutato l'efficacia della somministrazione di 4.000 UI/die per 21 giorni sul punteggio EASI e sulla pro-

duzione di catelicidina in un gruppo di 30 adulti con dermatite atopica (gruppo di controllo 30 soggetti sani). Non è stata rilevata alcuna modificazione (Hata 2014).

Camargo ha valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D in 107 bambini di etnia mongola con dermatite atopica invernale al dosaggio di 1.000 UI/die (studio randomizzato controllato, 58 trattati vs 49 controlli) dimostrando un miglioramento dell'EASI score ($26,5$ vs $23,3$; $p = 0,04$) ed un Investigator's Global Assessment migliore nel gruppo trattato con vitamina D rispetto al placebo ($p = 0,03$) (Camargo 2014).

Norizoe ha valutato l'effetto della supplementazione con 800 UI/die di vitamina D per 6 settimane in un gruppo di 164 madri nutrici di bambini con dermatite atopica (studio randomizzato contro placebo). Lo SCORAD è rimasto immutato mentre si è rilevato un aumento delle diagnosi di allergia alimentare a 2 anni (mediante questionario, diagnosi medica, con o senza dosaggio di IgE specifiche) (Norizoe 2014).

Di Filippo ha riportato gli effetti della supplementazione con vitamina D (1.000 UI/die per 3 mesi) in un gruppo di 39 bambini affetti da dermatite atopica, valutando il punteggio SCO-

Tabella 3. Studi di supplementazione con vitamina D nella dermatite atopica (DA) (da Demirian 2014).

Studio, anno	Disegno	Intervento	Età dei pazienti (anni)	Risultati
Sidbury et al. 2008	Studio randomizzato in cieco su 5 pazienti che assumevano vitamina D e 6 placebo	1.000 UI di vitamina D o placebo per 1 mese	7 (range 2-13)	Miglioramento statisticamente significativo del punteggio IGA* nell'80% (4 soggetti) del gruppo vitamina D e nel 17% (1 soggetto) del gruppo placebo
Amestajani et al. 2012	Studio randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo (24 pz placebo, 29 vitamina D)	1.600 UI di vitamina D o placebo per 60 giorni	$23,34 \pm 2,1$	Miglioramento statisticamente significativo del punteggio SCORAD per i pazienti con DA lieve, severa e moderata
Javanbakht et al. 2011	Studio randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo su 52 pazienti divisi in 4 gruppi	4 gruppi che hanno ricevuto o placebo o vitamina D (600 UI), vitamina E (600 UI) o vitamina D + E (1600 UI + 600 UI) per 60 giorni	19,6-31,1	Nessuna differenza significativa nel punteggio SCORAD confrontando il gruppo vitamina D rispetto al gruppo placebo. Differenza statisticamente significativa nel gruppo vitamina D + E rispetto al gruppo placebo
Hata et al. 2008	Studio controllato con 14 controlli normali e 14 pz con DA moderata-severa	Tutti i pazienti hanno ricevuto 4.000 UI di vitamina D per 21 giorni	Non riportata	La pelle con lesioni da DA presentava un aumento significativo dell'espressione di catelicidina, da una mediana di 3,53 RCU* a una mediana di 23,91 RCU* dopo supplementazione

*IGA: investigator's Global Assessment; RCU: Relative Copy Units

Tabella 4. Altri studi di supplementazione con vitamina D nella dermatite atopica.

Autore	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultato
Samochocki 2013	95 soggetti adulti con dermatite atopica e 58 controlli di pari età	2.000 UI/die per 3 mesi	SCORAD	SCORAD migliorato dopo supplementazione con vitamina D
Hata 2013	30 pazienti con dermatite atopica e 30 controlli	4.000 UI/die per 21 giorni	EASI, catelicidina	Nessuna modificazione o differenza
Camargo 2014	107 bambini di etnia mongola con dermatite atopica invernale	1.000 UI/die (studio randomizzato controllato); 58 trattati vs 49 controlli	EASI, IGA	Miglioramento dell'EASI score ($26,5$ vs $23,3$; $p = 0,04$). Investigator's Global Assessment migliore nel gruppo trattato con vitamina D ($p = 0,03$).
Norizoe 2014	164 madri nutrici di bambini con dermatite atopica a 1 mese, randomizzate	800 UI/die per 6 settimane	SCORAD, allergia alimentare con questionario	SCORAD immutato, aumento dell'allergia alimentare a 2 anni
Di Filippo 2015	39 bambini con dermatite atopica	1.000 UI/die per 3 mesi	SCORAD, IL2, IL4, livelli di 25(OH)D	Diminuzione SCORAD ($46,13 \pm 15$ vs $22,57 \pm 15,28$ alla fine dello studio; $p < 0,001$), riduzione delle citochine studiate (IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ)

RAD, e il dosaggio di interleuchina-2 (IL-2), IL-4, e 25(OH)D. E' stata misurata una diminuzione dello SCORAD ($46,13 \pm 15$ vs $22,57 \pm 15,28$ alla fine dello studio; $p < 0,001$), una riduzione delle citochine studiate (IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ) ed un aumento dei livelli di 25(OH)D. Il gruppo di controllo di soggetti sani è stato valutato per i livelli di citochine all'inizio del trattamento; non vi è un gruppo placebo per la valutazione degli effetti del trattamento (Di Filippo 2015).

L'inclusione dei nuovi studi non chiarisce in maniera definitiva l'efficacia della supplementazione con vitamina D nella dermatite atopica, anche se i dati nei bambini sembrano leggermente più incoraggianti che negli adulti. Da notare il dato sull'aumento

del rischio di allergia alimentare a 2 anni che emerge nei pazienti figli delle madri nutrici supplementate con vitamina D (Norizoe 2014). Negli adulti i dati sono piuttosto contrastanti, nei bambini vi è una maggiore evidenza sul possibile effetto sui parametri di severità (misurati con SCORAD, EASI, IGA) ma i risultati contrastanti, il numero esiguo di pazienti trattati, la mancanza di un gruppo di controllo, la selezione di popolazioni particolari rendono al momento piuttosto aleatoria la possibilità di estenderli a tutti i bambini con dermatite atopica.

Inoltre il rilievo di un aumento dell'incidenza di allergia alimentare nei figli di madri nutrici supplementate con vitamina D (Norizoe 2014), valutato anche alla luce dei dati finlandesi

(Hypponen 2004) e di quelli della coorte LINA in Germania (Wiesse 2013) inducono ad una certa prudenza sull'utilizzo generalizzato della vitamina D nei bambini con dermatite atopica.

Per altro verso nei bambini con dermatite atopica severa e livelli ridotti di 25(OH)D potrebbe essere indicato un breve trial con vitamina D, per ripristinare uno stato vitaminico D sufficiente e valutare l'eventuale effetto di modulazione della severità della dermatite atopica. Resta la necessità di ulteriori studi per individuare i criteri di dosaggio, durata, livello di severità della dermatite atopica, per gli aspetti pratici della terapia, salvo rifarsi ai dosaggi utili al ripristino di valori normali di 25(OH)D.

Bibliografia

- Baek JH, Shin YH, Chung IH, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr* 2014; 165(4): 849-54.
- Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, et al. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD005205.
- Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(1): 147-53.
- Benson AA, Toh JA, Vernon N, et al. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012; 67(3): 296-301.
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4): 831-5.
- Chiu CY, Huang SY, Peng YC, et al. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26(4): 337-43.
- Della Giustina A, Landi M, Bellini F, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J* 2014; 7(1): 27.
- Demirjian M, Ong P. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of atopic dermatitis: a review of current evidence. *Curr Nutr Food Sci* 2014; 10: 12-5.
- Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166(2): 91-6.
- Han TY, Kong TS, Kim MH, et al. Vitamin D status and its association with the SCORAD score and serum LL-37 level in Korean adults and children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2015; 27(1): 10-4.
- Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6): 781-9.
- Hypponen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1037: 84-95.
- Norizoe C, Akiyama N, Segawa T, et al. Increased food allergy and vitamin D: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Int* 2014; 56(1): 6-12.
- Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(2): 238-44.
- Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(3): 269-80.
- Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25(1): 30-5.
- Weisse K, Winkler S, Hirche F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013; 68(2): 220-8.

MALATTIE ALLERGICHE

Introduzione

La prevalenza di malattie allergiche nei bambini è influenzata dalla familiarità e varia dal 10% nei bambini che non hanno familiarità al 20-30% per quelli che hanno familiarità (Arshad 2005).

Negli ultimi anni è stato attribuito un possibile ruolo patogenetico alla vitamina D in base a studi osservazionali e di coorte che hanno evidenziato una correlazione tra assunzione di vitamina D (con gli alimenti o mediante supplementazione) nelle gravide e nei bambini e successivo rischio di dermatite atopica, wheezing, asma, allergia alimentare nelle epoche successive della vita. Sono inoltre presenti in letteratura alcuni studi epidemiologici che indicano come l'incidenza delle malattie allergiche aumenta con l'aumentare della latitudine. Ciò è stato attribuito ad una diminuzione dell'esposizione alla luce solare e quindi alla conseguente minor produzione, nella popolazione meno esposta, di vitamina D.

La prevenzione delle malattie allergiche con la vitamina D

Nurmatov et al. hanno valutato l'effetto della supplementazione dietetica con diversi nutrienti, compresa la vitamina D, concludendo che esiste una debole evidenza, peraltro non sufficiente a supportare raccomandazioni (Nurmatov 2011). Una recente meta-analisi (Theodoratou 2014) ha valutato la correlazione tra alterazione dei livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] e prevenzione delle malattie allergiche senza riscontrare correlazioni significative. E' stata valutata la letteratura disponibile relativamente alla supplementazione con vitamina D e alla prevenzione dei seguenti possibili esiti: eczema atopico e non atopico, rinite allergica, asma,

allergia alimentare, allergie in generale.

Paul et al. hanno valutato 10 studi osservazionali (comprensivi di 7 coorti neonatali) sulla correlazione tra assunzione materna di vitamina D con gli alimenti o sui livelli di 25(OH)D e insorgenza di asma, concludendo che non esisteva evidenza sufficiente per stabilire una connessione causale; inoltre non vi erano studi randomizzati controllati sull'effetto della supplementazione con vitamina D e rischio di asma (Paul 2012). Successivamente sono stati pubblicati altri studi osservazionali, comprensivi di due coorti neonatali (Rothers 2011, Pike 2012).

Nel complesso delle 6 coorti neonatali studiate con più di 750 bambini arruolati, una non ha dimostrato alcuna correlazione e le altre 5 hanno trovato una correlazione inversa tra assunzione di vitamina D (con la dieta o supplementazione) o i livelli di 25(OH)D nel cordone e incidenza di asma o wheezing all'età di 1-3 o di 5 anni. Tutte queste coorti hanno sofferto di una perdita di pazienti compresa tra il 24% ed il 52% e sono quindi a rischio di bias sostanziali. Inoltre nella coorte descritta da Rothers et al. alti livelli di 25(OH) così come bassi livelli erano associati ad un maggiore rischio di sensibilizzazione, ponendo il problema quindi di quali siano i livelli ottimali di 25(OH)D da raggiungere con la supplementazione (Rothers 2011). Un lavoro di Goldring et al., randomizzato e controllato, ha studiato 113 bambini in cui è stata eseguita una supplementazione pre-natale con vitamina D e non ha rilevato alcun effetto su atopia, rischio di eczema, funzione polmonare ed ossido nitrico esalato (Goldring 2013). Relativamente all'allergia alimentare Peroni et al. hanno pubblicato un'esauritiva revisione secondo la quale non sono al momento disponibili dati conclusivi sull'opportunità e su-

gli eventuali dosaggi di vitamina D da somministrare per la prevenzione di questa condizione (Peroni 2013). In particolare, accanto a studi che dimostrano una correlazione inversa tra livelli sierici di 25(OH)D ed eczema (Jones 2012), esistono studi che invece rilevano come ad alti livelli di 25(OH)D nel cordone ombelicale corrisponda un rischio maggiore di sensibilizzazione allergica e di allergia alimentare (Wiesse 2013). Il rapporto tra vitamina D e prevenzione delle malattie allergiche è quindi fortemente suggestivo quando si esaminano studi epidemiologici ed ecologici, mentre offre risultati decisamente contrastanti quando si misurano direttamente le correlazioni tra livelli di 25(OH)D materni o nel cordone ombelicale e rischio di malattie allergiche. In particolare, l'unico studio randomizzato controllato disponibile non dimostra alcuna correlazione (Hypponen 2004).

Conclusioni

Pur in presenza di dati che suggeriscono l'esistenza di un rapporto tra latitudine e conseguente livello di esposizione solare, livelli di 25(OH)D e prevalenza di malattie allergiche e severità delle stesse, i dati provenienti dagli studi osservazionali sono incoraggianti ma contrastanti e l'unico studio randomizzato controllato disponibile non mostra un effetto preventivo di riduzione delle malattie allergiche.

L'uso della supplementazione con vitamina D per la prevenzione primaria delle malattie allergiche rimane quindi un campo di studio suggestivo ma non può essere raccomandato alla luce delle attuali conoscenze ed evidenze (Comberiati 2014). Sono in corso numerosi studi randomizzati e controllati che potranno certamente consentire di giungere nei prossimi anni a delle raccomandazioni basate su una solida evidenza.

Bibliografia

- Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, et al. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127(2): 502-8.
- Comberiati P, Tsabouri S, Piacentini GL, et al. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? *Front Biosci (Elite Ed)* 2014; 6: 31-9.
- Goldring ST, Griffiths CJ, Martineau AR, et al. Prenatal vitamin d supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2013; 8(6): e66627.
- Hypponen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci* 2004;1037: 84-95.
- Jones AP, Palmer D, Zhang G, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics* 2012; 130(5): e1128-35.
- Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 724-33.
- Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, et al. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 124-32.
- Peroni DG, Boner AL. Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(3): 287-92.
- Pike KC, Inskip HM, Robinson S, et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012; 67(11): 950-6.
- Rothers J, Wright AL, Stern DA, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 1093-9.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: g2035.
- Weisse K, Winkler S, Hirche F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013; 68(2): 220-8.

ALTRE INFEZIONI

Abbreviazioni

- HBV: virus epatitico B
- HCV: virus epatitico C
- Interleuchina: IL

Ruolo immunomodulatore vitamina D

Una funzione della vitamina D è la regolazione del sistema immunitario, sia nella risposta innata che adattativa, ed è quindi importante nella risposta contro le infezioni. È stato dimostrato che la vitamina D ha importanti proprietà immunomodulatorie, influenzando la produzione di citochine pro infiammatorie e la sintesi di peptidi antimicrobici da parte delle cellule del sistema immunitario innato (Adams 2008). La vitamina D sembra anche rafforzare la barriera fisica epiteliale, facilitando così le difese naturali (Schwalfenberg 2011). Inoltre modula il sistema immunitario adattativo con effetti diretti sull'attivazione delle cellule T e sul fenotipo e funzione delle cellule presentanti l'antigene. È associata ad una riduzione dose-dipendente della trascrizione di citochine TH1 (interleuchina-2 o IL-2 e INF- γ), con un'aumentata espressione di citochine TH2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-10). In conclusione la vitamina D è un modulatore della funzione innata ed adattativa del sistema immunitario e ha un ruolo chiave nell'equilibrio TH1-TH2 (Schwalfenberg 2011).

Epatite C

È stata ipotizzata una correlazione tra stato vitaminico D e rischio o gravità dell'infezione da virus epatitico C (HCV). In letteratura si trovano numerosi studi che valutano tale correlazione nell'adulto, meno cospicua è invece la letteratura pediatrica. Uno studio egiziano ha valutato 66 bambini (7-14 anni di età) con

diagnosi di infezione da HCV e 28 controlli sani, riportando una correlazione statisticamente significativa tra lo stato di infezione da HCV e livelli plasmatici deficitari di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] ($p < 0,05$) rispetto ai controlli sani, definendo deficit, insufficienza e sufficienza di vitamina D rispettivamente per valori di 25(OH)D < 12 ng/ml, compresi tra 12-30 ng/ml e > 30 ng/ml. Inoltre, i soggetti supplementati con vitamina D3 (2.000 UI/die) in aggiunta alla terapia antivirale dopo 24 settimane hanno raggiunto più precocemente la negativizzazione di HCV-RNA su sangue rispetto ai controlli non supplementati con vitamina D ($p = 0,04$) (Eltayeb 2015). In un ulteriore studio italiano sono stati arruolati 30 bambini ed adolescenti con infezione da HCV per valutare il loro stato di osteodistrofia ed i livelli ematici di 25(OH)D, confrontandolo con 500 controlli sani, non riscontrando alcuna differenza significativa fra i livelli di 25(OH)D (Maccabruni 2014).

Epatite B

Per quanto riguarda l'infezione da virus epatitico B (HBV), in un lavoro greco è stata riportata una correlazione tra alcune varianti geniche implicate nella risposta alla vitamina D e al TNF-alfa e lo stato di infezione da HBV, in bambini nati da madri con infezione da HBV (33 bambini con infezione da HBV (33 bambini con infezione cronica, 36 bambini guariti e 33 bambini non infettati) (Chatzidaki 2012).

Tubercolosi

Riguardo all'infezione tubercolare alcuni studi hanno valutato l'associazione tra un maggior rischio di infezione e livelli deficitari di 25(OH)D in età pediatrica (Facchini 2015). In uno studio australiano sono stati arruolati 91 bambini con infezione tubercolare latente ed attiva e 236

controlli sani ed è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra presenza di malattia tubercolare attiva e livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml ($p < 0,001$) (Gray 2013). In maniera analoga in un altro lavoro condotto in Gran Bretagna, su 178 casi (bambini ed adulti) con infezione tubercolare e 130 controlli sani, sono stati riscontrati livelli statisticamente inferiori di 25(OH)D nel gruppo dei pazienti con infezione tubercolare rispetto ai controlli (8,0 ng/ml vs 12,3 ng/ml; $p < 0,001$) (Sita-Lumsden 2007). Williams et al., in un ulteriore studio condotto in Gran Bretagna, hanno analizzato la prevalenza di ipovitaminosi D in 66 bambini con infezione tubercolare latente ed attiva, riscontrando livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml nell'85% dei bambini arruolati (Williams 2008). Al contrario un'associazione fra deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] ed infezione tubercolare non è stata confermata in uno studio indiano nel quale i livelli di 25(OH)D di 60 bambini con la tubercolosi sono stati confrontati con quelli di 180 bambini sani (Jubulis 2014). In uno studio recente è stata condotta un'analisi multicentrica su di una popolazione di 996 bambini (44 bambini con tubercolosi attiva, 138 tubercolosi latente e 814 controlli sani), valutando i livelli sierici di 25(OH)D. Il rischio di deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] è risultato maggiore nei bambini affetti da tubercolosi attiva o latente rispetto a controlli sani ($p < 0,0001$) (Venturini 2014). Dati simili sono riportati in una recente revisione sistematica includente solamente studi condotti nella popolazione africana (Keflie 2015). In uno studio in doppio cieco placebo-controllo in 120 bambini in Mongolia, la supplementazione con vitamina D (800 UI/die) è risultata associata ad incrementato livello di

25(OH)D e dei parametri staturali (Ganma 2015). In una recente meta-analisi condotta da autori cinesi, livelli sierici di 25(OH)D < 10 ng/ml sono risultati associati ad un rischio significativamente aumentato di tubercolosi (Zheng J 2015). Tuttavia in una successiva meta-analisi, sempre di autori cinesi, la supplementazione con vitamina D sembra non avere effetto benefico nel trattamento della malattia tubercolare, anche se associata a significativo incremento dei livelli sierici di 25(OH)D (Xhia 2014). Tali dati confermano quanto già riportato in una revisione Cochrane del 2011 da Sinclair et al. secondo i quali non è possibile attualmente raccomandare l'impiego di vitamina D nel paziente con tubercolosi al fine di migliorare l'andamento clinico della malattia e la risposta ai farmaci (Sinclair 2011).

HIV

L'analisi della carenza di vitamina D nell'infezione da HIV è complessa, perchè lo stato vitaminico D può essere influenzato dall'andamento della malattia stessa e dalle terapie assunte cronicamente. Uno studio interessante è stato condotto da Moodley et al che oltre ad analizzare i livelli ematici di 25(OH)D hanno valutato se alcune varianti geniche correlate al metabolismo della vitamina D fossero associate o meno alla progressione dell'immunodeficienza in bambini con infezione da HIV. Tra i 998 bambini arruolati negli Stati Uniti 138 sono andati incontro a progressione di malattia; l'analisi genetica ha messo in luce come alcune varianti geniche fossero correlate in modo statisticamente significativo con la progressione dell'infezione rispetto ad altre varianti (Moodley 2013). Uno studio condotto in Tanzania ha invece arruolato 884 donne in gravidanza con infezione da HIV, valutando i loro livelli di 25(OH)D

alla nascita dei figli e l'associazione con la trasmissione dell'infezione da madre a bambino e la mortalità dei figli. Livelli di 25(OH)D < 32 ng/ml sono risultati associati ad un rischio di trasmissione dell'infezione dopo 6 settimane dalla nascita aumentato di circa il 50% ed un rischio di mortalità anch'esso aumentato di circa il 60 % (Metha 2009). Uno studio prospettico, svolto su 113 bambini francesi con infezione da HIV e 54 controlli sani di pari età e fototipo, ha valutato i livelli di 25(OH)D, riscontrando una prevalenza maggiore di deficit nel gruppo dei controlli sani ($14,2 \pm 6,9$ ng/ml vs $10,4 \pm 5,0$ ng/ml; $p < 0,001$) (Meyzer 2013), mentre un altro lavoro condotto negli Stati Uniti su 81 bambini con infezione da HIV e 382 controlli sani ha riscontrato una prevalenza maggiore di ipovitaminosi D [25(OH)D < 30 ng/ml] nel gruppo dei bambini con infezione da HIV (Rustein 2011).

In un recente trial clinico randomizzato italiano la supplementazione con vitamina D è risultata associata a variazioni nei livelli ematici di paratormone ma non ai valori di linfociti T CD4+ circolanti, sebbene siano state osservate alcune variazioni in sottopopolazioni linfocitarie come T regolatori e Th17 (Giacomet 2013). In un altro studio Africano su popolazioni mista di adulti e bambini la supplementazione con alte dosi di vitamina D (4.000 -7.000 UI/die) è risultata sicura ma non sono state eseguite indagini relative ai parametri immunologici e virologici (Groleau 2013). In un successivo studio eseguito in Botswana, la supplementazione con alte dosi di vitamina D3 (7.000 UI/die) per 12 settimane è risultata associata a miglioramento dei parametri auxologici e virologici (Stefenhoff 2015). In un successivo studio la supplementazione per 12 mesi con 7.000 UI/die è risultata sicura ma anche associata a miglio-

mento dei parametri immunologici (Stallings 2014).

Infezioni urinarie

L'associazione fra infezioni del tratto urinario e deficit di vitamina D è stata riscontrata in un recente studio turco includente 82 bambini con infezione delle vie urinarie e 64 controlli sani ($11,7 \pm 3,3$ vs $27,6 \pm 4,7$ ng/ml; $p < 0,001$) (Tekin 2015). Un altro lavoro interessante svolto in Turchia ha invece analizzato i polimorfismi del recettore della vitamina D in 197 bambini in associazione con le infezioni del tratto urinario. Alcuni polimorfismi sono risultati associati in modo statisticamente significativo con la presenza di infezioni urinarie ($p < 0,001$), mentre un altro polimorfismo è risultato protettivo nei confronti delle stesse ($p < 0,001$) (Aslan 2015).

Altre infezioni

In un lavoro statunitense sono stati valutati i livelli ematici di 25(OH)D in 202 bambini con infezioni di cute e tessuti molli da *Staphylococcus aureus*, ed è stata riportata un'associazione tra livelli ipovitaminosi D [25(OH)D < 30 ng/ml] e la presenza di infezioni ricorrenti di cute e tessuti molli (Wang 2015).

Un altro studio condotto in Colombia su 479 bambini di 9 anni di età media ha trovato una correlazione tra ipovitaminosi D [25(OH)D < 30 ng/ml] ed un rischio maggiore di sviluppare gastroenteriti oppure febbre con otalgia, mentre non è stata riscontrata alcuna correlazione col rischio di sviluppare febbre associata a tosse (Thornton 2013). E' stata anche ipotizzata un'associazione fra livelli di 25(OH)D e diarrea da rotavirus (Bukak 2015). In un recente studio randomizzato includente una popolazione di oltre 3.000 bambini afghanistani con diarrea acuta la supplementazione con vitamina D non

è stata associata a miglioramento dei parametri clinici (Aluisio 2013).

Un lavoro effettuato in Uganda ha evidenziato la presenza di ipovitaminosi D [25(OH)D < 30 ng/ml] nel 95% di 40 bambini con malaria cerebrale o grave anemia da malaria e nell'80 % dei 20 controlli sani, mostrando una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0,03$) (Cusick 2014).

Uno studio effettuato su 122 bambini etiopi con leishmaniosi viscerale ha evidenziato livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml nel 56 % dei casi, sebbene bisogna sottolineare che i casi arruolati non fossero affetti solo da leishmaniosi, potendo variamente essere affetti anche da malaria, tubercolosi, infezione da HIV ed altre infezioni (Diro 2014).

Un altro lavoro svolto in Turchia ha invece valutato i livelli di 25(OH)D in bambini con shock settico. Sono stati riscontrati livelli significativamente più elevati di 25(OH)D nei 40 bambini con shock settico rispetto a

20 controlli ricoverati in terapia intensiva per altre patologie ma non affetti da shock settico (74 ± 8 ng/ml vs 28 ± 12 ng/ml, $p=0,01$), suggerendo un possibile ruolo del dosaggio sierico dei livelli di 25(OH)D nella diagnosi precoce dello shock settico (Aydemir 2015). La supplementazione con vitamina D non sembra essere associata a significativi vantaggi nella prevenzione della carie dentale (Hujoe 2012).

In conclusione

Tra numerosi studi è stata riportata un'associazione statisticamente significativa tra infezioni dell'età pediatrica e ipovitaminosi D. Tuttavia, vi è mancanza di uniformità tra i vari studi ed inoltre non vi è accordo circa il livello ottimale di 25(OH)D, sia nell'adulto che nel bambino, cosicché autori diversi hanno adottato differenti classificazioni. Inoltre soltanto in pochissimi studi è stata effettuata la valutazione dell'efficacia della supplementazione con

vitamina D nei bambini con infezioni e là dove questa sia stata somministrata i regimi adottati divergono in maniera sostanziale. Un altro elemento di forte disomogeneità tra i vari studi analizzati è il Paese dove i bambini sono stati arruolati, dal momento che le condizioni di salute, lo stato nutrizionale e la presenza di co-infezioni sono molto differenti in Paesi occidentali rispetto ai Paesi a risorse limitate. In tale scenario, gli studi che si sono focalizzati su un'analisi dell'espressione genetica possono fornire informazioni interessanti circa l'associazione tra lo stato vitaminico D ed il rischio di infezione senza essere influenzati dalle numerose variabili esterne, come lo stato nutrizionale. Sono necessari quindi ulteriori studi che definiscano il ruolo della vitamina D nell'infezione pediatrica ed il ruolo dei polimorfismi genetici nella funzione della vitamina D, al fine di valutare un possibile ruolo terapeutico o preventivo nei confronti dello sviluppo di infezioni in età pediatrica.

Bibliografia

- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(2): 80-90.
- Aluisio AR, Maroof Z, Chandramohan D, et al. Vitamin D3 supplementation and childhood diarrhea: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 132(4): e832-40.
- Aslan S, Akil I, Aslan G, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 417-21.
- Aydemir G, Cekmez F, Kalkan G, et al. High serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with pediatric sepsis. *Tohoku J Exp Med* 2014; 234(4): 295-8.
- Bucak IH, Alm SH, Çevik MÖ, et al. Is there a relationship between low vitamin D levels and rotaviral diarrhea? *Pediatr Int* 2015 [Epub ahead of print].
- Chatzidakis V, Choumerianou D, Dimitriou H, et al. Genetic variants associated with susceptibility to mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(10): 1185-90.
- Cusick SE, Opoka RO, Lund TC, et al. Vitamin D insufficiency is common in Ugandan children and is associated with severe malaria. *PLoS One* 2014; 9(12): e113185.
- Daley P, Jagannathan V, John KR, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5): 528-34.
- Diro E, Lynen L, Gebregziabihier B, et al. Clinical aspects of paediatric visceral leishmaniasis in North-west Ethiopia. *Trop Med Int Health* 2015; 20(1): 8-16.
- Eltayeb AA, Abdou MA, Abdel-aal AM, et al. Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. *World J Gastroenterol* 2015; 21(4): 1284-91.
- Facchini L, Venturini E, Galli L, et al. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic. *J Chemother* 2015; 27(3): 128-138.
- Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(2): 391-6.
- Giacomet V, Viganò A, Manfredini V, et al. Cholecalciferol supplementation in HIV-infected youth with vitamin D insufficiency: effects on vitamin D status and T-cell phenotype: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* 2013; 14(2): 51-60.
- Gray K, Wood N, Gunasekera H, et al. Vitamin D and tuberculosis status in refugee children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(5): 521-3.
- Groleau V, Herold RA, Schall JJ, et al. Blood lead concentration is not altered by high-dose vitamin D supplementation in children and young adults with HIV. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(3): 316-9.
- Hujoe PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013; 71(2): 88-97.
- Jubulis J, Kinikar A, Ithape M, et al. Modifiable risk factors associated with tuberculosis disease in children in Pune, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(2): 198-204.
- Keflie TS, Nölle N, Lambert C, et al. Vitamin D deficiencies among tuberculosis patients in Africa: A systematic review. *Nutrition* 2015; 31(10): 1204-12.
- Maccabrini A, Zaramella M, Pedrotti L, et al. Bone disorders in children and adolescents with chronic HCV infection. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11(2): 99-104.
- Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J Infect Dis* 2009; 200(7): 1022-30.
- Meyer E, Frange P, Chappuy H, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in HIV-infected children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(11): 1240-4.

- Moodley A, Qin M, Singh KK, et al. Vitamin D-related host genetic variants alter HIV disease progression in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(11): 1230-6.
- Rutstein R, Downes A, Zemel B, et al. Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Clin Nutr* 2011; 30(5): 624-8.
- Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(1): 96-108.
- Sinclair D, Abba K, Grobler L, et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD006086.
- Sita-Lumsden A, Lapthorn G, Swaminathan R. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* 2007; 62(11): 1003-7.
- Steenhoff AP, Schall JJ, Samuel J, et al. Vitamin D₃ supplementation in Batswana children and adults with HIV: a pilot double blind randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117123.
- Syal K, Chakraborty S, Bhattacharyya R, et al. Combined inhalation and oral supplementation of Vitamin A and Vitamin D: a possible prevention and therapy for tuberculosis. *Med Hypotheses* 2015; 84(3): 199-203.
- Tekin M, Konca C, Celik V, et al. The association between vitamin D levels and urinary tract infection in children. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(3): 198-203.
- Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, et al. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(6): 585-93.
- Turnbull ER, Drobniewski F. Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9(3): 269-75.
- Venturini E, Facchini L, Martinez-Alier N, et al. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 652.
- Wang JW, Hogan PG, Hunstad DA, et al. Vitamin D sufficiency and *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(5): 544-5.
- Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Ped Infect Dis J* 2008; 27(10): 941-2.
- Xia J, Shi L, Zhao L, et al. Impact of vitamin D supplementation on the outcome of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127(17): 3127-34.
- Zeng J, Wu G, Yang W, et al. A serum vitamin D level <25nmol/l pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126014.

DIABETE MELLITO DI TIPO 1

Introduzione

Gli studi epidemiologici degli ultimi 15 anni hanno mostrato come la vitamina D potrebbe essere uno dei maggiori candidati nella prevenzione del diabete mellito di tipo 1. Numerosi dati derivanti da studi nell'animale suggeriscono come la vitamina D possa avere un ruolo nello sviluppo e progressione del diabete mellito di tipo 1, avendo essa stessa numerose attività di regolazione del sistema immunitario innato ed acquisito. E' stato dimostrato come il trattamento con calcitriolo o suoi analoghi riduca l'insulite e prevenga o ritardi lo sviluppo del diabete mellito nei topi obesi non diabetici, in particolare quando il trattamento è instaurato precocemente nelle prime fasi della vita (Mathieu 1992, Mathieu 1994, Gregori 2002, Gysemans 2005, Driver 2008). Risultati simili nei medesimi modelli animali sono stati ottenuti con un trattamento quoad vitam con elevate dosi di colecalciferolo (Takiishi 2014). L'ipovitaminosi D favorisce, inoltre, un rapido sviluppo del diabete mellito nei suddetti modelli animali (Giulietti 2004). Se i dati nei modelli animali sono a favore di un ruolo protettivo della vitamina D verso lo sviluppo del diabete mellito di tipo 1, gli studi nell'uomo rimangono controversi.

Stato delle conoscenze

Epidemiologia del deficit di vitamina D nel diabete mellito di tipo 1

I livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] sono ridotti alla diagnosi nei bambini e negli adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1 in numerose popolazioni di differente origine etnica a diverse latitudini ed altitudini. Una recente meta-analisi eseguita sugli studi caso-controllo in pazienti pediatrici affetti da diabete mellito di tipo

1 evidenzia come i livelli di 25(OH)D siano inferiori di 5,69 ng/ml (2,82-8,55 ng/ml) rispetto ai controlli sani (Feng 2015). Tale riduzione sembra maggiore nei soggetti che all'esordio di diabete mellito di tipo 1 presentano un quadro di chetoacidosi (Huynh 2009, Franchi 2014). Il deficit o l'insufficienza di vitamina D sembrano persistere anche nel follow-up di tali pazienti (Greer 2007, Littorin 2006, Huynh 2009, Svoren 2009, Greer 2013, Cadario 2015, The 2013), seppur di grado inferiore (Greer 2007, Littorin 2006, Huynh 2009, Greer 2013, Svoren 2009). Nelle popolazioni a rischio aumentato di diabete mellito di tipo 1, in 4 coorti i livelli di 25(OH)D sono risultati inferiori nei soggetti con positività anticorpale rispetto a coloro che erano anticorpo negativi (Raab 2014). Diversamente, una coorte danese non mostravano differenze nei livelli di 25(OH)D tra affetti alla diagnosi e fratelli sani (Thorsen 2013).

Similmente a quanto osservato per i livelli di 25(OH)D, i livelli circolanti di 1,25-diidrossivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] sono inferiori nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 alla diagnosi rispetto ai familiari a rischio ed ai controlli (Pozzilli 2005, Greer 2013). Anche i livelli circolanti di vitamin D binding globulin sono stati dimostrati inferiori nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, indipendentemente dalla durata di malattia, e nei loro parenti di primo grado rispetto a soggetti sani (Blanton 2011).

Supplementazione con vitamina D nella prima infanzia e rischio di sviluppo di diabete mellito di tipo 1

L'incidenza del diabete mellito di tipo 1 è inversamente associata con l'irraggiamento solare UVB ed è maggiore nelle regioni a più elevate latitudini (Mohr 2008, Ball 2014).

Una meta-analisi di 6 studi caso-controllo e 2 studi di coorte ha mostrato come il rischio di sviluppare il diabete

mellito di tipo 1 fosse ridotto nei bambini supplementati con colecalciferolo nei primi mesi di vita rispetto ai non supplementati (OR 0,71; IC 95% 0,51-0,98) (Dong 2013). Nello studio di coorte finlandese di Hyponen *et al.*, inoltre, coloro che presentavano un sospetto rachitismo nel primo anno di vita avevano un importante incremento del rischio, anche se al limite della significatività (RR 3,0; IC 95% 1,0-9,0) (Hyponen 2001). Si deve sottolineare come la regolarità della supplementazione con 2.000 UI/die di colecalciferolo riducesse ulteriormente il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 1 (RR 0,22; IC95% 0,05-0,89) (Hyponen 2011). Rispetto, invece, alla durata della supplementazione con colecalciferolo, solo lo studio EURODIAB ha valutato tale parametro, ma non ha osservato differenze significative nel rischio di sviluppo del diabete mellito di tipo 1 tra i soggetti supplementati per meno di 1 anno o per più di 1 anno (The EURODIAB Substudy 2 Study Group 1999). Diversamente, lo studio di Stene *et al.* mostra come coloro che erano stati supplementati con olio di fegato di merluzzo tra i 7 ed i 12 mesi di vita avevano un rischio ridotto di sviluppare il diabete mellito di tipo 1 rispetto a coloro che erano stati supplementati tra 0 e 6 mesi, con valori invece non significativi per gli altri tipi di supplementazione con vitamina D (Stene 2003). Una recente prosecuzione dello studio di coorte finlandese mostra come un incremento dei livelli di 25(OH)D nella popolazione pediatrica a partire dal 2003, a seguito di una politica statale di supplementazione degli alimenti caseari, abbia preceduto il plateau di incidenza del diabete mellito di tipo 1 osservato a partire dal 2006 (Makinen 2014). Si deve, peraltro, notare come nessuno studio di coorte, anche quelli condotti su popolazioni adulte (Skaaby 2015), abbia documentato un aumento di

rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 1 in rapporto alla supplementazione con vitamina D.

Valutando, invece, l'eventuale protezione del nascituro in gravidanza, lo studio retrospettivo ABIS ha osservato come la supplementazione in gravidanza riduca il rischio di positività anticorpale nei nascituri ad 1 anno, ma non a 2,5 anni di età (Brekke 2007). Similmente, una meta-analisi di 3 studi (2 studi caso-controllo e 1 studio di coorte) non ha riportato una riduzione di rischio di sviluppo del diabete mellito di tipo 1 nei nascituri in seguito a supplementazione in gravidanza (Dong 2013).

I dati sulla progressione del diabete mellito di tipo 1 nelle popolazioni ad elevato rischio sono contraddittori. Lo studio DAISY ha osservato come l'apporto di vitamina D nei primi anni di vita non si associ con il rischio di sviluppare immunità per il diabete mellito di tipo 1 né con la sua progressione. Anche i livelli di 25(OH)D a 9 mesi di vita in tale popolazione a rischio non si associavano con la progressione del diabete mellito di tipo 1 (Simpson 2011). I già citati studi BABYDIAB, BABYDIET, TEENDIAB e DiMelli mostrano come i livelli di 25(OH)D fossero inferiori nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 e con multipla positività anticorpale rispetto ai soggetti anticorpo-negativi, ma non si associassero ad una progressione più veloce del diabete mellito di tipo 1 (Raab 2014). Diversamente, lo studio SEARCH mostra come i soggetti con diabete mellito di tipo 1 incidente presentassero una più marcata diminuzione del C-peptide a digiuno in coloro che avevano maggiori livelli di 25(OH)D alla diagnosi (Mayer-Davis 2013).

Trattamento con vitamina D nel diabete mellito di tipo 1: studi di intervento

Gli studi con colecalciferolo o altri metaboliti della vitamina D sono po-

chi, in particolare quelli randomizzati controllati, con numerosità campionaria ridotta, di relativa breve durata e con risultati in parte contrastanti, non recando, pertanto, chiari risultati di efficacia. Di seguito sono descritti i principali risultati ottenuti.

Studi randomizzati controllati. Lo studio IMDIAB ha mostrato una riduzione delle dosi di insulina necessarie in bambini o adolescenti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo 1 trattati per 1 anno con calcitriolo 0,25 mcg/die alterni vs coloro che erano trattati con nicotinamide 25 mg/kg die (Pitocco 2006). Diversamente, lo studio IMDIAB XIII, condotto su pazienti adolescenti e giovani adulti con diagnosi recente di diabete mellito di tipo 1 ed elevati livelli basali di C-peptide ($> 0,25$ nmol/l) non ha mostrato differenze in termini di dose di insulina, HbA1c e C peptide a 6, 12, 24 mesi dopo trattamento con 0,25 mcg/die di calcitriolo vs placebo per 2 anni (Bizzari 2010). Uno studio di 18 mesi con colecalciferolo (2.000 UI/die vs placebo) ha mostrato un miglioramento dell'assetto immunitario ed una riduzione minore del C-peptide basale e stimolato nei soggetti in trattamento (Gabbay 2012). Dati simili sull'assetto immunitario sono stati osservati dopo una terapia con colecalciferolo (140.000 UI/mese vs placebo) per 3 mesi in soggetti adulti sani (Bock 2011).

Studi non randomizzati controllati. Tutti gli studi non randomizzati controllati sono stati condotti su piccoli gruppi di pazienti. La reattività mononucleare agli anticorpi anti-acido glutammico decarbossilasi ed alla pro-insulina è maggiore in adolescenti con diabete mellito di tipo 1 e deficit di vitamina D rispetto ai soggetti non deficitari. Tale reattività diminuisce dopo normalizzazione dei livelli di 25(OH)D (valori > 50 ng/ml) ottenuta attraverso un trat-

tamento per un anno con calcidiolo (Federico 2014). Similmente uno studio su bambini con altre patologie autoimmuni e positività per gli anticorpi per il diabete mellito di tipo 1 ha mostrato una negativizzazione degli anticorpi anti-acido glutammico decarbossilasi e degli anticorpi anti-insulina dopo circa 6 mesi di trattamento con calcitriolo alla dose di 0,25 mcg/die (Papadimitriou 2013).

Ruolo dei polimorfismi genici del recettore della vitamina D (VDR) nel diabete mellito di tipo 1

La relazione tra metabolismo della vitamina D e diabete mellito di tipo 1 è sicuramente più complicata rispetto al quadro fino ad ora descritto e l'assetto genetico può giocare un ruolo importante, anche nello spiegare i risultati contraddittori.

Numerosi studi hanno valutato i polimorfismi (FokI, BsmI, TaqI, ApaI) del VDR nel rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 1. La più recente meta-analisi pubblicata non ha mostrato un'associazione significativa tra tali polimorfismi ed il rischio di diabete mellito di tipo 1 (Tizauoi 2014). In realtà, se si dividono gli studi per aree geografiche si osserva come il polimorfismo BsmI si associ al rischio di diabete mellito di tipo 1 nella popolazione dell'Asia dell'Est (Wang 2012, Zhang 2012, Wang 2014), mentre quello di FokI nell'Asia dell'Ovest (Wang 2014). L'associazione tra tali polimorfismi ed il rischio di diabete mellito di tipo 1 sembra inoltre modulato da fattori ambientali quali l'irraggiamento (Ponsonby 2008) e la latitudine (Tizauoi 2014).

Se la significatività per i singoli polimorfismi del VDR, perlomeno per la popolazione caucasica, è assente o dubbia, si osserva, invece, come l'aplotipo BAT aumenti il rischio di diabete mellito di tipo 1, mentre il bAT lo riduca (Tizauoi 2014).

Lo studio DAISY, eseguito nei sog-

getti a rischio, mostra come l'interazione tra alcuni polimorfismi del gene del VDR e del gene della proteina tirosina fosfatasi non-recettore di tipo 2 (PTPN2) si associno non al rischio di presentare anticorpi per il diabete mellito di tipo 1, bensì alla progressione a diabete mellito di tipo 1 manifesto (Frederiksen 2013b). Alcuni polimorfismi di geni della catena metabolica della vitamina D (DHCR7/NADSYN1 e CYP27B1) sono stati osservati associati con il rischio di positività anticorpale nella fase pre-clinica, ma non con la progressione clinica (Frederiksen 2013a). Diversamente, in uno studio inglese i polimorfismi del gene CYP27B1 sono stati associati con il rischio di diabete mellito di tipo 1 (Bailey 2007), ma vi è la necessità di replicare ed ampliare i dati. Inoltre, i polimorfismi dei geni della catena metabolica della vitamina D (DHCR7, CYP27B1, CYP2R1)

si associano con i livelli circolanti di 25(OH)D nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 (Cooper 2011) e con positività anticorpale senza diabete mellito di tipo 1 manifesto (Frederiksen 2013a).

Studi recenti su piccole coorti mostrano come i polimorfismi del VDR (FokI) influenzino il fenotipo dei linfociti T helper quando stimolati con calcidiolo e calcitriolo (Moran-Auth 2015) e quelli del CYP27B1 i sottotipi di cellule dendritiche che sono coinvolte nell'attivazione dei linfociti T regolatori (Rose 2013), suggerendo un ruolo complesso tra il metabolismo della vitamina D ed il sistema immunitario.

Conclusioni

I dati presenti in letteratura mostrano come bambini ed adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1 o i familiari con anticorpi positivi siano una

popolazione a rischio per il deficit di vitamina D. Gli studi di coorte e caso controllo mostrano un'associazione tra la supplementazione di vitamina D nel primo anno di vita e la riduzione del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 1. Nonostante questi dati incoraggianti, non si hanno sufficienti evidenze dagli studi randomizzati controllati per poter asserire che il trattamento con colecalciferolo o altri metaboliti della vitamina D prevenga lo sviluppo o rallenti la progressione del diabete mellito di tipo 1 nell'età pediatrica.

Alla luce della letteratura finora pubblicata, si riafferma, pertanto, la necessità della supplementazione con vitamina D nel primo anno di vita e, negli anni successivi, in base alle indicazioni generali di deficit di vitamina D già esposte (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D" e "Trattamento dell'ipovitaminosi D").

Bibliografia

- Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56(10): 2616-21.
- Ball SJ, Haynes A, Jacoby P, et al. Spatial and temporal variation in type 1 diabetes incidence in Western Australia from 1991 to 2010: increased risk at higher latitudes and over time. *Health Place* 2014; 28: 194-204.
- Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, et al. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1962-3.
- Blanton D, Han Z, Bierschen L, Linga-Reddy MV, et al. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(10): 2566-70.
- Bock G, Prietl B, Mader JK, et al. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(8): 942-5.
- Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(1): 11-4.
- Cadario F, Prod'homme F, Savastio S, et al. Vitamin D status and type 1 diabetes in children: evaluation according to latitude and skin color. *Minerva Pediatr* 2015; 67(3): 263-7.
- Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(5): 1624-31.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013; 5(9): 3551-62.
- Driver JP, Foreman O, Mathieu C, et al. Comparative therapeutic effects of orally administered 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and 1 α -hydroxyvitamin D(3) on type-1 diabetes in non-obese diabetic mice fed a normal-calcaemic diet. *Clin Exp Immunol* 2008; 151(1): 76-85.
- Federico G, Focosi D, Marchi B, et al. Administering 25-hydroxyvitamin D3 in vitamin D-deficient young type 1A diabetic patients reduces reactivity against islet autoantigens. *Clin Nutr* 2014; 33(6): 1153-6.
- Feng R, Li Y, Li G, et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108(3): e71-5.
- Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr* 2014; 173(4): 477-82.
- Frederiksen B, Liu E, Romanos J, et al. Investigation of the vitamin D receptor gene (VDR) and its interaction with protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2 gene (PTPN2) on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013b; 133: 51-7.
- Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, et al. Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2013a; 98(11): E1845-51.
- Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(7): 601-7.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2004; 47(3): 451-62.
- Greer RM, Portelli SL, Hung BS, et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(1): 31-41.
- Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, et al. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust* 2007; 187(1): 59-60.
- Gregori S, Giaratana N, Smiraldi S, et al. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51(5): 1367-74.

- Gysmans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1956-64.
- Huynh T, Greer RM, Nyunt O, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(1): 38-43.
- Hyppönen E1, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500-3.
- Littorin B, Blom P, Schölin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49(12): 2847-52.
- Mäkinen M, Simell V, Mykkänen J, et al. An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): E2353-6.
- Mathieu C, Laureys J, Sobis H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992; 41(11): 1491-5.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, et al. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994; 37(6): 552-8.
- Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Crandell JL, et al. Nutritional factors and preservation of C-peptide in youth with recently diagnosed type 1 diabetes: SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1842-50.
- Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008; 51(8): 1391-8.
- Morán-Auth Y, Penna-Martinez M, Badenhop K. VDR FokI polymorphism is associated with a reduced T-helper cell population under vitamin D stimulation in type 1 diabetes patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 148: 184-6.
- Papadimitriou DT, Marakaki C, Fretzayas A, et al. Negativation of type 1 diabetes-associated autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin in children treated with oral calcitriol. *J Diabetes* 2013; 5(3): 344-8.
- Pitocco D, Crinò A, Di Stasio E, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med* 2006; 23(8): 920-3.
- Ponsonby AL, Pezic A, Ellis J, et al. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168(4): 358-65.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(11): 680-3.
- Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia* 2014; 57(5): 902-8.
- Rose K, Penna-Martinez M, Klahold E, et al. Influence of the vitamin D plasma level and vitamin D-related genetic polymorphisms on the immune status of patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Clin Exp Immunol* 2013; 171(2): 171-85.
- Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011; 54(11): 2779-88.
- Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine* 2015 [Epub ahead of print].
- Stene LC, Jøner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(6): 1128-34.
- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, et al. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2009; 154(1): 132-4.
- Takiishi T, Ding L, Baeke F, et al. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. *Diabetes* 2014; 63(6): 2026-36.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(1): 51-4.
- The NS, Crandell JL, Lawrence JM, et al. Vitamin D in youth with Type 1 diabetes: prevalence of insufficiency and association with insulin resistance in the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Diabet Med* 2013; 30(11): 1324-32.
- Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B, et al. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: a 13-year nationwide Danish study. *Diabetes Care* 2013; 36(9): e157-8.
- Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, et al. Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case-control studies and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143: 240-9.
- Wang G, Zhang Q, Xu N, et al. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(3): e89325.
- Wang Q, Xi B, Reilly KH, et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, Apal, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus. *Mol Biol Rep* 2012; 39(10): 9405-14.
- Zhang J, Li W, Liu J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355(1): 135-42.

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Abbreviazioni

- MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali)

Influenza dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] nell'eziopatogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Oltre alle note funzioni biologiche relative al metabolismo osseo si stanno espandendo le conoscenze sul ruolo che la vitamina D riveste dal punto di vista eziopatogenetico in numerose malattie autoimmuni, con particolare riferimento alle MICI. La vitamina D è un fattore immuno-modulante capace di promuovere la differenziazione linfocitaria verso i linfociti T regolatori che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi immunitaria (Hardenberg 2011). Tale dato è supportato anche da una recente revisione sistematica che evidenzia come l'incidenza del morbo di Crohn in età pediatrica sia maggiore nei paesi ad elevata latitudine dove l'esposizione solare è meno efficace nel promuovere la sintesi cutanea di vitamina D (Holmes 2015).

La vitamina D influenza sia le cellule dendritiche che i linfociti T e B ed inibisce la sintesi delle proteine connesse con la trascrizione nucleare del fattore

NFκB che potrebbe portare ad un'inibizione dell'attivazione linfocitaria. La vitamina D può modificare il fenotipo delle cellule dendritiche da immunogenico a tollerogenico e promuove lo switching della risposta da Th1 a Th2 attraverso l'induzione delle cellule CD4⁺ CD25⁺. Macrofagi, cellule dendritiche e linfociti T possiedono un proprio enzima in grado di stimolare la sintesi della forma attiva della vitamina D. Il legame dell'1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D] al suo recettore (VDR) induce una reazione a catena fra il recettore della vitamina D e il recettore dell'acido retinoico (RXR). Questo complesso contribuisce a regolare l'attività di fattori di trascrizione come NFAT, NFκB e AP11 che rivestono un ruolo significativo nella regolazione dei geni immunomodulatori e la cui disregolazione è fondamentale per lo sviluppo delle malattie autoimmuni (Kosmowska-Miskow 2014).

Prevalenza e fattori di rischio di ipovitaminosi D nei soggetti affetti da MICI

Diversi studi hanno dimostrato un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti affetti da MICI (tabella 1) (Pappa 2006b). Levin et al. riportano in 78 bambini affetti da MICI livelli medi di 25(OH)D pari a 28,5 ng/ml, con una prevalenza di deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] del 19% e di in-

sufficienza di vitamina D [25(OH)D: 20-30 ng/ml] del 38% (Levin 2011). Uno studio retrospettivo condotto su 448 bambini e adolescenti affetti da MICI ha riportato livelli di 25(OH)D < 32 ng/ml nel 58,3%, livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml nel 14,3% e livelli di 25(OH)D < 15 ng/ml nel 5,8% dei soggetti arruolati (Pappa 2011a). In una coorte di 60 bambini con nuova diagnosi di MICI (età 12,2 ± 2,1 anni) e 56 controlli sani i livelli di 25(OH)D sono risultati significativamente inferiori nei soggetti affetti (morbo di Crohn 26,7 ± 10,9 ng/ml, colite ulcerosa 22,8 ± 8,8 ng/ml) rispetto ai controlli (32,7 ± 6,2 ng/ml, p=0,04), ma non erano associati all'attività di malattia (El Matary 2011). Risultati simili si evincono dallo studio di Leslie et al. condotto in una popolazione di adulti con diagnosi recente di MICI. In tale casistica, solo il 21,8% dei soggetti presentava livelli di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml (Leslie 2008). Sebbene lo stato nutrizionale risulti essere maggiormente deteriorato nel morbo di Crohn rispetto alla rettocolite ulcerosa, da uno studio di Pappa et al. non sono emerse sostanziali differenze circa i livelli sierici di 25(OH)D tra le due condizioni (Pappa 2006a).

Tra le cause di ipovitaminosi D nei bambini affetti da MICI si annoverano, oltre alle cause valide per la popolazione generale, il malassorbimento e l'enteropatia proteino-disperdente se-

Tabella 1. Studi che hanno valutato la prevalenza di ipovitaminosi D in pazienti affetti da MICI.

Studio	Popolazione	Parametri valutati	Risultati
Levin 2011	78 soggetti in età pediatrica (età 12,6 ± 3,5 anni) con MICI	25(OH)D, sede di malattia, trattamento	Deficit [25(OH)D < 20 ng/ml]: 19%. Insufficienza [25(OH)D: 20-30 ng/ml]: 38%. I livelli di 25(OH)D non erano associati con la sede di malattia o con l'uso di immunosoppressori.
Pappa 2011a	448 soggetti in età pediatrica (8-22 anni) con MICI	25(OH)D, BMI, VES	Livelli di 25(OH)D < 32 ng/ml: 58,3%. Livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml: 14,3%. Livelli di 25(OH)D < 15 ng/ml: 5,8%. I livelli di 25(OH)D erano inversamente associati con BMI e VES.
Leslie 2008	101 soggetti adulti (età 46,9 ± 15,5 anni) con diagnosi recente di MICI	25(OH)D, densitometria ossea	Livelli di 25(OH)D < 10 ng/ml: 5,9%. Livelli di 25(OH)D tra 10-20 ng/ml: 37,6%. Livelli di 25(OH)D tra 20-30 ng/ml: 34,7%. Livelli di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml: 21,8%. I livelli di 25(OH)D erano positivamente associati con i livelli di densità minerale ossea a livello lombare, dell'anca e del corpo intero.

BMI: indice di massa corporea

condaria all'infiammazione intestinale. Tale infiammazione è maggiore in relazione all'estensione e alla severità della malattia, in caso di esordio in età precoce e in presenza di ipoalbuminemia (O'Malley 2011).

Valutazione dello stato vitaminico D nei soggetti affetti da MICI

La valutazione dei livelli di 25(OH)D è consigliata nei bambini e negli adolescenti affetti da MICI indipendente dalla diagnosi (morbo di Crohn o retocolite ulcerosa), dal momento che entrambi i gruppi appaiono a rischio di ipovitaminosi D (Pappa 2006a). Oltre che alla diagnosi, lo stato vitaminico D dovrebbe essere controllato almeno una volta all'anno nel periodo fine inverno-inizio primavera, quando i livelli di 25(OH)D sono più bassi, in base all'effetto delle stagioni (Pappa 2011b). Nei pazienti affetti da MICI con deficit grave di vitamina D, attività severa di malattia e compromissione delle condizioni nutrizionali si raccomanda un attento monitoraggio del metabolismo fosfo-calcico [paratormone (PTH),

calcio totale e ionizzato, albumina] (dos Santos 2014). Inoltre, dovrebbe essere routinariamente effettuata una valutazione dietetica prestando particolare attenzione al consumo dei cibi contenenti vitamina D quali latticini, cereali fortificati, olio di pesce e funghi. D'altra parte, poiché l'apporto di vitamina D con la dieta è limitato, nei soggetti affetti da MICI si consiglia la profilassi con vitamina D (Rufo 2012). Il monitoraggio dei livelli di 25(OH)D e la profilassi con vitamina D sono particolarmente raccomandati in caso di trattamento con glucocorticoidi sistemici. I glucocorticoidi, infatti, riducono l'assorbimento intestinale di calcio e stimolano l'escrezione tubulare renale di calcio con seguente ipercalcemia (Pappa 2011b).

Trattamento dell'ipovitaminosi D nei soggetti affetti da MICI

In tabella 2 sono riportate alcune raccomandazioni circa il trattamento dell'ipovitaminosi D nei pazienti affetti da MICI. Secondo le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics

per il trattamento del deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] possono essere somministrate 2.000 UI/die o 50.000 UI/settimana di vitamina D per 6-8 settimane (Golden 2014). A causa dell'enteropatia protido-disperdente e del malassorbimento dovuto all'infiammazione intestinale, nei bambini e negli adolescenti affetti da MICI può essere necessario somministrare dosi superiori. A tale proposito, l'Endocrine Society consiglia nei soggetti affetti da malassorbimento intestinale con deficit di vitamina D un trattamento mediante somministrazione giornaliera di vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (pari a 4.000-6.000 UI/die) rispetto a quelle raccomandate per la popolazione generale, per almeno 6-8 settimane, seguito da una dose di mantenimento 2-3 volte superiore ai fabbisogni raccomandati per età (pari a 1.000-1.500 UI/die) (vedi capitolo "trattamento dell'ipovitaminosi D") (Holick 2011). L'Endocrine Society raccomanda gli stessi fabbisogni nei soggetti in trattamento con glucocorticoidi (Holick 2011).

Tabella 2. Raccomandazioni circa il trattamento dell'ipovitaminosi D nei pazienti affetti da MICI.

Autore	Raccomandazione
Pappa 2011b	Trattamento del deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml]: somministrare una dose cumulativa di almeno 400.000 UI di vitamina D. Trattamento dell'insufficienza di vitamina D [livelli di 25(OH)D compresi tra 20-32 ng/ml]: somministrare una dose cumulativa di 250.000 UI. Dopo il trattamento proseguire con un mantenimento di almeno 800-1.000 UI/die di vitamina D. Nei soggetti con MICI e deficit di vitamina D considerare la somministrazione di calcio per os (apporti di calcio giornalieri raccomandati pari a 1.000-1.600 mg/die, in base all'età) in associazione al trattamento con vitamina D, in particolare in caso di iperparatiroidismo secondario, al fine di prevenire la hungry bone syndrome.
Pappa 2012	In 71 soggetti (età 5-21 anni) affetti da MICI con deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] la supplementazione con 2.000 UI/die di vitamina D3 o con 50.000 UI/settimana di vitamina D2 per 6 settimane era più efficace nell'incrementare i livelli di 25(OH)D rispetto alla supplementazione con 2.000 UI/die di vitamina D2.
Sheperd 2015	La somministrazione di boli di vitamina D3 (dose singola per os da 200.000 UI < 3 anni, 400.000 UI tra 3-12 anni, 800.000 UI > 12 anni) in 76 soggetti con MICI e deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] è risultata sicura ed efficace (follow-up a 6 mesi).
Wingate 2014	In 83 bambini ed adolescenti (età 8-18 anni) affetti da morbo di Crohn quiescente [livelli basali di 25(OH)D: 24 ± 8 ng/ml] la somministrazione di 2.000 UI/die per 6 mesi è risultata più efficace nell'incrementare i livelli di 25(OH)D oltre i 30 ng/ml rispetto alla somministrazione di 400 UI/die.
Pappa 2014	In 63 bambini ed adolescenti (età 8-18 anni) con livelli basali di 25(OH)D > 20 ng/ml la supplementazione con dosi fino a 2.000 UI/die di vitamina D2 è risultata inefficace nel mantenere di livelli di 25(OH)D > 32 ng/ml in 63 soggetti (età 8-18 anni) affetti da MICI.
Endocrine Society (Holick 2011)	In pazienti in età pediatrica (0-18 anni) con malassorbimento e deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] si consigliano 4.000-6.000 IU/die per 6 settimane per raggiungere livelli di 25(OH)D > 30 ng/ml, seguiti da una dose di mantenimento 2-3 volte superiore ai fabbisogni raccomandati per età. La stessa dose di mantenimento è consigliata nei soggetti in trattamento con glucocorticoidi.

Lo studio di Shepherd et al. ha confermato l'efficacia e la sicurezza (follow-up a 6 mesi) della somministrazione di boli di vitamina D3 (dose singola per os da 200.000 UI < 3 anni, 400.000 UI tra 3-12 anni, 800.000 UI > 12 anni) in 76 soggetti con MICI e deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml], ma tale osservazione necessita di essere confermata da ulteriori studi (Shepherd 2015). Uno studio randomizzato controllato condotto in bambini ed adolescenti [n=83, età 8-18 anni, livelli basali di 25(OH)D: 24 ± 8 ng/ml] affetti da morbo di Crohn quiescente ha confrontato l'efficacia di una supplementazione con vitamina D3 ai dosaggi di 400 UI/die e 2.000 UI/die per 6 mesi. Lo studio ha evidenziato che la somministrazione di 2.000 UI/die era più efficace nell'incrementare i livelli di 25(OH)D oltre i 30 ng/ml rispetto alla somministrazione di 400 UI/die, mentre tra i due gruppi non vi erano differenze nelle percentuali di soggetti che raggiungevano livelli di 25(OH)D superiori a 20 ng/ml (Wingate 2014).

Alcuni autori raccomandano per il trattamento del deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] nei bambini e negli adolescenti affetti da MICI la somministrazione di una dose cumulativa di almeno 400.000 UI di vitamina D; nei soggetti con insufficienza di vitamina D [livelli di 25(OH)D compresi tra 20-32 ng/ml] è consigliata la somministrazione di una dose cumulativa di 250.000 UI. Il trattamento deve quindi essere proseguito con un mantenimento di almeno 800-1.000 UI/die di vitamina D. Gli stessi autori raccomandano di considerare nei soggetti con MICI e deficit di vitamina D la somministrazione di calcio per os (apporti di calcio giornalieri raccomandati pari a 1.000-1.600 mg/die, in base all'età) in associazione al trattamento con vitamina D, in particolare in caso di iperparatiroidismo secondario, al fine di prevenire la cosiddetta sindrome dell'osso affamato (*hungry bone syndrome*), ossia la comparsa di ipocalcemia dovuta alla rapida riduzione dei livelli di PTH secondaria alla normalizzazione dello stato vitaminico D (Pappa 2011b).

Conclusioni

I soggetti affetti da MICI sono a rischio di ipovitaminosi D. In questi pazienti si consiglia la valutazione dei livelli di 25(OH)D alla diagnosi ed annualmente (nel periodo fine inverno-inizio primavera).

I soggetti con malassorbimento intestinale necessitano di apporti di vitamina D 2-3 volte superiori a quelli raccomandati per la popolazione generale, per cui nei soggetti affetti da MICI si consiglia una profilassi giornaliera continuativa con 1.000-1.500 UI/die di vitamina D.

Nei soggetti affetti da MICI con deficit di vitamina D si consiglia un trattamento mediante somministrazione giornaliera di vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (pari a 4.000-6.000 UI/die) rispetto a quelle raccomandate per la popolazione generale, per almeno 6-8 settimane, seguito da una dose di mantenimento 2-3 volte superiore ai fabbisogni raccomandati per età (pari a 1.000-1.500 UI/die) (vedi capitolo "trattamento dell'ipovitaminosi D").

Bibliografia

- dos Santos GM, Silva LR, Santana GO. Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents. Rev Paul Pediatr 2014; 32(4): 403-11. [Article in Portuguese]
- El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2011; 56(3): 825-9.
- Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics 2014; 134(4): e1229-43.
- Hardenberg G, Steiner TS, Levings MK. Environmental influences on T regulatory cells in inflammatory bowel disease. Semin Immunol 2011; 23(2): 130-8;
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911-30.
- Holmes EA, Xiang F, Lucas RM. Variation in incidence of pediatric Crohn's disease in relation to latitude and ambient ultraviolet radiation: a systematic review and analysis. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(4): 809-17.
- Kosmowska-Miśkó A. The role of vitamin D3 in the inflammatory bowel diseases. Adv Clin Exp Med 2014; 23(4): 497-504.
- Leslie WD, Miller N, Rogala L, et al. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. Am J Gastroenterol 2008; 103(6): 1451-9.
- Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2011; 56(3): 830-6.
- O'Malley T, Heuberger R. Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease. J Spec Pediatr Nurs 2011; 16(2): 140-50.
- Pappa H, Thayu M, Sylvester F, et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011b; 53(1): 11-25.
- Pappa HM, Gordon CM, Saslow TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. Pediatrics 2006a; 118(5): 1950-61.
- Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. Inflamm Bowel Dis 2006b; 12(12): 1162-74.
- Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, et al. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011a; 53(4): 361-4.
- Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, et al. Maintenance of optimal vitamin D status in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing two regimens. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(9): 3408-17.
- Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(6): 2134-42.
- Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, et al. Health supervision in the management of children and adolescents with IBD: NASPGHAN recommendations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55(1): 93-108.
- Shepherd D, Day AS, Leach ST, et al. Single high dose oral vitamin D3 therapy (stoss)- A solution to vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015 [Epub ahead of print].
- Wingate KE, Jacobson K, Isenman R, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: a randomized controlled study. J Pediatr 2014; 164(4): 860-5.

CELIACHIA

Ruolo eziopatogenetico della vitamina D nella celiachia

La vitamina D è stata implicata nell'eziopatogenesi di numerose malattie autoimmuni, fra cui la celiachia. Specificamente, è stato ipotizzato che un deficit di vitamina D ad insorgenza nelle prime epoche di vita possa contribuire a determinare un'anomala risposta immunitaria contro il glutine, un difetto dell'integrità della mucosa intestinale ed un'alterata difesa contro gli agenti microbici (Tanpowpong 2014).

Prevalenza e fattori di rischio di ipovitaminosi D nei soggetti affetti da celiachia

Nel soggetto affetto da celiachia non in dieta priva di glutine l'ipovitaminosi D è dovuta, oltre alle varie cause valide per la popolazione generale, alla presenza di malassorbimento intestinale. La dieta priva di glutine sembra essere efficace nell'incrementare i livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] (O'Malley 2011, Zanchi 2008).

Diversi studi hanno valutato lo stato vitaminico D in pazienti pediatrici affetti da malattia celiaca. Una recente revisione riporta tra bambini celiaci alla diagnosi una prevalenza di ipovitaminosi D variabile tra 35% e 60% (Friedman 2012). Uno studio condotto in 52 bambini (età $8,5 \pm 3,9$ anni) con recente diagnosi di celiachia confermava tali dati, evidenziando un deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] nel 51,9% dei soggetti; il deficit di vitamina D era inoltre più frequente nei bambini con ritardo di crescita (Topal 2015). In uno studio italiano condotto in 54 bambini (età media 7 anni) con celiachia non trattata i livelli di 25(OH)D risultavano inferiori ed i livelli di paratormone (PTH) risul-

tavano superiori rispetto a quelli misurati in un gruppo di controllo composto da bambini sani. In particolare, il 35,2% ed il 53,7% dei soggetti con celiachia presentava rispettivamente deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] ed iperparatiroidismo secondario. Dieci bambini presentavano, inoltre, livelli di densità minerale ossea lombare ridotti (inferiori a -1 Z-score). Dopo 6 mesi di dieta priva di glutine si assisteva alla normalizzazione dei livelli di 25(OH)D e di PTH e ad un incremento dei livelli di densità minerale ossea (Zanchi 2008). L'importanza di un'aderenza stretta alla dieta priva di glutine è stata confermata da uno studio che ha valutato la densità minerale ossea a livello lombare, dell'anca e del corpo intero in 55 bambini e adolescenti aderenti alla dieta priva di glutine e in 19 soggetti con scarsa compliance alla dieta. Dai risultati è emerso che i livelli di densità minerale ossea erano significativamente superiori nei soggetti con buona compliance alla dieta. Lo stesso studio ha dimostrato come in entrambi i gruppi gli apporti dietetici di vitamina D fossero inferiori a quelli raccomandati, per cui gli autori consigliano la profilassi con vitamina D nei soggetti affetti da celiachia, in particolare in inverno e primavera (Blazina 2010). Anche lo studio di Ohlund et al., condotto arruolando 30 bambini e adolescenti celiaci (età 4-17 anni), ha evidenziato che i soggetti in dieta priva di glutine ricevono con la dieta apporti di vitamina D inferiori a quelli raccomandati (Ohlund 2010). Al contrario, lo studio di Villanueva et al. non ha riscontrato differenze tra i livelli di 25(OH)D corretti per l'indice di massa corporea in un gruppo di 24 bambini (età 3-12 anni) con celiachia non in dieta priva di glutine rispetto a un gruppo di 50 controlli sani (Villanueva 2012).

Valutazione dello stato vitaminico D nei soggetti affetti da celiachia

Le linee guida dell'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) (Husby 2012) e della British Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (BSPGHAN) (Murch 2013), relative alla diagnosi e al follow-up della malattia celiaca in età pediatrica, non affrontano la questione se valutare o meno di livelli di 25(OH)D. Al contrario, le linee guida dell'American College of Gastroenterology raccomandano di valutare i livelli di 25(OH)D alla diagnosi di celiachia. Inoltre, in caso di riscontro di ipovitaminosi D è opportuno rivalutare lo stato vitaminico fino alla normalizzazione dei livelli di 25(OH)D (timing del follow-up non precisato) (Rubio-Tapia 2013).

Trattamento dell'ipovitaminosi D nei soggetti affetti da celiachia

Per il trattamento del deficit di vitamina D nei soggetti con diagnosi recente di malattia celiaca valgono le medesime indicazioni fornite per il trattamento del deficit nei soggetti con MICI, in quanto tali condizioni si associano a malassorbimento intestinale. Si consiglia pertanto un trattamento mediante somministrazione giornaliera di vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (pari a 4.000-6.000 UI/die) rispetto a quelle raccomandate per la popolazione generale, per almeno 6-8 settimane (Holick 2011).

La dieta priva di glutine ripristina il normale assorbimento intestinale, per cui terminato il trattamento si consiglia una profilassi di mantenimento secondo le modalità ed i fabbisogni raccomandati per età (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D").

Conclusioni

Nei soggetti affetti da malattia celiaca si consiglia una valutazione dei li-

velli di 25(OH)D alla diagnosi e dopo 6-12 mesi dall'inizio della dieta priva di glutine. Non sono necessari ulteriori controlli in caso di documentata normalizzazione dei livelli di 25(OH)D e stretta aderenza alla dieta priva di

glutine. Per il trattamento del deficit di vitamina D nei soggetti con diagnosi recente di malattia celiaca si consiglia un trattamento mediante somministrazione giornaliera di 4.000-6.000 UI/die per almeno 6-8

settimane. Poiché la dieta priva di glutine ripristina il normale assorbimento intestinale, dopo il trattamento si consiglia una profilassi di mantenimento secondo le modalità ed i fabbisogni raccomandati per età.

Bibliografia

- Blazina S, Bratanic N, Campa AS, et al. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone* 2010; 47(3): 598-603.
- Friedman A. Micronutrient deficiencies in pediatric celiac disease. *Infant, Child, & Adolescent Nutrition* 2012; 4(3): 156-7.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-60.
- Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98(10): 806-11.
- O'Malley T, Heuberger R. Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease. *J Spec Pediatr Nurs* 2011; 16(2): 140-50.
- Ohlund K, Olsson C, Hernell O, et al. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23(3): 294-300.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-76.
- Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhood-onset coeliac disease. *Public Health Nutr* 2014; 17(4): 823-6.
- Topal E, Çatal F, Yildirim Acar N. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease, *Turk J Med Sci* 2015; 45: 833-6.
- Villanueva J, Maranda L, Nwosu BU. Is vitamin D deficiency a feature of pediatric celiac disease? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(5-6): 607-10.
- Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, et al. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr* 2008; 153(2): 262-5.

OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

Abbreviazioni

- HOMA: *Homeostasis model assessment*
- NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

La vitamina D rappresenta un ormone noto per il suo ruolo nella regolazione del metabolismo osseo. Recenti studi suggeriscono che la vitamina D possa avere una funzione regolatrice anche in altri sistemi.

Evidenze epidemiologiche hanno sottolineato una correlazione tra obesità pediatrica ed ipovitaminosi D. L'indagine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004, condotta su 6.725 soggetti da 1 a 21 anni, riporta un aumento del rischio di deficit vitaminico nei soggetti obesi (OR 1,5-2,5) (Kumar 2009). In maniera ancor più specifica, uno studio condotto su 559 adolescenti (14-18 anni) negli USA ha rilevato una correlazione inversa tra livelli di vitamina D ed adiposità, espressa in termini di indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita, grasso sottocutaneo, grasso viscerale e grasso corporeo totale (Dong 2010). Si può pertanto concludere che i soggetti obesi rappresentano un'importante categoria di pazienti esposti al rischio di ipovitaminosi D.

La natura di tale correlazione è stata a lungo discussa, con risultati inizialmente controversi circa il nesso di causa-effetto esistente tra le due condizioni. In uno studio prospettico condotto su 459 pazienti in età scolare si sottolinea come i pazienti con più bassi livelli di vitamina D riportino un incremento per anno di BMI, circonferenza vita e rapporto plica sottoscapolare/tricipitale significativamente maggiore (rispettivamente $p=0,05$; $p=0,05$ e $p=0,01$) (Gilbert-Diamond

2010). Successivamente, una revisione ha esaminato entrambe le possibilità di correlazione, riportando da un lato che l'obesità possa essere causa del deficit in quanto il tessuto adiposo rappresenta un organo di deposito della vitamina, dall'altro evidenze che vedono il deficit della vitamina come causa dell'obesità in virtù del suo ruolo nella regolazione dell'adipogenesi e della lipolisi (Earthman 2012). Infine uno studio di Randomizzazione Mendeliana, condotto su una coorte di 42.024 partecipanti, ha permesso di chiarire inequivocabilmente la natura di questa associazione. Gli autori hanno svolto un'indagine bi-direzionale selezionando 12 polimorfismi correlati all'obesità e 4 polimorfismi collegati al deficit di vitamina D e ne hanno valutato l'associazione rispettivamente con i livelli di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] e con il BMI; questo tipo di analisi ha il vantaggio di escludere tutte le influenze legate allo stile di vita. I risultati sottolineano come l'obesità sia associata al deficit di vitamina D in maniera statisticamente significativa, mentre non viene evidenziato alcun effetto dei polimorfismi della vitamina D sull'incremento ponderale (Vimalaswaran 2013).

Ancora più discusso è il ruolo extra-scheletrico della vitamina D. Non univoci, infatti, sono i numerosi studi che hanno cercato di associare il deficit di vitamina D spesso presente nei bambini obesi con le complicanze metaboliche dell'obesità stessa quali l'ipertensione, la dislipidemia, l'alterazione dell'omeostasi glicemica e da ultimo la prevalenza della sindrome metabolica. Il razionale alla base di questi studi deriva da modelli in vitro e murini in cui si rilevava un aumento del flusso di calcio nella beta-cellula pancreatica in presenza della vitamina ed una stimolazione della sintesi e della sensibilità insulinica (Rosen 2012). Inoltre è stata dimostrata l'efficacia in vitro della supplementazione con vitamina D

nel ridurre l'insulino-resistenza indotta dagli acidi grassi liberi in cellule muscolari striate (Zhou 2008). Da uno studio trasversale condotto su 3.528 adolescenti (12-19 anni) emerge che i pazienti con più bassi livelli di 25(OH)D presentano un rischio maggiore di ipertensione (OR 2,36), bassi livelli di colesterolo HDL (OR 1,54), iperglicemia a digiuno (OR 2,54) e sindrome metabolica (OR 3,88) (Reis 2009). Precedentemente, però, un trial condotto su 133 bambini obesi non ha riscontrato alcuna correlazione significativa tra livelli sierici di 25(OH)D e Homeostasis Model Assessment (HOMA); tale risultato veniva confermato anche in un sottogruppo di pazienti (67) rivalutati dopo un anno a seguito di calo ponderale (Reinehr 2007). In accordo è un lavoro svolto su 301 adolescenti obesi nei quali non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei livelli di 25(OH)D tra soggetti con intolleranza glicemica, alterata glicemia a digiuno, insulino-resistenza e sindrome metabolica quando confrontati con obesi senza complicanze (Erdönmez 2011). Risultati diversi vengono invece proposti da Roth et al. che hanno riportato come in un gruppo di 125 bambini obesi i livelli di 25(OH)D avessero una correlazione diretta con l'adiponectina e gli indici di sensibilità insulinica, ed una correlazione inversa con l'insulino-resistenza (Roth 2011). Questo dato è stato successivamente confermato, individuando un'associazione statisticamente significativa tra livelli di 25(OH)D, HOMA e glicemia dopo carico orale di glucosio (Olson 2012). Le evidenze scientifiche sono eterogenee anche riguardo il ruolo potenziale del deficit di vitamina D nel determinare o nel peggioramento della steatosi epatica non alcolica, ulteriore espressione clinica dell'insulino-resistenza. In uno studio trasversale condotto in 73 adolescenti obesi viene dimostrata un'associazione significativa

tra i livelli di 25(OH)D e danno epatico rilevato istologicamente (Nobili 2014). Nello stesso anno risultati simili vengono riportati in una popolazione di adolescenti obesi australiani affetti da steatosi epatica diagnosticata ecograficamente (Black 2014). Un recente lavoro, invece, si discosta da queste conclusioni in quanto non viene segnalata alcuna associazione statisticamente significativa tra i livelli sierici di 25(OH)D e danno epatico alla biopsia (Hourigan 2015).

Pertanto, data l'incoerenza dei risultati e i disegni degli studi (si tratta per lo più di studi osservazionali trasversali) non si può affermare con certezza che l'ipovitaminosi D costituisca un'aggravante del quadro metabolico di un soggetto obeso.

Molto interessanti sono i pochi studi randomizzati controllati (RCT) (tabella 1) atti a verificare in una popolazione pediatrica di obesi l'effetto della somministrazione di vitamina D sulle componenti della sindrome metabolica. Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare un trial del 2010 ha riportato una riduzione significativa della rigidità della parete arteriosa in adolescenti obesi che hanno assunto 2.000UI/die di vitamina D per 16 settimane, rispetto a quelli in regime con 400UI/die. Un trend simile è stato rilevato anche per i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, anche se il dato non è statisticamente significativo (Dong 2010). Alla stessa conclusione giungono Kelishadi et al; in questo studio gli adolescenti obesi sottopo-

sti a somministrazione di vitamina D (300.000 UI totali per os in 12 settimane) non hanno mostrato un significativo miglioramento dei livelli pressori, né della glicemia a digiuno né del colesterolo HDL rispetto al gruppo di controllo, ma veniva comunque riscontrata una riduzione significativa dell'HOMA ($p=0,02$), dell'insulinemia basale ($p=0,02$) e della trigliceridemia ($p=0,02$) (Kelishadi 2013). Nello stesso anno vengono pubblicati dei risultati simili derivanti da un RCT in cui 18 adolescenti obesi trattati con 4.000 UI/die di vitamina D per 6 mesi sono stati confrontati con 17 pazienti assegnati a placebo. Al termine della terapia i casi hanno mostrato una riduzione dell'insulino-resistenza e del rapporto leptina/adiponectina rispetto ai controlli, mentre non è stata segnalata alcuna differenza per BMI, glicemia a digiuno e livelli di citochine proinfiammatorie (Belenchia 2013). Nonostante tali evidenze abbiano indotto a ritenere utile la supplementazione di vitamina D nel soggetto obeso, studi più recenti rendono meno solida tale conclusione. Infatti, in un lavoro del 2014 non si evince alcun miglioramento dell'assetto lipidico e dell'omeostasi glicemica in un gruppo di adolescenti obesi a cui è stata somministrata vitamina D alla dose di 2.000UI/die per 12 settimane rispetto al gruppo assegnato al placebo (Nader 2014). Allo stesso modo, in un trial randomizzato controllato, la somministrazione di 150.000UI di colecalciferolo ogni tre mesi per sei mesi, risulta inefficace

nell'incremento dei livelli sierici della stessa e nella riduzione delle citochine proinfiammatorie, delle lipoproteine plasmatiche e dell'emoglobina glicosilata rispetto al placebo (Shah 2015). Infine uno studio svolto da Javed et al. ha valutato l'influenza della somministrazione della vitamina D sulla funzione della beta-cellula pancreatica e dell'azione insulinica. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi (400 UI/die o 2.000 UI/die di colecalciferolo per 12 settimane) ed ogni paziente è stato sottoposto a test da carico orale di glucosio all'arruolamento ed al termine del follow-up. L'analisi statistica mostra come i due gruppi non presentino alcuna differenza in termini di funzione beta-cellulare ed insulinica (Javed 2015).

Conclusioni

I dati presenti in letteratura dimostrano con chiarezza che i bambini obesi costituiscono una popolazione a rischio di incorrere nel deficit di vitamina D. Non si dispone ancora, tuttavia, di dati scientifici sufficienti a dimostrare che tale deficit e la sua eventuale correzione possano avere un effetto provato con certezza nella comparsa e nell'evolversi delle complicanze legate all'obesità. Tale incertezza nasce soprattutto dall'esiguo numero di RCT e dall'eterogeneità di tali studi nelle dosi e tempi di somministrazione della vitamina. Sono pertanto necessarie ulteriori evidenze che consentano di chiarire il potenziale ruolo metabolico dell'ormone.

Tabella 1. Studi randomizzati controllati atti a valutare l'efficacia della supplementazione con vitamina D sulle componenti della sindrome metabolica.

Autori	Età, anni	Efficacia della vitamina D*	Numero di soggetti arruolati (casi + controlli)	Paese
Dong 2010	14-16	Si	44 (23 + 21)	USA
Kelishadi 2013	10-16	Si	43 (21 + 22)	Iran
Belenchia 2013	9-19	Si	35 (18 + 17)	USA
Nader 2014	12-18	No	44 (20 + 24)	USA
Shah 2015	11-17	No	31 (14 + 17)	USA
Javed 2015	13-17	No	46 (23 + 23)	USA

*vedi testo

Bibliografia

- Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, et al. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(4): 774-81.
- Black LJ, Jacoby P, She Ping-Delfos WC, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(6): 1215-22.
- Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 2010; 125(6): 1104-11.
- Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4584-91.
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(3): 387-96.
- Erdönmez D, Hatun S, Çizmecioglu FM, et al. No relationship between vitamin D status and insulin resistance in a group of high school students. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3(4): 198-201.
- Gilbert-Diamond D, Baylin A, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(6): 1446-51.
- Hourigan SK, Abrams S, Yates K, et al. Relation between vitamin D status and nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 396-404.
- Javed A, Vella A, Balagopal PB, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr* 2015; 145(2): 284-90.
- Kelishadi R, Salek S, Salek M, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(1): 28-34.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009; 124(3): e362-70.
- Nader NS, Aguirre Castaneda R, Wallace J, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo controlled pilot trial. *Horm Res Paediatr* 2014; 82(2): 107-12.
- Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): 547-53.
- Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, et al. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 279-85.
- Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(2): 225-32.
- Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124(3): e371-9.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33(3): 456-92.
- Roth CL, Elfers C, Kratz M, et al. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes* 2011; 2011: 495101.
- Seo JA, Eun CR, Cho H, et al. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic Fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One* 2013; 8(10): e75197.
- Shah S, Wilson DM, Bachrach LK. Large Doses of Vitamin D Fail to Increase 25-Hydroxyvitamin D Levels or to Alter Cardiovascular Risk Factors in Obese Adolescents: A Pilot Study. *J Adolesc Health* 2015; 57(1): 19-23.
- Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10(2): e1001383.
- Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(6): 459-64.

AUTISMO

L'autismo è un disturbo pervasivo dello sviluppo che va a compromettere la comunicazione non verbale del bambino (riduzione dell'empatia, incapacità ad interpretare il linguaggio corporeo, scarso interesse verso l'altro); spesso si associa un ritardo del linguaggio, stereotipie motorie e selettività. La fisiopatologia è ancora in parte sconosciuta; si ritiene che concorrano fattori genetici ed ambientali. Come per altre patologie multifattoriali (quali asma, sindrome metabolica, malattie autoimmuni), la prevalenza della malattia è rapidamente aumentata nelle ultime decadi. Questo incremento dipende in parte dal miglioramento delle capacità di diagnosi, in virtù di una migliore conoscenza della patologia, ma può essere collegato anche alla maggiore esposizione ad inquinanti ambientali. Dato che, nella maggior parte dei casi, la patologia è diagnosticata entro i due anni di vita, sembra che il periodo prenatale e le primissime epoche di vita siano quelle più critiche per lo sviluppo del danno che conduce alla malattia (Dietert 2011). Diversi autori si sono concentrati, infatti, sulla vita intra-uterina, e tra i vari determinanti è stato chiamato in causa anche il deficit materno di vitamina D. Grant et al. riportano una maggiore prevalenza del disturbo nei paesi a elevate latitudini, con conseguente minore esposizione ai raggi UVB, e per le gravidanze condotte durante l'ultimo trimestre nei mesi invernali, in quanto l'ultimo trimestre è cruciale per lo sviluppo del sistema nervoso centrale (Grant 2009, Grant 2013).

In alcuni lavori viene proposto un ruolo causale da parte della vitamina D in relazione alla sua funzione di antiossidante e di riparo del DNA, ipotizzando che il deficit di vitamina D possa favorire le mutazioni de novo (Kinney 2009, Cannell 2013a). Secondo altri, il possibile ruolo della vitamina D potrebbe essere collegato alla sua funzione immunomodulatrice (influenza la maturazione dei linfociti T, linfociti B e cellule dendritiche) e agli effetti antinfiammatorio, antiautoimmunitario ed antiossidante (Cannell 2013b, Mostafa 2012, Anderson 2014, Neggers 2014).

Il deficit di vitamina D viene chiamato in causa nell'autismo non solo come possibile agente causale del disturbo, ma anche come comorbidità. Diversi studi trasversali riportano una maggiore incidenza di carenze nutrizionali (calcio, vitamina D, vitamina B12) nei bambini affetti rispetto ai controlli sani (Bener 2014); inoltre tali carenze sarebbero più marcate nei pazienti autistici che presentano una selettività alimentare (Zimmer 2012, Graf-Myles 2013).

In uno studio condotto da Molloy et al. su tre gruppi di pazienti (autistici in dieta libera, autistici in dieta priva di caseina e controlli sani) viene riportato che sia i pazienti affetti che i controlli sani presentano una carenza di vitamina D, ma che le concentrazioni ematiche di 25(OH)D non differiscono in maniera significativa tra le tre categorie di soggetti (Molloy 2012). In accordo con questi risultati, Adams et al. hanno confrontato in uno studio caso-controllo i livelli nutrizionali (vitamine, minerali ed amminoacidi

essenziali) dei pazienti autistici con quelli di pazienti non affetti (entrambi i gruppi non avevano praticato alcuna terapia supplementare). Dall'analisi emerge che non c'è alcuna differenza statisticamente significativa per quanto concerne i livelli di 25(OH)D (Adams 2011a). Lo stesso autore, successivamente, riporta che una supplementazione vitaminica per tre mesi ha comportato un miglioramento nelle scale di valutazione per l'iperattività, disturbo del linguaggio e punteggio totale, nei pazienti che hanno ricevuto il supplemento rispetto al placebo (Adams 2011b). Tali risultati non consentono, tuttavia, di individuare quale micronutriente sia responsabile del miglioramento, in quanto la supplementazione includeva una notevole varietà di vitamine (A, gruppo B, C, D) e minerali.

Conclusioni

Attualmente, la letteratura scientifica offre notevoli spunti di riflessione circa il potenziale ruolo del deficit di vitamina D nei soggetti autistici, sia come causa che come conseguenza della patologia. Purtroppo i risultati sono contrastanti e i trial condotti presentano notevoli limitazioni che vanno dall'eterogeneità dei pazienti coinvolti (autistici con selettività alimentare, autistici con ritardo mentale, autistici senza limitazioni nutrizionali), al disegno dello studio (al momento non ci sono studi randomizzati controllati che confrontano la somministrazione di vitamina D con placebo), pertanto al momento non è possibile fornire raccomandazioni per la pratica clinica.

Bibliografia

- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr* 2011; 11: 111.
- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8(1): 34.
- Anderson G, Maes M. Redox regulation and the autistic spectrum: role of tryptophan catabolites, immuno-inflammation, autoimmunity and the amygdala. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12(2): 148-167.

- Bener A, Khattab AO, Al-Dabbagh MM. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for autism disorder?: In a highly endogamous population. *J Pediatr Neurosci* 2014; 9(3): 227-33.
- Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism?. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 199-204.
- Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. *Emerg Health Threats J* 2011; 4: 7111.
- Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A, et al. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J Dev Behav Pediatr* 2013; 34(7): 449-59.
- Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: an ecological study. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 159-64.
- Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(4): 223-8.
- Kinney DK, Barch DH, Chayka B, et al. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses* 2010; 74(1): 102-6.
- Molloy CA, Kalkwarf HJ, Manning-Courtney P, et al. Plasma 25(OH)D concentration in children with autism spectrum disorder. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(10): 969-71.
- Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 201.
- Neggers YH. Increasing prevalence, changes in diagnostic criteria, and nutritional risk factors for autism spectrum disorders. *ISRN Nutr* 2014; 2014: 514026.
- Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, et al. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2012; 42(4): 549-56.

DEPRESSIONE

Il disturbo depressivo colpisce l'1-6% della popolazione pediatrica e la prognosi di tale disturbo è influenzata dall'epoca di esordio, essendo peggiore nei casi ad esordio precoce. Pertanto è importante individuare i fattori di rischio nell'infanzia, così da promuovere un'adeguata prevenzione (Thapar 2010).

È noto che la sintomatologia depressiva tende ad essere più accentuata nei mesi invernali rispetto a quelli estivi; ciò potrebbe essere legato alla minore esposizione alla luce solare in inverno e di conseguenza alla riduzione dei livelli ematici di 25-idrossivitamina D [(25(OH)D)] (Bertone-Johnson 2009). Altro dato che depone a favore di un'influenza della vitamina D sul tono dell'umore è quello che deriva dalla presenza del recettore per la vitamina D a livello di ipotalamo, talamo, giro del cingolo, corteccia prefrontale e substantia nigra, regioni encefaliche implicate nella patofisiologia della depressione (Drevets 2008, Eyles 2005). In contrasto con quanto sopra esposto è un uno studio caso-controllo condotto da Fazeli et al. sulla densità ossea in adolescenti affetti da depressione maggiore, in cui si sottolinea come i soggetti affetti non differiscano dai controlli sani per livelli di 25(OH)D (Fazeli 2013).

Studi condotti sugli adulti riportano risultati contrastanti circa l'associazione tra bassi livelli di 25(OH)D e peggioramento dei sintomi depressivi e riduzione del tasso di depressione. L'eterogeneità dei risultati è da ricondurre allo scarso nu-

mero di studi prodotti, soprattutto randomizzati controllati e di confronto con placebo (Spedding 2014). Tale limitazione è ancora più evidente per l'età pediatrica. Uno studio prospettico (ALSPAC) condotto nel 2011 da Tolppanen et al. su 2.759 pazienti ha indagato l'associazione tra livelli sierici di 25(OH)D e comparsa di depressione in bambini ed adolescenti negli anni successivi (valutata tramite questionario MFQ). Gli autori riportano che i pazienti con bassi livelli di 25(OH)D a 9,8 anni presentano un maggiore rischio di sviluppare sintomi depressivi a 13,6 anni (ma non a 10,6) rispetto ai pazienti con livelli normali di 25(OH)D. Tale associazione è indipendente dall'esposizione solare, livelli di calcio, paratormone, 1,25-diidrossivitamina D, indice di massa corporea (Tolppanen 2012a). Lo stesso autore nel 2012 riporta però dati contrastanti con i precedenti, in quanto non rileva alcuna correlazione statisticamente significativa tra i livelli sierici di 25(OH)D e la comparsa di disturbi del comportamento, inclusi i disturbi emotivi, indagati attraverso il questionario SDQ (Tolppanen 2012b).

Nello stesso anno, Hogberg et al. hanno pubblicato un lavoro svolto su 54 adolescenti svedesi affetti da depressione. Tutti i pazienti presentavano alla diagnosi ipovitaminosi D, pertanto sono stati sottoposti a supplementazione per tre mesi. Al termine del follow-up è stato ripetuto il dosaggio dei livelli di 25(OH)D e la valutazione dell'umore tramite questionario (WHO-5 e MFQ-S). Dai dati si evince un'assenza di correlazione tra grado di carenza vitaminica e

severità dei sintomi depressivi alla diagnosi, ma un miglioramento del punteggio nelle scale di valutazione al termine della terapia. Inoltre gli autori sottolineano che in questa coorte di pazienti non è stata rilevata alcuna differenza tra livelli di 25(OH)D nelle varie stagioni dell'anno, dato da attribuire, verosimilmente, allo stile di vita sedentario e prevalentemente indoor dei pazienti (Hogberg 2012). Successivamente, Smith et al. hanno rilevato una correlazione tra ipovitaminosi D e severità dei sintomi depressivi (determinati tramite questionario CDI) all'interno di una coorte di pazienti affetti da fibrosi cistica. È noto che i pazienti affetti da fibrosi cistica sono maggiormente a rischio di ipovitaminosi D in virtù del malassorbimento intestinale e della ridotta esposizione solare; inoltre tale tipologia di pazienti presenta una più elevata incidenza di depressione. Gli autori pertanto sostengono che parte di questa associazione sia riconducibile ai ridotti livelli circolanti di 25(OH)D (Smith 2014).

Conclusioni

Allo stato attuale è disponibile un'esigua quantità di trial condotti sull'argomento e tali studi hanno una scarsa consistenza di risultati. Ciò è legato all'eterogeneità dei disegni tra gli studi, assenza di trial che confrontano con placebo o antidepressivi ed eterogeneità negli strumenti di valutazione dei sintomi depressivi (diverse tipologie di questionari). Pertanto, le evidenze scientifiche non consentono di esprimere un giudizio conclusivo circa il ruolo della vitamina D nel paziente depresso.

Bibliografia

- Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009; 67(8): 481-92.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213(1-2): 93-118.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
- Fazeli PK, Mendes N, Russell M, et al. Bone density characteristics and major depressive disorder in adolescents. *Psychosom Med* 2013; 75(2): 117-23.
- Högberg G, Gustafsson SA, Hällström T, et al. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatr* 2012; 101(7): 779-83.
- Smith BA, Cogswell A, Garcia G. Vitamin D and depressive symptoms in children with cystic fibrosis. *Psychosomatics* 2014; 55(1): 76-81.
- Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients* 2014; 6(4): 1501-18.
- Thapar A, Collishaw S, Potter R, et al. Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ* 2010; 340: c209.
- Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, et al. The association of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with behavioural problems in childhood. *PLoS One* 2012; 7(7): e40097.
- Tolppanen AM, Sayers A, Fraser WD, et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood—a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53(7): 757-66.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Abbreviazioni

- ACOG: American College of Obstetrics and Gynecologists
- AI: *adequate intake*
- IOM: Institute of Medicine
- LARN: Livelli di Assunzione di Rifornimento di Nutrienti ed energia
- RCOG: Royal College of Obstetrics and Gynecologists
- SGA: *small for gestational age* (piccolo per l'età gestazionale)
- UL: *tolerable upper intake level*

Epidemiologia

L'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nelle donne gravide rappresenta un problema su scala mondiale indipendentemente dalla latitudine, dall'apporto alimentare o dallo stato socioeconomico. Purtroppo i lavori italiani che indagano la prevalenza dell'ipovitaminosi D nelle donne gravide sono soltanto due. Un recentissimo studio italiano (Cadario 2015) ha valutato i livelli sierici di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] in 503 donne gravide a termine di gravidanza (342 italiane e 191 immigrate) e su sangue cordonale: il 18% delle gravide italiane e il 48,8% delle gravide immigrate sono risultate avere livelli sierici di 25(OH)D severamente deficitari (< 10 ng/ml), mentre il 43,6% delle italiane e il 41% delle straniere avevano valori di vitamina D deficitari (10-20 ng/ml). Allo stesso modo livelli severamente deficitari di 25(OH)D (< 10 ng/ml) sono stati riscontrati nel 38% dei neonati italiani e nel 76,2% dei neonati stranieri. Lo studio riporta inoltre i dati di questionari alimentari semiquantitativi: l'apporto giornaliero medio di vitamina D è risultato essere di 136 ± 68 UI, decisamente inferiore al quantitativo minimo raccomandato (400 UI); l'apporto giornaliero era lievemente maggiore nelle donne straniere rispetto alle italiane. Il secondo studio italiano ha

preso in esame 24 donne a termine di gravidanza (12 donne di pelle chiara e 12 donne con la pelle scura) residenti in Piemonte: tutte le 12 donne con la pelle chiara e 11 delle 12 con pelle scura presentavano deficit di vitamina D. Ugualmente, sia i neonati di pigmentazione bianca che quelli di pigmentazione nera presentavano deficit di vitamina D alla nascita (Gaggero 2010).

Al contrario, numerosi sono invece i dati europei e mondiali. Una meta-analisi di Blumfield et al. ha mostrato che l'apporto di vitamina D nelle donne gravide è molto al di sotto di quello raccomandato per tutti i paesi industrializzati tranne che per l'Europa, dove però le raccomandazioni prevedono un'ARI (*acceptable range of intake*) che va da 0 a 400 UI/die (Blumfield 2013). Uno studio recente di Johnson et al. ha mostrato che in una popolazione di donne gravide, il 97% delle donne afro-americane, l'81% delle ispaniche e il 67% delle donne caucasiche presentavano ipovitaminosi D [25(OH)D < 32 ng/ml] (Johnson 2011). I dati del German National Nutrition Survey del 2008 mostrano che l'apporto medio di vitamina D in donne gravide e donne che allattano è di 124 UI/die, molto al di sotto della quantità raccomandata (Hintzpeter 2008). Una revisione del 2014 ha raccolto i dati di prevalenza del deficit di vitamina D su scala mondiale nelle diverse fasce di età: nelle donne gravide e nelle donne che allattano sono state riportate elevate prevalenze di deficit di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml]: dal 33% degli USA al 45% di Belgio e Olanda fino al 70 % della Cina e al 96% dell'India (Palacios 2014). Inoltre, vi sono numerosi dati che confermano una stretta correlazione tra ridotti livelli di 25(OH)D nella madre e ridotti livelli di 25(OH)D nel neonato (Cockburn 1980, Shenoy 2005).

Vitamina D e gravidanza

Sempre maggiori evidenze scientifiche suggeriscono che ridotti livelli di vitamina D nella madre [25(OH)D < 30 ng/ml] possono avere un impatto sulla salute della madre e del nascituro. Durante la gravidanza il metabolismo della vitamina D si modifica per far fronte all'aumentato fabbisogno di calcio necessario per la mineralizzazione dello scheletro fetale, incrementando in maniera consistente i livelli sierici materni di 1,25-diidrossivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]. Il feto, infatti, è quasi completamente dipendente dalla madre per quanto riguarda i livelli di 25(OH)D. La placenta è riconosciuta essere il maggior sito extra-renale di conversione da 25(OH)D a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Inoltre, a livello placentare sembra essere ridotta l'espressione del gene che codifica per l'enzima in grado di catabolizzare la forma attiva $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. È stata evidenziata la presenza dei recettori per la vitamina D sia a livello della decidua che a livello del trofoblasto, suggerendo che a questo livello la produzione di 25(OH)D avvenga anche attraverso un meccanismo autocrino e/o paracrino (Evans 2004).

I livelli materni circolanti di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ si alzano dall'inizio del primo trimestre e poi aumentano progressivamente durante la gravidanza e a termine di gravidanza sono più del doppio rispetto al purperio o rispetto ai controlli non in gravidanza (Evans 2004). Questo aumento sembra soprattutto dovuto all'attività di sintesi a livello deciduale e placentare e in secondo luogo ad un aumento della sintesi a livello renale (Delvin 1985). L' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sierico materno non attraversa la placenta, i livelli fetali di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sono pertanto più bassi che nella madre. Tuttavia, i livelli di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a livello dell'arteria ombelicale sono leggermente più elevati

rispetto alla vena ombelicale, questo suggerisce un ruolo del rene fetale nella produzione (Wieland 1980). Il 25(OH)D è invece in grado di attraversare la barriera placentare, i livelli fetali di 25(OH)D sono pertanto molto simili a quelli della madre. I livelli di *vitamin D binding protein* aumentano anche del doppio durante la gravidanza, suggerendo un ruolo nel determinare le funzioni e il metabolismo della vitamina D durante la gravidanza (Haughton 1992).

Contrariamente a quanto avviene nella madre, nel sangue cordonale c'è una correlazione diretta tra livelli di 1,25(OH)₂D e di 25(OH)D anche se il significato di questo riscontro non è chiaro (Bouillon 1981). L'esatto ruolo di questo incremento di 1,25(OH)₂D nella madre non è noto ma sicuramente ha un ruolo fondamentale nel modulare l'omeostasi del calcio nella madre e nel feto, in primo luogo contribuendo all'aumento dell'assorbimento di calcio durante la gravidanza (Kovacs 2008). Le richieste di calcio durante la gravidanza aumentano notevolmente al fine di garantire l'omeostasi materna ma soprattutto i fabbisogni fetali per la crescita e lo sviluppo. Queste modificazioni fisiologiche sono fondamentali per assicurare al feto un apporto di calcio sufficiente. Va tuttavia notato che durante la gravidanza, sono elevati i livelli anche di altri ormoni che potrebbero avere un ruolo nell'omeostasi del calcio, tra questi l'estradiolo, la prolattina, il lattogeno placentare e il paratormone (Salle 2000).

Studi su animali hanno evidenziato come l'aumento di assorbimento del calcio avvenga già all'inizio del secondo trimestre di gravidanza, cioè prima dell'inizio della mineralizzazione ossea fetale, questo verosimilmente per consentire nella madre un'accumulo di calcio prima del picco di richieste fetali di termine gravidanza (Miller 1982). Il turnover osseo materno è

invece ridotto nella prima metà della gravidanza e poi va aumentando fino a raggiungere il massimo nel terzo trimestre di gravidanza proprio per assicurare al feto una maggior disponibilità di calcio.

Un deficit di vitamina D durante la gravidanza può alterare il normale meccanismo di preservazione dello scheletro materno e impedire la corretta formazione dello scheletro fetale, ed anche dei denti; oltre a questo è stato ipotizzato che la carenza di vitamina D in gravidanza possa essere in grado di generare una sorta di "imprinting" predisponendo il nascituro a sviluppare una serie di malattie croniche dopo la nascita e successivamente nella vita adulta. Inoltre, l'attività immunomodulatrice della vitamina D fa sì che essa abbia un ruolo fondamentale nell'adattamento immunologico indispensabile per l'instaurarsi e il mantenimento di una gravidanza normale (Black 2013). In generale, si può dire che la vitamina D agisca come agente anti-infiammatorio e anti-microbico durante la gravidanza.

Effetti sulla madre

Come già accennato, ridotti livelli di vitamina D durante la gravidanza e l'allattamento possono influenzare negativamente il turnover osseo materno (Haliloglu 2011). Significativo è anche il ruolo nella prevenzione delle infezioni: dati provenienti dal National Health and Nutrition Examination Survey documentano un rischio aumentato (OR=1,26) di vaginosi batteriche in donne con livelli plasmatici di vitamina D inferiori a 20 ng/ml e un OR di 1,65 in donne con livelli di vitamina D < 8 ng/ml (Hensel 2011). Altri autori hanno confermato questo dato, mostrando un rischio aumentato di vaginosi batteriche (OR 2,87) in 469 donne gravide a 16 settimane (Bodnar 2009). In modo particolare il deficit di vitamina D nel corso della gravidanza è stato associato a

numerose patologie ostetriche.

Le patologie ostetriche

È stato ipotizzato che ridotti livelli di 25(OH)D nelle fasi iniziali della gravidanza possano indurre una perdita della capacità invasiva del trofoblasto extravillioso e portare di conseguenza ad un'alterata placentazione. La preeclampsia è stata associata a bassi livelli di 1,25(OH)₂D (Halhali 2000) e in placentate di donne preeclamptiche sono stati evidenziati bassi livelli di 1 α-idrossilasi, l'enzima in grado di convertire il 25(OH)D in 1,25(OH)₂D (Diaz 2002). Proprio per questo il deficit di vitamina D costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di preeclampsia (Achkar 2014) con un incremento del rischio di sviluppare preeclampsia da 2 a 5 volte rispetto a quello della popolazione generale (Wei 2012).

Uno studio epidemiologico su 23.423 gravide nullipare norvegesi ha riscontrato un rischio di sviluppare la preeclampsia ridotto del 27% (OR=0,73; IC 95% 0,58-0,92) nelle donne che assumevano 400-600 UI/die di vitamina D rispetto a quelle che non ricevevano una supplementazione (Haugen 2009).

Ridotti livelli sierici di 25(OH)D nella madre, soprattutto nella fase iniziale della gravidanza, sono stati associati inoltre a rischio aumentato di parto pretermine, aumentato rischio di neonati piccoli per l'età gestazionale (*small for gestational age*, SGA) e basso peso alla nascita (Dror 2011, Dawodu 2011, Leffelaar 2010).

Una delle attività della vitamina D è quella della down regulation di IL-2, IFN-γ e TNF-α. Questa funzione immunomodulatrice potrebbe spiegare perché adeguati livelli di 25(OH)D riducono il rischio di aborto spontaneo (Bubanovic 2004, Black 2013). Sempre più evidenze supportano il ruolo della vitamina D nel mantenimento dell'omeostasi della glicemia,

ad esempio l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ è in grado di stimolare la secrezione di insulina (Peechakara 2008). È stata quindi riportata una relazione inversa tra livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ e rischio di sviluppo di diabete gestazionale (Poel 2012).

Recentemente il deficit di vitamina D nella gravida è stato associato anche a un rischio aumentato di essere sottoposte al primo taglio cesareo. L'analisi multivariata, corretta per razza, età, livello di educazione e livello socioeconomico, ha messo in evidenza un rischio quattro volte maggiore di essere sottoposta a taglio cesareo in donne con livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ inferiori a 15 ng/ml (Merewood 2009). Questa associazione può forse essere spiegata dalla debolezza muscolare che si associa al deficit di vitamina D. In uno studio prospettico condotto ad Amsterdam, ridotti livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ nella prima parte della gravidanza sono stati associati ad un maggior rischio di presentare sintomi depressivi evidenziati da un questionario autosomministrato alle donne a 16 settimane di gestazione (Brandenburg 2012). Tuttavia, una revisione ha messo in luce come la correlazione tra i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ nella madre e gli outcome ostetrici avversi non sia così chiara in mancanza di trial controllati a doppio cieco (Brannon 2011).

Effetti sul feto

La vitamina D ha un ruolo essenziale nello sviluppo fetale, assicurando al feto l'adeguato apporto di calcio per una adeguata formazione della massa ossea. Studi animali hanno evidenziato anche un ruolo fondamentale nello sviluppo di polmone e cervello, evidenziando difetti strutturali nel polmone e nel sistema nervoso centrale di topi nati da madri con deficit di vitamina D (Eyles 2003, Zosky 2011, Kesby 2011).

La deposizione di mineralizzazione ossea comincia durante la gravidanza e per i due-terzi questo avviene

nel corso del terzo trimestre di gravidanza (Abrams 2007). Il deficit di vitamina D nella madre è stato associato a demineralizzazione ossea fetale (Kovacs 2008). Tuttavia non tutti gli studi hanno confermato questo dato (Gale 2008, Weiler 2005). Numerosi studi recenti che sfruttano l'ecografia ostetrica 3D su feti di donne con deficit di vitamina D hanno evidenziato che questi feti mostrano un'area di sezione trasversale a livello della metafisi del femore e una lunghezza femorale ridotta rispetto ai feti di donne con livelli adeguati di vitamina D (Ioannou 2012, Galthen-Sørensen 2014) (vedi capitolo "Vitamina D e massa ossea").

Come detto in precedenza, alcuni studi osservazionali hanno messo in evidenza la correlazione tra ridotti livelli materni di $25(\text{OH})\text{D}$ e aumentata incidenza di nascita di neonati SGA (Burris 2012, Leffelaar 2010, Bodnar 2010, Aghajafarim 2013). Uno studio prospettico ha messo in luce come livelli materni di $25(\text{OH})\text{D} < 10$ ng/ml durante il secondo trimestre di gravidanza fossero associati a un rischio triplicato di avere un bambino SGA, anche se non è stata evidenziata una associazione continua tra livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ e peso alla nascita (Burris 2012). Anche in un altro studio di coorte multi-etnico che prendeva in considerazione più di 3.000 gravidanze, un deficit di vitamina D a 13 settimane di gestazione è stato associato a basso peso alla nascita e ad un aumentato rischio di nati SGA (Leffelaar 2010). Tuttavia altri studi non hanno evidenziato una correlazione tra $25(\text{OH})\text{D}$ e peso o lunghezza alla nascita (Morley 2006, Gale 2008).

Effetti sul neonato e sul bambino

Lo stato vitaminico D nel neonato è correlato allo stato vitaminico materno (Cockburn 1980, Shenoy 2005). I livelli fetali di $25(\text{OH})\text{D}$ sono circa il 50-80% di quelli della madre (Hollis

2004a, Waiters 1999) anche se altri studi riportano valori più bassi (Brooke 1980). Trial randomizzati mostrano un incremento dei livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ materni e nel sangue cordonale in donne supplementate con vitamina D (Brooke 1980, Delvin 1986). Rachitismo precoce e ipocalcemia neonatale sintomatica sono stati riportati nei neonati nati da madri con deficit di vitamina D (Innes 2002, Anatoliotaki 2003, Orbak 2007). Nel 2006 Camargo et al. hanno riportato una forte associazione inversa tra livelli materni di $25(\text{OH})\text{D}$ durante la gravidanza e il rischio di episodi broncostruttivi ricorrenti nel bambino (Camargo 2006, Camargo 2007). Lo stesso gruppo ha confermato questo dato qualche anno dopo in un ampio studio di coorte con un follow-up a 5 anni evidenziando una correlazione inversa tra i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ nel sangue cordonale e il rischio di sviluppare infezioni respiratorie o episodi broncostruttivi nel bambino (Camargo 2011). In uno studio recente la supplementazione con vitamina D durante la gravidanza è stata associata ad una riduzione del rischio di sviluppare rinite allergica nel bambino, mentre la supplementazione con vitamina D nel bambino non è risultata efficace (Anderson 2015).

Il deficit di vitamina D nel terzo trimestre di gravidanza è stato associato con un deficit di mineralizzazione ossea nei figli a 9 anni di età (Javaid 2006). Dati da un recentissimo Birth Cohort Study mostrano come il deficit di vitamina D a 18 settimane di gestazione sia associato nella prole a una riduzione della capacità polmonare a 6 anni, a difficoltà neurocognitive a 10 anni, ad aumentato rischio di disturbi alimentari nell'adolescenza e a un ridotto picco di massa ossea a 20 anni di età (Hart 2015). Tuttavia, non tutti gli studi confermano questo dato: un grosso studio prospettico non ha evidenziato un'associazione tra i livelli materni di $25(\text{OH})\text{D}$ e il contenu-

to minerale osseo dei figli a 9-10 anni (Lawlor 2013). Un ampio studio di coorte danese con un follow-up oltre 22 anni ha evidenziato una correlazione tra livelli materni di 25(OH)D e l'incidenza della depressione nei figli ma non ha evidenziato una correlazione tra bassi livelli di 25(OH)D nella madre e maggior incidenza di disturbi dell'attenzione e rendimento scolastico (Strøm 2012). Allo stesso modo non tutti gli studi confermano questo dato e uno studio prospettico inglese che ha preso in esame 596 gravide ha evidenziato come livelli di vitamina D > 30 ng/ml non sembravano influenzare l'intelligenza dei figli (valutata a 9 anni) così come la salute psichica e l'integrità del sistema cardiovascolare. Tale studio evidenziava soltanto una protezione dai disturbi atopici (Gale 2008).

La supplementazione con vitamina D in gravidanza e allattamento

Purtroppo nella letteratura scientifica non sono molti i trial clinici che mettono in relazione diversi dosaggi di supplementazione con vitamina D in donne gravide o in donne che allattano con i livelli sierici di 25(OH)D.

Una revisione (Hollis 2004a) ha analizzato i trial di supplementazione che consideravano una popolazione di donne gravide o di donne che allattano (Brooke 1980, Cockburn 1980, Delvin 1986, Mallet 1986, Ala-Houhala 1985, Datta 2002). Gli autori concludono che sulla base dei dati disponibili non è possibile concludere con certezza quale sia il dosaggio di vitamina D da supplementare nel corso di gravidanza e allattamento per ottenere livelli sierici di 25(OH)D sufficienti nella madre e nel neonato. Tra i trial esaminati, quello di Cockburn del 1980 aveva evidenziato come una supplementazione con 400 UI/die di vitamina D nel terzo trimestre di gravidanza non fosse in grado di incrementare, in modo significativo, i livelli sierici di

25(OH)D nella madre e nel neonato a termine. La supplementazione con 1.000 UI/die durante il terzo trimestre di gravidanza ha portato a risultati contrastanti. Il trial di Brooke del 1980 aveva riportato un'incremento di 50-60 ng/ml nei livelli sierici di 25(OH)D sia nella madre che nel neonato (Brooke 1980). Questo dato è stato messo in dubbio da molti lavori che non confermavano questo riscontro e sospettavano che quell'incremento fosse dovuto a una dose giornaliera molto superiore oppure ad un'inadeguata metodica di dosaggio sierico molto utilizzata all'epoca dell'uscita del lavoro (Heaney 2003, Datta 2002, Mallet 1986). Mallet et al. riportano un'incremento di 5-6 ng/ml dei livelli circolanti di 25(OH)D nel siero materno e dei neonati nel gruppo di donne supplementate con 1.000 UI/die di vitamina D nel terzo trimestre di gravidanza (Mallet 1986).

In uno studio più recente (Datta 2002) 160 minorenni gravide nel Regno Unito sono state supplementate con 800-1.600 UI/die [800 UI/die da inizio gravidanza, aumentate a 1.600 UI/die a 36 settimane di gestazione per livelli sierici di 25(OH)D < 8 ng/ml]. Utilizzando delle metodiche moderne di dosaggio, questo studio ha evidenziato un'incremento dei livelli sierici circolanti di 25(OH)D di $11,2 \pm 6,3$ ng/ml a termine di gravidanza dopo la supplementazione. Questo significa che madri che avevano valori deficitari di vitamina D a inizio della gravidanza potrebbero essere ancora deficitarie a termine di gravidanza dopo una supplementazione di 800-1.600 UI/die per tutto il corso della gestazione.

Successivamente al 2004 sono stati pubblicati altri trial clinici sull'argomento. Tali trial suggeriscono che una supplementazione con 400 UI/die di vitamina D nel corso della gravidanza, a maggior ragione se assunta solo tardivamente nel corso

della gravidanza, non è in grado di far raggiungere livelli sierici sufficienti nella madre e nel feto.

Lo studio italiano precedentemente citato (Cadario 2015) ha messo in evidenza che i livelli di 25(OH)D nella madre e nel neonato erano superiori nelle donne (quasi il 70% delle italiane e quasi il 40% delle straniere) che avevano ricevuto una supplementazione durante la gravidanza e nei loro figli rispetto alle donne non supplementate e ai loro figli. Le donne supplementate assumevano in media 398 ± 52 UI/die di vitamina D al giorno; una tale supplementazione ha permesso soltanto al 37% delle donne e al 20% dei neonati di raggiungere livelli di 25(OH)D ≥ 20 ng/ml.

Uno studio di intervento, sponsorizzato dal NICHD, ha valutato la supplementazione con differenti dosi di vitamina D (400, 2.000 o 4.000 UI/die) e la loro influenza sui livelli di 25(OH)D in 494 donne gravide con gravidanza singola (350 delle quali ha proseguito fino al parto) reclutate tra la 12^a e la 16^a settimana (Hollis 2011). I valori medi di 25(OH)D al parto e un mese prima del parto sono risultati essere significativamente differenti nei vari gruppi e la percentuale di donne che hanno raggiunto valori sufficienti di vitamina D è risultata essere significativamente diversa nei vari gruppi e massima nel gruppo di donne supplementate con 4.000 UI/die. La probabilità (espressa come rischio relativo, RR) di raggiungere valori di 25(OH)D ≥ 32 ng/ml a un mese dal parto è significativamente diversa nel gruppo supplementato con 2.000 UI/die rispetto a quello supplementato con 400 UI/die (RR 1,52; IC 95% 1,24-1,86) e nel gruppo supplementato con 4.000 UI/die rispetto a quello con 400 UI/die (RR 1,60; IC 95% 1,32-1,95) ma non tra il gruppo supplementato con 4.000 UI/die e quello con 2.000 UI/die (RR 1,06; IC 95% 0,93-1,19).

Uno studio analogo è stato condotto negli Emirati Arabi su 192 donne gra-

vide. Il disegno dello studio è identico a quello di Hollis del 2011 e anche i risultati: i livelli sierici di 25(OH)D al parto sono risultati essere significativamente più alti nelle donne supplementate con 2.000 UI/die e 4.000 UI/die rispetto alle donne supplementate con 400 UI/die e maggiori nel gruppo di donne supplementate con 4.000 UI/die; il rischio relativo di raggiungere livelli di 25(OH)D superiori a 20 e 32 ng/ml è risultato significativamente maggiore nel gruppo di donne supplementate con 4.000 UI/die (Dawodu 2013).

Sempre dello stesso gruppo è un trial randomizzato controllato in doppio cieco che ha reclutato 257 donne gravide randomizzandole ad assumere 2.000 UI/die o 4.000 UI/die di vitamina D. Ancora una volta la supplementazione con 4.000 UI/die ha dimostrato di promuovere un maggior incremento dei livelli sierici di 25(OH)D al parto e nel sangue cordonale (Wagner 2013).

Uno studio australiano prevedeva un gruppo di intervento con una dose di 5.000 UI/die di vitamina D ($n=89$) e un gruppo di controllo che assumeva 400 UI/die ($n=90$), entrambi costituiti da donne gravide reclutate prima della 20° settimana di gestazione. Al controllo post partum il 27% delle donne che avevano assunto 400 UI/die e solo l'11% delle donne che avevano assunto 5.000 UI avevano livelli sierici di 25(OH)D < 20 ng/ml ($p=0,02$) e allo stesso modo per i neonati (24% vs 10%, $p=0,06$) (Yap 2014).

Un recente trial randomizzato controllato in doppio cieco condotto in Nuova Zelanda, ha randomizzato 260 gravide ad assumere 1.000 UI/die o 2000 UI/die di vitamina D oppure placebo a partire dalla 27° settimana di gestazione fino al parto. La proporzione di donne con valori sierici di 25(OH)D ≥ 20 ng/ml a 36 settimane di gestazione era significativamente maggiore nei gruppi di in-

tervento rispetto al gruppo di controllo (91% nel gruppo con 1.000 UI/die, 89% nel gruppo con 2.000 UI/die vs 50% nel gruppo controllo, $p<0,001$); la proporzione di neonati con valori sierici di 25(OH)D ≥ 20 ng/ml nel sangue cordonale era significativamente maggiore nei gruppi di intervento rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 72%, 71% vs 22%, $p<0,001$). Lo studio tuttavia non ha evidenziato una superiorità della supplementazione con 2.000 UI/die rispetto a quella con 1.000 UI/die (Grant 2014).

Altri trial recenti, condotti in paesi in via di sviluppo come Iran, India e Bangladesh, hanno verificato l'efficacia di regimi di supplementazione ad alte dosi su base mensile/trimestrale anche se somministrati tardivamente nel corso della gestazione. Un trial condotto in Iran ha reclutato 34 donne gravide con livelli basali di 25(OH)D compresi tra 20 e 30 ng/ml, randomizzandole in due gruppi: il primo gruppo (gruppo A) ha ricevuto 50.000 UI di vitamina D al mese e il secondo gruppo (gruppo B) 100.000 UI al mese fino al parto. I neonati figli delle donne del gruppo A avevano livelli sierici di 25(OH)D > 20 ng/ml nel 76%. Tutti i neonati figli delle madri del gruppo B avevano livelli sierici di 25(OH)D > 20 ng/ml (Shakiba 2013). Un altro trial, condotto sempre in Iran, ha un braccio di intervento di 25 donne gravide che hanno assunto 100.000 UI di vitamina D mensilmente nel terzo trimestre e un braccio di controllo di 25 donne. Lo studio conclude che i livelli materni di 25(OH)D al parto erano significativamente maggiori nel gruppo di donne supplementate così come i livelli di 25(OH)D nel sangue cordonale. Inoltre, la percentuale di neonati con livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml era sensibilmente inferiore nel gruppo di intervento (24%) rispetto al gruppo di controllo (52%) (Sabet 2012). Uno studio condotto in una regione rurale del nord dell'India ha randomizzato 150

gravide in 3 gruppi: il gruppo A con il placebo, il gruppo B supplementato con 60.000 UI di vitamina D somministrate al quinto mese di gestazione, il gruppo C supplementato con 120.000 UI di vitamina D sia al quinto che al settimo mese di gestazione. Di 84 donne sono stati ottenuti i valori sierici di 25(OH)D al parto: un'incremento statisticamente significativo rispetto al basale è stato ottenuto soltanto per il gruppo C (Sahu 2009). Nel 2013 è stato pubblicato un altro trial su 160 donne gravide con valori basale di 25(OH)D < 30 ng/ml reclutate a 26-28 settimane di gestazione. Il gruppo di controllo assumeva giornalmente un multivitaminico contenente 400 UI di vitamina D, il gruppo di intervento era trattato con 50.000 UI settimanali per 8 settimane di trattamento (Hashemipour 2013). In Bangladesh è stato portato avanti l'AViDD trial (Antenatal Vitamin D in Dhaka): sono state randomizzate 160 gravide tra la 26° e la 29° settimana di gestazione ad assumere placebo o 35.000 UI di vitamina D settimanalmente fino al parto. I valori di 25(OH)D erano significativamente più alti nel gruppo supplementato sia nelle madri al parto (53,6 ng/ml vs 15,2 ng/ml; $p<0,001$) che nei neonati (sangue cordonale: 41,2 ng/ml vs 15,6 ng/ml; $p<0,001$) (Roth 2013a).

Nessuno degli studi citati ha messo in evidenza effetti avversi della supplementazione con vitamina D in donne gravide. Non va però dimenticato che la relazione tra livelli materni di 25(OH)D e benessere fetale non è sempre lineare ed è stata descritta l'associazione tra livelli intrauterini di 25(OH)D $> 30-40$ ng/ml e l'aumentato rischio di allergie nel bambino (Weiss 2013). Inoltre uno studio caso controllo ha evidenziato una correlazione con elevati livelli (ma anche bassi livelli) di 25(OH)D alla nascita e un maggior rischio di sviluppare schizofrenia in età adulta (McGrath 2010).

Supplementazione ed esiti materni, fetali e nel bambino

Una Cochrane del 2012 (De-Régil 2012) ha operato una revisione sistematica della letteratura per valutare l'impatto della supplementazione con vitamina D, assunta singolarmente o in associazione con calcio o altre vitamine, sugli outcome materni e fetali e valutarne al tempo stesso la sicurezza.

Sono stati presi in considerazione soltanto trial randomizzati o quasi randomizzati; non sono stati inclusi nella meta-analisi gli studi che non prevedevano un gruppo di controllo. Sono stati inclusi nella meta-analisi 6 trial clinici (Brooke 1980, Delvin 1986, Mallet 1986, Marya 1987, Marya 1988, Yu 2008) con un totale di 1.023 donne reclutate. Cinque trial, che includevano 623 pazienti, confrontavano la supplementazione di vitamina D con il placebo o con nessuna supplementazione; il sesto studio, che includeva 400 donne, confrontava la supplementazione con vitamina D e calcio con nessuna supplementazione. Solo un trial con 400 donne considerava tra gli outcome la preeclampsia: le donne che avevano ricevuto 1.200 UI di vitamina D e 375 mg di calcio al giorno avevano lo stesso rischio di sviluppare la preeclampsia rispetto a quelle che non avevano assunto supplementazione (RR 0,67; IC 95% 0,33-1,35). I dati di 4 studi, per un totale di 414 donne, mostravano che le donne che avevano assunto vitamina D durante la gravidanza avevano livelli sierici di 25(OH)D significativamente più alti di quelli delle donne che non avevano assunto nessuna supplementazione o il placebo; tuttavia l'ampiezza della risposta era molto eterogenea. I dati di 3 studi, per un totale di 463 donne coinvolte, suggerivano che le donne supplementate con vitamina D avevano meno probabilità di avere un figlio con un peso alla nascita < 2.500 grammi rispetto alle donne che non

avevano assunto vitamina D; la significatività statistica risultava essere borderline (RR 0,48; IC 95% 0,23-1,01). Per quanto riguarda gli eventi avversi non risultavano esserci differenze statisticamente significative tra i due gruppi includendo la sindrome nefritica, la morte perinatale o neonatale. Nessuno studio riportava i dati riguardanti il parto pretermine, la morte materna, l'ammissione alla terapia intensiva neonatale o lo score di Apgar. La Cochrane concludeva pertanto che la supplementazione con vitamina D nel corso della gravidanza è in grado di incrementare i livelli sierici di 25(OH)D nella madre e nel neonato; tuttavia le evidenze scientifiche disponibili non sono sufficienti e non sono di qualità abbastanza elevata per definire quale sia il significato clinico di questo riscontro e l'utilità di una supplementazione routinaria nel corso della gravidanza e la sua sicurezza.

Dopo la pubblicazione della revisione della Cochrane del 2012 sono stati pubblicati sull'argomento alcuni altri studi che hanno portato a risultati spesso contrastanti, non consentendo di arrivare a ulteriori conclusioni. Un trial randomizzato controllato su 200 gravide reclutate dalle 20 settimane di gestazione in Pakistan ha confrontato la supplementazione con calcio 600 mg/die + solfato ferroso 200 mg con la supplementazione con 4.000 UI/die di vitamina D. Gli outcome ostetrici non sono risultati differenti nei due bracci (Hossain 2014).

Nel 2014 è stato pubblicato un trial randomizzato controllato sugli effetti della supplementazione di vitamina D e calcio su una sottopopolazione di gravide a rischio, le donne affette da diabete gestazionale (Asemi 2014). 56 donne con diabete gestazionale, reclutate a 24-28 settimane di gestazione, sono state randomizzate ad assumere un supplemento di vitamina

D (50.000 UI di vitamina D3 somministrate al reclutamento e dopo 21 giorni) e calcio (1.000 mg/die) oppure placebo. Dopo 6 settimane dall'intervento, nel gruppo di donne supplementate si è osservata una riduzione statisticamente significativa della glicemia a digiuno ($-0,89 \pm 0,69$ vs $0,26 \pm 0,92$ mmol/l, $p < 0,001$), dei livelli di insulina ($-13,55 \pm 35,25$ vs $9,17 \pm 38,50$ pmol/l, $p = 0,02$) e dell'indice Homeostasis Model Assessment (HOMA; $-0,91 \pm 1,18$ vs $0,63 \pm 2,01$, $p = 0,001$). Il già citato lavoro di Yap concludeva che, su una popolazione di donne sane, le glicemie registrate durante l'Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) somministrato a 26-28 settimane di gestazione non differivano nel gruppo di donne supplementate con 5.000 UI/die di vitamina D rispetto al gruppo di donne che assumevano 400 UI/die (Yap 2014). Per completezza di informazione, è tuttora in corso un trial randomizzato multicentrico (DALI) che coinvolge 9 nazioni europee che ha lo scopo di valutare l'impatto di dieta sana, attività fisica, supplementazione con vitamina D da soli o in combinazione nel prevenire il diabete gestazionale in donne obese (Jelsma 2013).

In letteratura scientifica sono molti gli studi osservazionali ma pochi i trial clinici che indagano la relazione tra supplementazione con vitamina D e outcome nel neonato e nel bambino. L'esiguità dei dati, la mancanza, talvolta, del gruppo di controllo e l'eterogeneità degli outcome considerati, non permette di trarre conclusioni. In un trial randomizzato controllato 180 donne gravide sono state randomizzate a 27 settimane di gestazione ad assumere 800 UI/die di vitamina D2 fino al parto oppure un singolo bolo di 200.000 UI di vitamina D3 oppure nessun supplemento. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i gruppi supplementati e il gruppo controllo per tutti gli outcome presi in considerazione (prevalenza di atopia,

eczema, sintomi respiratori e funzionalità polmonare) valutati a 3 anni di età (Goldring 2013). Un trial che rappresenta il follow-up del già citato lavoro di Sahu del 2009 valuta l'impatto della supplementazione con vitamina D sui valori biometrici del neonato (Kalra 2012). Venivano randomizzate 150 gravide in 3 gruppi: il gruppo A con il placebo, il gruppo B supplementato con 60.000 UI di vitamina D somministrate al quinto mese di gestazione, il gruppo C supplementato con 120.000 UI di vitamina D sia al quinto che al settimo mese di gestazione. Il peso alla nascita, la lunghezza e la circonferenza cranica erano maggiori e le dimensioni della fontanella inferiori nei neonati nati da madre supplementate con vitamina D (gruppo 1 e gruppo 2 3,08 e 3,03 Kg; 50,3 e 50,1 cm; 34,5 e 34,4 cm; 2,6 e 2,5 cm, rispettivamente) rispetto ai controlli (2,77 Kg; 49,4 cm; 33,6 cm; 3,3 cm; $p < 0,0001$ per la lunghezza, la circonferenza cranica e la fontanella e $p < 0,003$ per il peso) e queste differenze si mantenevano a 9 mesi di vita. Un lavoro pubblicato nel 2013 evidenzia il ruolo della supplementazione della vitamina D sulla crescita postnatale: il follow-up longitudinale dei neonati nati da madri reclutate nel già citato studio randomizzato controllato sulla supplementazione con vitamina D (AVIDD trial) ha concluso che lo Z-score della lunghezza per età cronologica era simile alla nascita nel gruppo di bambini nati da madre supplementate rispetto ai bambini nati dalle madri non supplementate, ma a un anno di vita era il 44% (IC 95% 6-82%) in più nel gruppo supplementato rispetto ai controlli, corrispondente ad un incremento corretto per il sesso di circa 1,1 cm (IC 95% 0,06-2,0) (Roth 2013b).

Supplementazione e latte materno

La concentrazione di vitamina D nel latte materno è strettamente correlata ai livelli circolanti di 25(OH)D nella madre (Hollis 2004a). La concentra-

zione di vitamina D nel latte materno è tipicamente bassa. Il latte materno contiene vitamina D in dosi comprese tra < 25 UI/l e 78 UI/l in donne che assumono supplementi con 400 UI di vitamina D, una quantità insufficiente affinché i neonati allattati esclusivamente al seno raggiungano il loro fabbisogno giornaliero (Wagner 2006, Wagner 2008). Si è sempre pensato che nessuna supplementazione nella dieta materna fosse in grado di aumentare la vitamina D nel latte materno in modo da rispondere alle necessità del lattante. Tuttavia, alcuni lavori hanno suggerito che una supplementazione della madre con alte dosi di vitamina D possa conferire al latte materno una concentrazione di vitamina D pari o addirittura superiore alle attuali dosi raccomandate per i lattanti. Due trial condotti durante l'allattamento (Wagner 2006, Hollis 2004b) hanno confrontato un gruppo in cui le madri sono state supplementate con 6.400 UI/die di vitamina D3 ed i neonati hanno ricevuto placebo rispetto ad un gruppo di controllo dove le madri ed i neonati ricevevano 400 UI/die di vitamina D3. Questi studi hanno dimostrato che la supplementazione della madre durante l'allattamento con 6.400 UI/die di vitamina D3 per 6 mesi è sicura per la madre e permette di elevare la concentrazione di vitamina D nel latte materno da 82 UI/l a 873 UI/l. I livelli sierici di 25(OH)D nei neonati delle madri supplementate con 6.400 UI/die di vitamina D sono aumentati da una concentrazione media di 12,8 ng/ml a 46,0 ng/ml. Questi risultati sono confrontabili con quelli ottenuti supplementando i neonati con 300-400 UI/die di vitamina D, nei quali i livelli medi di 25(OH)D aumentavano da 14 ng/ml a 42,8 ng/ml. Pertanto, la supplementazione materna potrebbe permettere con un unico intervento di prendersi cura della salute della madre e del bambino, migliorando ed

ottimizzando lo stato vitaminico D di entrambi. Tuttavia, allo stato attuale non è raccomandabile una supplementazione con vitamina D ad alte dosi in tutte le donne che allattano, per cui rimane fondamentale la profilassi nei neonati.

Livelli di assunzione di riferimento e supplementazioni: raccomandazioni esistenti

Storicamente le raccomandazioni riportavano che un apporto giornaliero di 400 UI fosse sufficiente per la prevenzione del rachitismo carenziale (Park 1940). L'Institute of Medicine (IOM) nel 1997 stabiliva per le donne in gravidanza e in allattamento un valore di *adequate intake* (AI) di 200 UI/die di vitamina D e individuava un apporto superiore a 2.000 UI/die come potenzialmente dannoso (IOM 1997). Più recentemente l'IOM, basandosi solo su dati provenienti da trial clinici datati, ha consigliato apporto giornaliero (*recommended dietary allowance*, RDA) di 600 UI/die di vitamina D (IOM 2011, Ross 2011), elevando il *tolerable upper intake level* (UL) a 4.000 UI/die. L'IOM ha inoltre stabilito che valori sierici di $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ ng/ml sono adeguati per la donna gravida. Attualmente anche la Food and Drug Administration raccomanda un apporto di vitamina D durante la gravidanza di 600 UI. Anche i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana) nella revisione del 2012 riportano un RDA per la vitamina D in gravidanza e allattamento di 600 UI (15 µg) (Società Italiana di Nutrizione Umana 2012). Successivamente alla pubblicazione del report dell'IOM, l'Endocrine Society ha evidenziato come un apporto di 600 UI/die di vitamina D possa non essere sufficiente per gravide e per le donne che allattano (considerati soggetti a rischio di deficit di vitamina D) e consiglia, pertanto, un apporto di 1.500-2.000

UI/die a partire dal 19° anno di vita, elevando l'UI a 10.000 UI/die (Holick 2011, Biesalski 2011). L'American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) nel 2011 ritiene non praticabile uno screening di livelli di 25(OH)D esteso a tutte le gravide, sostenendo la ragionevolezza di dosare i livelli di 25(OH)D nel sospetto di un potenziale deficit e proponendo una supplementazione con 1.000-2.000 UI/die nelle donne con deficit (ACOG 2011). Sulla base della revisione Cochrane del 2012 (De-regil 2012), un documento della World Health Organization ha concluso che la supplementazione con vitamina D durante la gravidanza non è raccomandata allo scopo di prevenire lo sviluppo di preclampsia. In mancanza di prove consistenti di un reale beneficio materno e fetale e/o di un possibile danno dato dalla supplementazione di vitamina D, la supplementazione routinaria non è al momento raccomandata (WHO 2012). Recentemente la società tedesca di nutrizione ha raccomandato la supplementazione con 800 UI/die di vitamina D per le donne

gravide a maggior rischio di deficit di vitamina D dovuto a una ridotta esposizione alla luce solare (Koletzko 2013). Nel 2014 il Royal College of Obstetrics and Gynecologists (RCOG) si proclama contrario allo screening dei livelli di 25(OH)D in tutta la popolazione di gravide, ma propone di valutare le donne con fattori di rischio (sulla base del colore della pelle, scarsa esposizione alla luce solare, obesità, rischio di preclampsia, malassorbimento, ma anche donne con dolori ossei, patologie gastrointestinali, abuso d'alcool, un precedente figlio con rachitismo, donne che assumono farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D). Il RCOG conclude che 400 UI/die di vitamina D sono raccomandate per tutte le gravide; le donne a rischio di deficit di vitamina D dovrebbero assumerne almeno 1.000 UI/die (soprattutto donne obese, con una maggior pigmentazione cutanea o con una scarsa esposizione solare). Da ultimo, le donne a rischio di preclampsia dovrebbero assumere almeno 800 UI/die in combinazione con il calcio (RCOG 2014).

Conclusioni

Le recenti discussioni dei panel di esperti suggeriscono che la donna in gravidanza ed allattamento dovrebbe assumere almeno 600 UI/die di vitamina, ponendo l'attenzione sul rischio di deficit soprattutto per le etnie con iperpigmentazione cutanea o con scarsa esposizione alla luce solare. Una condotta clinica ragionevole potrebbe prevedere la supplementazione di tutte le gravide con 600 UI/die fin da inizio gravidanza e prevedere una supplementazione con almeno 1.000-2.000 UI/die per le donne con fattori di rischio di deficit di vitamina D (tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio di deficit di vitamina durante la gravidanza (modificato da RCOG 2014)

Elevata pigmentazione cutanea
Ridotta esposizione alla luce solare
Obesità
Malassorbimento
Adolescenza
Precedente figlio affetto da rachitismo
Assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D
Aumentato rischio di preclampsia

Bibliografia

- Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 604S-7S.
- Achkar M, Dodds L, Giguère Y, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(4): 511.e1-7.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1): 197-8.
- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
- Ala-Houhala M. 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4(2): 220-6.
- Anatoliotaki M, Tsilimigaki A, Tsekoura T, et al. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Paediatr* 2003; 92(3): 389-91.
- Anderson LN, Chen Y, Omand JA, et al. Vitamin D exposure during pregnancy, but not early childhood, is associated with risk of childhood wheezing. *J Dev Orig Health Dis* 2015; 6(4): 308-16.
- Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57(9): 1798-806.
- Biesalski HK. Vitamin D recommendations: beyond deficiency. *Ann Nutr Metab* 2011; 59(1): 10-6.
- Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382(9890): 427-51.
- Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, et al. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev* 2013; 71(2): 118-32.
- Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010; 140(5): 999-1006.
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009; 139(6): 1157-61.
- Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, et al. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Clin Invest* 1981; 67(3): 589-96.
- Brandenburg J, Vrijkotte TG, Goedhart G, et al. Maternal early-pregnancy vitamin D status is associated with maternal depressive symptoms in the Amsterdam born children and their development cohort. *Psychosom Med* 2012; 74(7): 751-57.
- Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annu Rev Nutr* 2011; 31: 89-115.
- Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280(6216): 751-4.
- Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6298): 1024.
- Bubanicovic I. 1,25-dihydroxy-vitamin-D3 as new immunotherapy in treatment of recurrent spontaneous abortion. *Med Hypotheses* 2004; 63(2): 250-3.

- Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol* 2012; 22(8): 581-6.
- Cadario F, Savastio S, Magnani C, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the north of Italy: a call to act with a stronger prevention program. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129586.
- Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127(1): e180-7.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 788-95.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Prospective study of maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of wheezing illnesses in children at age 2 years [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(suppl): 721-2.
- Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 281(6232): 11-4.
- Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population-- an international study. *BJOG* 2002; 109(8): 905-8.
- Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatr Int* 2011; 53(2): 207-10.
- Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, et al. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2337-46.
- Delvin EE, Arabian A, Glorieux FH, et al. In vitro metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by isolated cells from human decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(5): 880-5.
- Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986; 109(2): 328-34.
- De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008873.
- Diaz L, Arranz C, Avila E, et al. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclampsia pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3876-82.
- Dror DK, King JC, Durand DJ, 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.
- Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(5): 263-71.
- Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118(3): 641-53.
- Gaggero M, Mariani L, Guarino R, et al. Vitamin D at term of pregnancy and during lactation in white and black women living in Northern Italy. *Minerva Ginecol* 2010; 62(2): 91-6.
- Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(1): 68-77.
- Galthen-Sørensen M, Andersen LB, Sperling L, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(6): 633-40.
- Golding ST, Griffiths CJ, Martineau AR, et al. Prenatal vitamin d supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2013; 8(6): e66627.
- Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2014; 133(1): e143-53.
- Halhali A, Tovar AR, Torres N, et al. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1828-33.
- Haliloglu B, Ilter E, Aksungar FB, et al. Bone turnover and maternal 25(OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(1): 24-7.
- Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics* 2015; 135(1): e167-73.
- Haugen MA, Brantsaeter AL, Trostad L, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20(5): 720-6.
- Houghton MA, Mason RS. Immunonephelometric assay of vitamin D-binding protein. *Clin Chem* 1992; 38(9): 1796-801.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1): 204-10.
- Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, et al. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(1): 41.e1-9.
- Hintzpetz B, Thiersch GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(9): 1079-89.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011; 26(12): 3001.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004a; 79(5): 717-26.
- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004b; 80(6 suppl): 1752S-85S.
- Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7): 2448-55.
- Innes AM, Seshia MM, Prasad C, et al. Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health* 2002; 7(7): 455-8.
- Ioannou C, Javadi MK, Mahon P, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): E2070-7.
- IOM (Institute of Medicine) (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press.
- IOM (Institute of Medicine) (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and Fluoride. National Academic Press (US) 1997.
- Javadi MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367(9504): 36-43.
- Jelsma JG, van Poppel MN, Galjaard S, et al. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: an European multicentre, randomised trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 142.
- Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol* 2011; 28(1): 7-12.
- Kalra P, Das V, Agarwal A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012; 108(6): 1052-8.
- Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2): 121-7.
- Koletzko B, Bauer CP, Bung P, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start - Young Family Network'. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(4): 311-22.
- Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2): 520S-8S.
- Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, et al. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381(9884): 2176-83.
- Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *Br J Nutr* 2014; 110(1): 108-17.
- Mallet E, Gügi B, Brunelle P, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986; 68(3): 300-4.
- Marya RK, Rathes S, Lata V, et al. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12(3): 155-61.
- McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(9): 889-94.
- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 940-5.

- Miller SC, Halloran BP, DeLuca HF, et al. Role of vitamin D in maternal skeletal changes during pregnancy and lactation: a histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1982; 34(3): 245-52.
- Morley R, Carlin JB, Pasco JA, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 906-12.
- Orbak Z, Karacan M, Doneray H, et al. Congenital rickets presenting with hypocalcaemic seizures. *West Indian Med J* 2007; 56(4): 364-7.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 Pt A: 138-45.
- Park EA. The therapy of rickets. *J Am Med Assoc* 1940; 115: 370-9.
- Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(4): 182-3.
- Poel YH, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23(5): 465-9.
- RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Vitamin D and pregnancy (Scientific Impact Paper No.43) 2014 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip43/>
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 53-8.
- Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, et al. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AVIDD trial. *Nutr J* 2013a; 12: 47.
- Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, et al. Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *J Pediatr* 2013b; 163(6): 1605-11.
- Sabet Z, Ghazi AA, Tohidi M, et al. Vitamin D supplementation in pregnant Iranian women: effects on maternal and neonatal vitamin D and parathyroid hormone status. *Acta Endocrinologica* 2012; 8(1): 59-66.
- Sahu M, Das V, Aggarwal A, et al. Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(9): 1157-9.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, et al. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl): 1317S-24S.
- Shakiba M, Iranmanesh MR. Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: a randomised trial. *Singapore Med J* 2013; 54(5): 285-8.
- Shenoy SD, Swift P, Cody D, et al. Maternal vitamin D deficiency, refractory neonatal hypocalcaemia, and nutritional rickets. *Arch Dis Child* 2005; 90(4): 437-8.
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012. XXXV Congresso Nazionale SINU. Bologna, 22-23 ottobre 2012.
- Strøm M, Halldorsson TI, Hansen S, et al. Vitamin D measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes: a prospective study with long-term follow-up. *Ann Nutr Metab* 2014; 64(3-4): 254-61.
- Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1142-52.
- Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006; 1(2): 59-70.
- Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(2): 137.e1-13.
- Waiters B, Godel JC, Basu TK. Perinatal vitamin D and calcium status of northern Canadian mothers and their newborn infants. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(2): 122-6.
- Wei SQ, Audibert F, Hidiogrou N, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012; 119(7): 832-9.
- Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005; 172(6): 757-61.
- Weisse K, Winkler S, Hirche F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013; 68(2): 220-8.
- Wieland P, Fischer JA, Trechsel U, et al. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *Am J Physiol* 1980; 239(5): E385-90.
- World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations (2004) Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- World Health Organization. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women (2012).
- Yap C, Cheung NW, Gunton JE et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(7): 1837-44.
- Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(10): 1336-43.

TRATTAMENTO DELL'IPOVITAMINOSI D

Trattamento del deficit di vitamina D

Come descritto nelle sezioni precedenti, numerosi bambini ed adolescenti sono a rischio di deficit di vitamina D. Relativamente poco numerosi o con dimensione campionaria limitata sono gli studi che hanno valutato differenti regimi terapeutici per il trattamento del deficit di vitamina D, motivo per il quale spesso le indicazioni presenti in letteratura sono difformi. La tabella 1 riassume alcuni schemi di trattamento proposti da Società Scientifiche internazionali per la correzione del deficit di vitamina D. Relativamente poco numerosi sono gli studi che hanno valutato l'efficacia di un regime di supplementazione nel deficit di vitamina D in età pediatrica (vedi capitolo "La profilassi con vitamina D da 1 a 18 anni, tabella 4"). A seguire sono riassunti gli studi che

hanno valutato l'efficacia di un trattamento con D2 o D3 unicamente in condizione di deficit di vitamina D ed in assenza di rachitismo.

Studi con dosi giornaliere o settimanali

Nei bambini al di sotto dei 2 anni di età, una dose giornaliera di 2.000 UI di vitamina D2 o D3 o una dose settimanale di 50.000 UI di D2 per 6 settimane si è dimostrata in grado di aumentare e normalizzare nella maggior parte dei soggetti i livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [25(OH)D], in assenza di intossicazione (Gordon 2008). Dati comparabili sono stati ottenuti in adolescenti di altre origini etniche (Dong 2010, Ghazi 2010). Anche un dosaggio di 60.000 di D3 per 4-8 settimane seguito da un trattamento di mantenimento di 12 settimane con 600 UI/die assunte attraverso

so latte fortificato (Gark 2013) oppure da 60.000 UI bisettimanali (Goswami 2012) in adolescenti indiani si è dimostrato in grado di normalizzare i livelli di 25(OH)D nonché di mantenere lo stato di sufficienza (Gark 2013). Un trattamento per un anno con 14.000 UI a settimana (equivalente a 2.000 UI/die) di vitamina D3 ha normalizzato e mantenuto i livelli di 25(OH)D al termine dello studio in bambini ed adolescenti sani, senza evidenza di ipercalcemia (Maalouf 2008). Dati simili sono stati ottenuti in un confronto tra un trattamento con 14.000 UI a settimana vs 1.400 UI/settimana (equivalente a 200 UI/die) vs placebo in ragazze adolescenti sane, mostrando come il trattamento con 14.000 UI/settimana per un anno normalizzasse i livelli di 25(OH)D nella maggior parte dei soggetti trattati (El-Hajj Fuleihan

Tabella 1. Trattamenti proposti da Società Scientifiche internazionali per il deficit di vitamina D.

	Trattamento con D3 o D2	Dose di mantenimento con D3 o D2
Endocrine Society (Holick 2011)	1) 2.000 UI/die per 6 settimane 2) 50.000 UI a settimana per 6 settimane	0-12 mesi: 400-1.000 UI/die 1-18 anni: 600-1.000 UI/die Si consigliano dosi di mantenimento raddoppiate-triplicate nei soggetti affetti da obesità o che assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D [anticonvulsivanti (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo, farmaci anti-retrovirali]
American Academy of Pediatrics (Golden 2014)	0-12 mesi: 2.000 UI/die per 6 settimane oppure 50.000 UI a settimana per 6 settimane (0-12 mesi) 1-18 anni: 2.000 UI/die per 6-8 settimane oppure 50.000 UI a settimana per 6-8 settimane	0-12 mesi: 400-1.000 UI/die 1-18 anni: 600-1.000 UI/die
Europa Centrale 2013 (Pludowsky 2013)	< 1 mese: 1.000 UI/die per 1-3 mesi 1-12 mesi: 1.000-3.000 UI/die (in base al peso) per 1-3 mesi 1-18 anni: 3.000-5.000 UI/die (in base al peso) per 1-3 mesi	0-6 mesi: 400 UI/die 6-12 mesi: 400-600 UI/die 1-18 anni: 600-1.000 UI/die Obesi: 1.200-2.000 UI/die
Society for Adolescent Health and Medicine (2013)	Adolescenti: 50.000 UI a settimana per 8 settimane	Adolescenti: 1.000 UI/die
Australia/Nuova Zelanda (Paxton 2013)	0-3 mesi Livelli di 25(OH)D 12-20 ng/ml: 400 UI/die per 3 mesi Livelli di 25(OH)D < 12 ng/ml: 1.000 UI/die per 3 mesi 3-12 mesi Livelli di 25(OH)D 12-20 ng/ml: 400 UI/die per 3 mesi Livelli di 25(OH)D < 12 ng/ml: 1.000 UI/die per 3 mesi o bolo di 50.000 UI (valutare se ripetere un'altra dose dopo un mese) 1-18 anni Livelli di 25(OH)D 12-20 ng/ml: 1.000-2.000 UI/die per 3 mesi o bolo di 150.000 UI Livelli di 25(OH)D < 12 ng/ml: 1.000-2.000 UI/die per 6 mesi, o 3.000-4.000 UI/die per 3 mesi, o bolo di 150.000 UI 8da ripetere dopo 6 settimane)	0-12 mesi: 400 UI/die 1-18 anni: 400 UI/die o 150.000 UI all'inizio dell'autunno

2006). Un trattamento di 5.000 UI a settimana di vitamina D3 per 8 settimane in bambini ed adolescenti ha dimostrato di correggere il deficit, normalizzando o portando i livelli di 25(OH)D nel range dell'insufficienza D a 12 mesi dall'inizio del trattamento (Hirschler 2013). Dosi inferiori (400 e 800 UI/die per 12 mesi) non si sono mostrate in grado di portare i livelli di 25(OH)D nel range della sufficienza in adolescenti non caucasiche residenti a latitudini elevate (Andersen 2008) o in bambini ed adolescenti italiani (Stagi 2014).

Studi con dosi mensili o una tantum

La maggior parte degli studi sono stati condotti su piccoli gruppi ed in prevalenza nella popolazione adolescenziale. Una supplementazione una tantum con 100.000 UI o 50.000 UI di vitamina D3 in bambini si è dimostrata in grado di normalizzare o portare i livelli di 25(OH)D nel range dell'ipovitaminosi D a 24 mesi dal trattamento (Hirschler 2014). Supplementazioni una tantum a dosi più elevate, ovvero 150.000 e 300.000 UI ogni 6 mesi in un piccolo gruppo di adolescenti (22 soggetti divisi in tre gruppi) si sono dimostrate efficaci nel ridurre la prevalenza del deficit di vitamina D, in particolare il dosaggio di 300.000 UI. Si deve sottolineare, però, che seppur non vi siano stati casi di ipercalcemia, tale studio offre una numerosità limitata per la valutazione della sicurezza (Carnes 2012). Dati simili sono stati ottenuti con 150.000 UI (Ward 2010) o 300.000 UI di D2 ogni 3 mesi per un anno in piccoli gruppi di adolescenti (Khadilkar 2010) o con 60.000 UI di D3 ogni mese oppure ogni 2 mesi per 1 anno in bambini ed adolescenti indiani (Marwaha 2010).

Condizioni a rischio

Qui di seguito vengono riassunti gli studi pubblicati su schemi di trattamento del deficit di vitamina D nelle principali condizioni a rischio.

Obesità. Un trattamento con 4.000 UI/die di vitamina D3 per 6 mesi in una popolazione adolescente obesa si è dimostrato in grado di aumentare i livelli di 25(OH)D a 6 mesi, normalizzandoli nel 93% dei soggetti trattati (Belenchia 2013). Diversamente, un trattamento con 2000 UI/die di vitamina D3 per 12 settimane in una popolazione adolescente obesa ha normalizzato i livelli di 25(OH)D nel 25% dei casi e portando la restante parte nel range dell'insufficienza D (Javed 2015). Un trattamento con un bolo di 300.000 UI di vitamina D3 ha normalizzato i livelli di 25(OH)D a 12 settimane in una popolazione adolescente obesa (Kelishadi 2014). In nessuno di tali studi sono stati osservati casi di ipercalcemia o intossicazione. Diversamente, la somministrazione di 2 boli semestrali di 150.000 UI di vitamina D2 non ha modificato significativamente i livelli di 25(OH)D in adolescenti obesi (Shah 2015).

Malassorbimento intestinale. Il trattamento in soggetti con malattia infiammatoria cronica intestinale con 2.000 UI/die di vitamina D3 per 6 settimane ha determinato livelli di 25(OH)D > 20 ng/ml nel 95% dei soggetti e > 32 ng/ml nel 8% della medesima popolazione. Diversamente un trattamento con 50.000 UI/settimana di vitamina D2 per 6 settimane ha determinato livelli di 25(OH)D > 20 ng/ml nel 95% e > 32 ng/ml nel 75% dei soggetti. In nessuno dei due casi si è osservata ipercalcemia o ipofosfatemia (Pappa 2012). Uno studio eseguito unicamente in soggetti con morbo di Chron ha mostrato come un trattamento con 2.000 UI/die di vitamina D3 per 6 mesi portasse il 74% dei pazienti a livelli di 25(OH)D > 30 ng/ml (Wingate 2014). Diversamente, un trattamento con 2.000 UI/die di vitamina D2 si è dimostrato non adeguato per mantenere livelli adeguati superiori a 32 ng/ml (Pappa 2012, Pappa 2014).

Terapie anti-convulsivanti. Un trattamento con 2.000 UI/die di vitamina D3 per un anno in bambini ed adolescenti in terapia anti-epilettica ha aumentato i livelli di 25(OH)D del 54% portando il 50% dei soggetti nel range della norma ed il 44% nel range dell'insufficienza (Mikati 2006).

Terapie anti-retrovirali. Gli studi riportati sono stati condotti nella popolazione pediatrica affetta da virus dell'immunodeficienza umana ed in terapia con farmaci anti-retrovirali. Un trattamento con 11.200 UI/settimana (equivalenti a 1.600 UI/die) per 6 mesi di vitamina D3 ha aumentato i livelli di 25(OH)D in modo maggiore rispetto ad una supplementazione con 5.600 UI/settimana (equivalenti a 800 UI/die) o placebo, ma solo il 67% dei pazienti ha raggiunto livelli di 25(OH)D > 30 ng/ml (Kakalia 2011). Un trattamento con 4.000 o 7.000 UI/die di vitamina D3 per 6 o 12 settimane ha mostrato di normalizzare i livelli di 25(OH)D (Groleau 2013, Steenhoff 2015), con un'incidenza di ipercalcemia del 3% (1/30) e del 7% (2/30), rispettivamente, senza necessità di interventi clinici in uno dei due studi (Steenhoff 2015). Un trattamento con 50.000 UI ogni 4 settimane per 3 mesi ha determinato dei livelli ≥ 20 ng/ml nel 48% di un gruppo di adolescenti e giovani adulti (Havens 2012). Valutando gli studi con durata maggiore, due studi recenti condotti somministrando 7.000 UI/die di vitamina D per un anno si sono dimostrati sicuri senza evidenza di ipercalcemia ed efficaci nel normalizzare i livelli di 25(OH)D (Schall 2015, Stalling 2015). Diversamente, un trattamento in soggetti di età compresa tra gli 8 e 26 anni con 100.000 UI di D3 ogni 2 o 3 mesi ha mostrato di normalizzare i livelli di 25(OH)D nel 44% e 60% dei casi, rispettivamente, ad un anno (Arpadi 2009, Arpadi 2012, Giacometti 2013).

Terapie corticosteroidee. Non sono pubblicati studi randomizzati controllati o semi-controllati su schemi terapeutici con vitamina D3 o D2 in bambini o adolescenti in terapia cronica corticosteroidea.

Trattamento dell'insufficienza di vitamina D

Alcune Società Scientifiche internazionali hanno fornito raccomandazioni in merito al trattamento dell'insufficienza di vitamina D [livelli di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml]. Innanzitutto è importante ribadire come tali Società raccomandino la valutazione dei livelli di 25(OH)D in soggetti a rischio di deficit di vitamina D. In caso di riscontro di insufficienza di vitamina D, la Society for Adolescent Health and Medicine raccomanda una sup-

plementazione con 1.000 UI/die di vitamina D per almeno 3 mesi (Society for Adolescent Health and Medicine 2013). Secondo le raccomandazioni emanate per l'Europa Centrale in caso di riscontro di insufficienza di vitamina D è consigliabile un lieve incremento (non precisato) della dose giornaliera di vitamina D (Pludowsky 2013).

Conclusioni

I dati presenti in letteratura mostrano come un trattamento con 2.000 UI/die o 50.000 UI/settimana di vitamina D3 o D2 per 6-8 settimane (8 settimane negli adolescenti) siano efficaci e sicuri nel trattamento del deficit di vitamina D. Il trattamento deve essere seguito da una terapia di mantenimento secondo le modalità e i fabbisogni raccomandati per età (vedi

capitoli "La profilassi con vitamina D"). Nei soggetti con deficit di vitamina D affetti da obesità, malassorbimento o che assumono farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D [anticonvulsivanti (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi, antifungini come il ketoconazolo, farmaci anti-retrovirali] si consiglia un trattamento mediante somministrazione giornaliera di vitamina D a dosi raddoppiate-triplicate (4.000-6.000 UI/die), come da indicazioni dell'Endocrine Society (Holick 2011).

In caso di riscontro di insufficienza di vitamina D, in particolare nei soggetti a rischio di deficit, si consiglia la profilassi con vitamina D secondo le modalità e i fabbisogni raccomandati per età (vedi capitoli "La profilassi con vitamina D").

Bibliografia

- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. *Br J Nutr* 2008; 100(1): 197-207.
- Arpadi SM, McMahon D, Abrams EJ, et al. Effect of bimonthly supplementation with oral cholecalciferol on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in HIV-infected children and adolescents. *Pediatrics* 2009; 123(1): e121-6.
- Arpadi SM, McMahon DJ, Abrams EJ, et al. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(3): 678-85.
- Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, et al. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(4): 774-81.
- Carnes J, Quinn S, Nelson M, et al. Intermittent high-dose vitamin D corrects vitamin D deficiency in adolescents: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(4): 530-2.
- Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4584-91.
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 405-12.
- Federal Commission for Nutrition. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss Population. Expert report of the FCN. Zurich: Federal Office for Public Health, 2012.
- Garg MK, Marwaha RK, Khadgawat R, et al. Efficacy of vitamin D loading doses on serum 25-hydroxy vitamin D levels in school going adolescents: an open label non-randomized prospective trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(5-6): 515-23.
- Ghazi AA, Hosseini-panah F, Ardakani E, et al. Effects of different doses of oral cholecalciferol on serum 25(OH)D, PTH, calcium and bone markers during fall and winter in schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(12): 1415-22.
- Giacomet V, Vigano A, Manfredini V, et al. Cholecalciferol supplementation in HIV-infected youth with vitamin D insufficiency: effects on vitamin D status and T-cell phenotype: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials* 2013; 14(2): 51-60.
- Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134(4): e1229-43.
- Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2716-21.
- Goswami R, Vatsa M, Sreenivas V, et al. Skeletal muscle strength in young Asian Indian females after vitamin D and calcium supplementation: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4709-16.
- Grobleau V, Herold RA, Schall JJ, et al. Blood lead concentration is not altered by high-dose vitamin D supplementation in children and young adults with HIV. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(3): 316-9.
- Havens PL, Mulligan K, Hazra R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D3 supplementation 50,000 IU monthly in youth with HIV-1 infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 4004-13.
- Hirschler V, Maccallini G, Sanchez MS, et al. Improvement in high-density lipoprotein cholesterol levels in Argentine Indian school children after vitamin D supplementation. *Horm Res Paediatr* 2013; 80(5): 335-42.
- Hirschler V, Maccallini G, Tamborenea MI, et al. Improvement in lipid profile after vitamin D supplementation in indigenous Argentine school children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2014; 12(1): 42-9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Javed A, Vella A, Balagopal PB, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr* 2015; 145(2): 284-90.

- Kakalia S, Sochett EB, Stephens D, et al. Vitamin D supplementation and CD4 count in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2011; 159(6): 951-7.
- Kelishadi R, Salek S, Salek M, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90(1): 28-34.
- Khadilkar AV, Sayyad MG, Sanwalka NJ, et al. Vitamin D supplementation and bone mass accrual in underprivileged adolescent Indian girls. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19(4): 465-72.
- Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2693-701.
- Marwaha RK, Tandon N, Agarwal N, et al. Impact of two regimens of vitamin D supplementation on calcium - vitamin D - PTH axis of schoolgirls of Delhi. *Indian Pediatr* 2010; 47(9): 761-9.
- Mikati MA, Dib L, Yamout B, et al. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology* 2006; 67(11): 2005-14.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2): 398-417.
- Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, et al. Maintenance of optimal vitamin D status in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing two regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): 3408-17.
- Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 2134-42.
- Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013; 198(3): 142-3.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4): 319-27.
- Schall JJ, Hediger ML, Zemel BS, et al. Comprehensive safety monitoring of 12-month daily 7000-IU vitamin D3 supplementation in Human Immunodeficiency Virus-infected children and young adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015 [Epub ahead of print].
- Shah S, Wilson DM, Bachrach LK. Large doses of vitamin D fail to increase 25-hydroxyvitamin D levels or to alter cardiovascular risk factors in obese adolescents: a pilot study. *J Adolesc Health* 2015; 57(1): 19-23.
- Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health* 2013; 52(6): 801-3.
- Stagi S, Pelosi P, Strano M, 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; 2014: 583039.
- Stallings VA, Schall JJ, Hediger ML, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in children and young adults with HIV: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(2): e32-40.
- Steenhoff AP, Schall JJ, Samuel J, et al. Vitamin D3 supplementation in Batswana children and adults with HIV: a pilot double blind randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117123.
- Ward KA, Das G, Roberts SA, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4643-51.
- Wingate KE, Jacobson K, Isenman R, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: a randomized controlled study. *J Pediatr* 2014; 164(4): 860-5.

I PASSI RAGIONATI DEL PEDIATRA

Quello della vitamina D è uno degli argomenti medici che in questi ultimi anni è stato oggetto di una delle maggiori rivisitazioni da parte di studiosi e ricercatori. Non solo sono state meglio approfondite le classiche azioni scheletriche della vitamina D, ma sono state anche evidenziate nuove azioni della vitamina, oggi conosciute come azioni "extra-scheletriche" della vitamina D. Tali azioni riguardano organi e sistemi diversi da quello osseo, come il sistema immunitario, il cervello, il pancreas e il colon, e vari studi prospettano oggi un ruolo della vitamina D in alcune condizioni cliniche correlate a tali sistemi. A questo proposito è interessante sottolineare come alcuni studi abbiano messo in evidenza la capacità da parte dell' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, la forma ormonale attiva della vitamina D, di controllare l'espressione genica di 1.250 geni, alcuni dei quali correlati con le malattie autoimmuni, il cancro e le malattie cardiovascolari.

La Consensus ha preso in esame i principali aspetti dell'argomento iniziando dalla fisiologia del sistema endocrino della vitamina D, la definizione di ipovitaminosi D, la sua epidemiologia ed i fattori di rischio per la stessa. Sono state quindi prese in considerazione le alterazioni scheletriche legate ad un deficit di vitamina D ed inoltre le condizioni patologiche che oggi, in qualche modo, possono avere un legame con le azioni extra-scheletriche della vitamina D. Ci riferiamo in particolare alle infezioni respiratorie, all'asma, alla dermatite atopica, alle allergie alimentari, al diabete di tipo 1, all'obesità, alla sindrome metabolica e alla malattia cardiovascolare. Per quanto riguarda queste ultime condizioni, trattandosi di una letteratura piuttosto recente e ancora oggetto di dibattito, la Consensus ha preso in esame principalmente stu-

di randomizzati e controllati, revisioni e meta-analisi. In queste patologie viene prospettato un utilizzo della vitamina D, a scopo terapeutico e/o profilattico, anche se, in linea generale, dobbiamo considerare che, pur trattandosi di ricerche molto interessanti, e che aprono sicure prospettive di utilizzo della vitamina D, al momento sono necessari studi su più ampie casistiche prima di trarre conclusioni definitive su un nesso di causalità tra deficit di vitamina D ed insorgenza di tali condizioni patologiche.

Sulla base di queste considerazioni, nell'utilizzo della vitamina D, oggi considerata dall'AIFA un "sorvegliato speciale" per il progressivo aumento della sua prescrizione, spetta al pediatra seguire un approccio caratterizzato essenzialmente dal buon senso, suggerendo un trattamento con vitamina D solo nei casi in cui vi è un ragionevole motivo che ne supporti l'utilizzo in base alle evidenze scientifiche.

A questo proposito, la Consensus fornisce le conoscenze più aggiornate sui vari aspetti della vitamina D ed offre al pediatra tutti gli elementi per un uso clinico ragionato della vitamina D nella pratica clinica di tutti i giorni.

Di seguito sono riportati i punti principali che il pediatra deve considerare nell'approccio clinico alla tematica della vitamina D.

- La vitamina D si trova in natura sotto due forme, la vitamina D3 (colecalciferolo), di origine animale, e la vitamina D2 (ergocalciferolo), di origine vegetale. Entrambe le forme hanno la stessa efficacia terapeutica.
- Oltre il 90% della sintesi di vitamina D deriva dall'esposizione della cute alla luce solare, mentre gli alimenti

rappresentano una fonte pressoché trascurabile di vitamina D. Non è necessario esporre il bambino al sole per un tempo prolungato: è sufficiente l'esposizione delle braccia e delle gambe da 5 a 30 minuti due volte alla settimana. Bisogna comunque considerare che durante i mesi invernali, da novembre a febbraio, la sintesi cutanea di vitamina D è limitata o assente.

- Lo stato vitaminico D può essere valutato attraverso il dosaggio dei livelli di 25-idrossivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$], il metabolita epatico della vitamina D. Ad oggi vengono generalmente ritenuti sufficienti livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ superiori a 30 ng/ml. Livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ compresi tra 20 e 29 ng/ml definiscono un'insufficienza di vitamina D, mentre livelli inferiori a 20 ng/ml definiscono il deficit di vitamina D. La condizione di ipovitaminosi D comprende sia il deficit che l'insufficienza [livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ < 30 ng/ml]. Un'ipervitaminosi D si può definire in presenza di valori di $25(\text{OH})\text{D}$ superiori a 100 ng/ml.
- In base agli studi di associazione effettuati in diverse condizioni patologiche è verosimile che, per la prevenzione delle alterazioni scheletriche, siano sufficienti livelli ematici di $25(\text{OH})\text{D}$ $\geq$ 20 ng/ml, mentre per le azioni extrascheletriche siano necessari valori $\geq$ 30 ng/ml. Nella figura è schematizzato tale concetto: il pediatra nella sua pratica quotidiana, tenendo conto delle "nuove" azioni extrascheletriche della vitamina D, deve considerare l'ipovitaminosi D cioè valori di $25(\text{OH})\text{D}$ inferiori a 30 ng/ml, un fattore modificabile di rischio, per cui il mantenimento di uno stato vitaminico adeguato è un compito del pediatra.

Ipovitaminosi D e conseguenze cliniche

Livelli di 25-OH-D



Azioni scheletriche

Azioni extra-scheletriche

(ipovitaminosi D: fattore modificabile di rischio)

- Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che l'ipovitaminosi D è una condizione diffusa in tutto il mondo, anche in età pediatrica. In Italia i vari studi disponibili indicano una prevalenza di ipovitaminosi D (insufficienza + deficit intorno al 70-80%).
- La profilassi con vitamina D rappresenta lo strumento più efficace e sicuro per la prevenzione dell'ipovitaminosi D. La profilassi deve essere effettuata in tutti i bambini nel primo anno di vita per la prevenzione del rachitismo carenziale, patologia che rappresenta la conseguenza estrema del deficit di vitamina D. In assenza di fattori di rischio di deficit, la dose raccomandata per la profilassi è di 400 UI/die, indipendentemente dal tipo di allattamento. Nei soggetti con fattori di rischio possono essere somministrate dosi maggiori pari a 400-1.000 UI/die.
- Nelle epoche successive dell'età pediatrica, dopo il primo anno e fino all'adolescenza (1-18 anni), la profilassi con vitamina D deve essere considerata nei soggetti con fattori di rischio di deficit di vitamina D. Particolare attenzione deve essere rivolta ai soggetti con scarsa esposizione alla luce solare du-

rante l'estate (periodo dell'anno in cui la sintesi cutanea di vitamina D è più efficace) e durante l'adolescenza, periodo in cui i processi di acquisizione di massa ossea sono maggiormente rappresentati fino al raggiungimento del cosiddetto picco di massa ossea. L'efficacia della radiazione solare nel promuovere la sintesi di vitamina D è influenzata da molti fattori come la latitudine, il momento della giornata e la stagione dell'anno durante la quale ci si espone al sole, l'inquinamento atmosferico, la percentuale di cute esposta, anche in base al tipo di vestiario, il grado di pigmentazione cutanea e l'utilizzo di filtri solari. Nei soggetti con scarsa esposizione solare la profilassi con vitamina D può essere considerata nel periodo di tempo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). In caso di fattori di rischio permanenti di deficit di vitamina D, come ad esempio specifiche condizioni patologiche (fibrosi cistica, malattie epatiche, insufficienza renale cronica, tubercolosi, terapia cronica con farmaci anticomiziali, o corticosteroidi ecc...), la profilassi dovrebbe essere somministrata durante tutto l'anno.

- L'apporto giornaliero raccomandato di vitamina D dopo il primo anno fino all'adolescenza è pari a 600 UI/die. Nei soggetti a rischio di deficit, la profilassi con vitamina D può essere effettuata mediante la somministrazione giornaliera di 600-1.000 UI/die. E' possibile comunque prendere in considerazione, soprattutto nei casi di scarsa compliance, la profilassi effettuata mediante somministrazione intermittente (dosi settimanali o mensili per una dose cumulativa mensile di 18.000-30.000 UI di vitamina D) a partire dal 5°-6° anno di vita ed in particolare durante l'adolescenza.

- Nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). Nel soggetto obeso, infatti, per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di vitamina D 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati per l'età. Nei soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate si consiglia la profilassi con vitamina D durante tutto l'anno. Inoltre, nei soggetti obesi si ribadisce l'importanza di promuovere l'esposizione alla luce solare e l'attività fisica all'aria aperta durante il periodo estivo.
- Per quanto riguarda la profilassi, è opportuno sottolineare come i metaboliti e gli analoghi dei metaboliti della vitamina D (calcifediolo, alfacalcidolo, calcitriolo, diidrotachisterolo) non debbano essere utilizzati per la profilassi del deficit di vitamina D, salvo condizioni patologiche specifiche. Tali metaboliti espongono al rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o di ripristinare le scorte di vitamina D, scopo principale della profilassi.

- In letteratura è presente un dibattito relativamente a quando si debbano dosare i livelli di 25(OH)D. La presente Consensus non consiglia il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D prima o durante la profilassi con vitamina D. La valutazione dello stato vitaminico D, effettuata in condizioni basali e poi annualmente, può essere limitata ai soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi

continuativa. La valutazione anamnestica dei fattori di rischio di deficit di vitamina D da parte del pediatra è infatti sufficiente per sospettare la presenza di una condizione di ipovitaminosi D, e la somministrazione della profilassi alle dosi raccomandate non espone ad un rischio significativo di effetti collaterali.

- La promozione di uno stato vitaminico D adeguato è importante anche durante la gravidanza, per le dimostrate ripercussioni nega-

tive dell'ipovitaminosi D materna sul feto e sul bambino, anche nelle epoche successive della vita. A tale proposito la presente Consensus raccomanda di somministrare la profilassi con vitamina D a tutte le donne gravide e alle donne che allattano. La dose di vitamina D raccomandata per la supplementazione è pari a 600 UI/die. Nelle donne con fattori di rischio per deficit di vitamina D è possibile somministrare dosi superiori (1.000-2.000 UI/die).