

Diego G. Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;
UO Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

INTRODUZIONE

La vitamina D (VD) è essenziale per l'uomo. Oltre alla nota attività sul metabolismo fosfo-calcico e sulla mineralizzazione ossea, ne conosciamo le azioni a livello extra-scheletrico, grazie alla presenza del suo recettore e dell'enzima 1α -idrossilasi in molte cellule dell'organismo. Le azioni extra-scheletriche sono rilevanti per l'organismo in via di sviluppo poiché interferiscono con i processi di maturazione anche immunologica, contribuendo allo stato di salute.

In una revisione da me preparata nel 2017 queste erano state le conclusioni sulla VD in pediatria:

- la VD sembra offrire delle prospettive in termini di prevenzione e cura di patologie croniche;
- essa può svolgere un ruolo sinergico nel mantenimento e sviluppo delle difese immunitarie del bambino;
- i valori sierici di normalità sono centrali nell'ottenimento di efficacia clinica al di là di quello che è richiesto dal metabolismo osseo. Anche se circa 1/3 della popolazione dei Paesi occidentali, Italia compresa, presenta dei livelli di VD insufficienti (livelli sierici < 20 ng/ml - 50 nmol/L), è stato suggerito che i livelli d'efficacia nel sostenere la risposta adeguata del sistema immunitario debbano essere maggiori (perlomeno o superiori a 30-40 ng/ml - 75-100 nmol/L) (Fig. 1).

Si noti che queste affermazioni sono tutte condizionate (può, è possibile...). Si tratta di stabilire quale sia il ruolo della VD nelle patologie croniche, argomento molto controverso e dibattuto, dove in letteratura troviamo spesso dati discordanti e non univoci. Studi osservazionali nell'adulto hanno riportato in varie condizioni patologiche una peggiore severità nei soggetti con bassi livelli di VD. Molto spesso però studi di supplementazione hanno dato risultati negativi o controversi e hanno delineato in cardiologia e oncologia aree di documentata inefficacia. Lo studio *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL), somministrando 2.000 UI/die di VD + acidi grassi omega

3, 1 g/die, rispetto al placebo dopo 5 anni non ha dato differenze in termini di outcome di neoplasie o patologia cardiovascolare, suggerendo come siano ben diversi i dati di associazione rispetto a quelli ottenuti con la supplementazione^{1,2}.

Scopo peraltro di questo aggiornamento è di dare un update ragionato su ciò che la letteratura presenta come ruolo della VD in pediatria, di come i livelli di VD assunti nella dieta siano quasi sempre insufficienti a tutte le età³ e di come la supplementazione sia la via per ottenere livelli adeguati. Resta da chiarire se il raggiungimento di livelli adeguati si associ poi a un miglioramento clinico significativo.

La recente Nota 96, istituita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per introdurre nuovi criteri regolatori sulla rimborsabilità della VD a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nella popolazione adulta, non è applicabile ai soggetti di età pediatrica (0-18 anni), per i quali la rimborsabilità resta a carico del SSN (Nota 96, Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 252 del 26-10-2019). Tale disposizione potrebbe essere spiegata dalla maggiore vulnerabilità dei bambini quando lo stato vitaminico D non è adeguato, una condizione che necessita di una più vasta tolleranza prescrittiva.

AZIONE SUL TESSUTO OSSEO

Partirei dalle novità, relative, sul metabolismo osseo. In pediatria dobbiamo considerare l'azione primaria della VD nella formazione della massa ossea fin dai primi momenti della vita. Essa ha un'azione ipercalcemizzante che inizia a livello intestinale, dove promuove l'assorbimento di calcio (Ca) e fosforo (P), incrementando l'espressione dei canali di Ca sulla superficie degli enterociti. Il deficit di VD è associato a un incremento del paratormone (PTH) che determina un aumento del turnover osseo e una riduzione della densità ossea, favorendo l'insorgenza di rachitismo durante l'infanzia e di osteomalacia nell'età adolescenziale e adulta⁴. Proprio a tal proposito un articolo inglese del 2018 mette in

Corrispondenza

Diego G. Peroni

diego.peroni@unipi.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

How to cite this article: Peroni DG. Update Vitamina D in Pediatria. *Vitamin D - UpDates* 2020;3(2):40-43. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-02>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Ipovitaminosi D e conseguenze cliniche

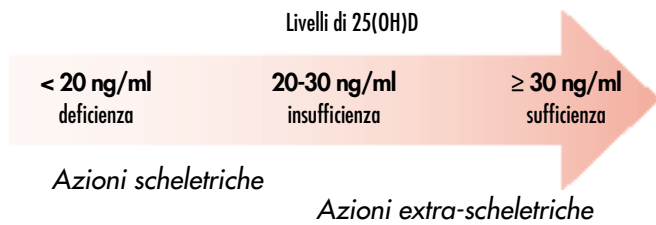


FIGURA 1.
Valori di vitamina D.

guardia sulla ripresa dell'incidenza di casi di rachitismo in quel Paese, dove la supplementazione neonatale e infantile non è mandatoria⁵. Inoltre, i casi aumentano in Inghilterra perché la sola fortificazione degli alimenti non protegge completamente da una carenza significativa. Questo, associato alla presenza di fattori di rischio per ipovitaminosi come etnia, colorito cutaneo scuro, pratiche religiose e stili di vita, comporta un aumento del rischio di cui bisogna tener conto e che ha indotto gli autori ad auspicare una variazione della politica sanitaria di prevenzione⁵.

VITAMINA D IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Sempre maggiori evidenze scientifiche confermano l'importanza di uno stato vitaminico D adeguato nella donna durante la gravidanza e l'allattamento, per gli esiti sia materni che fetali e neonatali.

La Nota 96, pubblicata da AIFA lo scorso ottobre 2019, ha introdotto nuovi criteri regolatori per la rimborsabilità a carico del SSN della VD nella popolazione adulta e ha ufficialmente riconosciuto l'importanza della VD nelle donne in gravidanza e in allattamento, includendole tra gli scenari clinici in cui la supplementazione con VD è rimborsata indipendentemente dalla determinazione della 25(OH)D.

Durante la gravidanza il metabolismo della VD si modifica per far fronte all'aumentato fabbisogno di Ca necessario per la mineralizzazione dello scheletro fetale, incrementando in maniera consistente i livelli sierici materni di 1,25(OH)₂D. Il calcitriolo ha un ruolo fondamentale nel modulare l'omeostasi fosfo-calcica nella madre e nel feto e, quindi, nell'aumentare l'assorbimento di Ca al livello intestinale⁴. Il feto è quasi completamente dipendente dalla madre per

quanto riguarda i livelli di 25(OH)D. I livelli di VD materni e neonatali sono infatti strettamente correlati, come dimostrato dall'associazione positiva tra i livelli di 25(OH)D materni valutati durante la gravidanza o in prossimità del parto e quelli cordonali o neonatali. L'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nelle donne gravide rappresenta una condizione molto diffu-

sa. Uno studio italiano⁴ ha valutato i livelli sierici di 25(OH)D in donne gravide italiane a termine di gravidanza e ha mostrato che il 60% circa delle donne sono risultate avere livelli sierici di VD < 20 ng/ml.

Passando all'allattamento al seno, il latte materno rappresenta sicuramente l'alimento più adatto per la nutrizione del bambino, ma contiene come sappiamo scarse quantità di VD (< 50 UI/l) che risultano insufficienti secondo quanto raccomandato dalle Società Scientifiche Internazionali in questa fascia di età (400 UI/die) (Tab. I). La letteratura ha evidenziato, inoltre, che il contenuto di VD del latte correla direttamente con i livelli materni di 25(OH)D e presenta il medesimo andamento stagionale dello stato vitaminico D materno (valori più elevati durante il periodo estivo, influenzati quindi dall'esposizione solare della madre)⁶. Questi risultati confermano l'importanza della promozione di uno stato vitaminico D adeguato non soltanto nel bambino ma anche nella madre che allatta.

A tal proposito, uno studio ha mostrato che la donna che allatta presenta di per sé un rischio di carenza di VD aumentato di 4 volte rispetto alle donne che non allattano, specie se in inverno e in primavera⁷.

La donna che allatta è inoltre a rischio di fratture da fragilità a causa della perdita di massa ossea. Durante la lattazione, diverse variazioni ormonali, indipendenti dall'assorbimento di calcio, possono infatti determinare la perdita del 5-10% del contenuto minerale osseo per assicurare l'apporto di calcio nel latte⁸. Le donne che allattano secermono, infatti, circa 210 mg di calcio al giorno nel latte prodotto dal seno e vivono un prolungato periodo di amenorrea *post partum* durante il quale il livello ematico di

estrogeni si riduce significativamente. Durante l'allattamento, pertanto, si inducono significativi cambiamenti metabolici nello scheletro materno sia per il calcio trasmesso al bambino, sia per l'elevato turnover osseo causato dal drastico calo degli estrogeni dopo il parto.

AZIONI EXTRA-SCHELETRICHE

Negli ultimi anni sono state individuate molte azioni della VD definite extra-scheletriche. Tra queste un ruolo di primo piano è svolto dalla regolazione della risposta immunitaria. Da anni è noto come la VD eserciti importanti funzioni sulle diverse cellule dell'immunità innata e adattativa. Produce defensine e catelicidina che contribuiscono a fornire delle difese pronte per il bambino, orienta le cellule dendritiche (DC) verso una maggiore tollerogenicità, presenta un'azione antinfiammatoria, sopprimendo i linfociti Th17 e incrementando la quota dei linfociti T regolari (Treg). Riduce la produzione di citochine proinfiammatorie dai linfociti Th1. È in grado di regolare anche la barriera intestinale che nel neonato è ancora immatura, aumentando la maturazione delle cellule epiteliali, promuovendo la formazione delle *tight-junctions* e facendo maturare le cellule del sistema immunitario presenti nell'intestino.

RUOLO NELLE INFEZIONI

Molti studi hanno rilevato una relazione tra stato vitaminico e infezioni respiratorie; in particolare, nei bambini affetti da rachitismo si riscontra una maggior incidenza di infezioni respiratorie. Camargo et al. hanno riscontrato un rischio maggiore di infezioni respiratorie a 3 mesi di età nei neonati con valori di VD < 10 ng/ml nel sangue cordonale rispetto ai neonati con valori > 30 ng/ml⁹. Alle stesse conclusioni sono giunti Belderbos et al. riguardo a una maggior incidenza di bronchiolite nei neonati con deficit vitaminico¹⁰.

RUOLO NEL WHEEZING E NELL'ASMA

Nella prevenzione, autori danesi hanno dimostrato che alte dosi di VD dalla 24^a settimana di gestazione non si associavano a una riduzione del rischio di asma dei nati a 6 anni di vita¹¹, anche se altri studi hanno evidenziato un effetto positivo della supplementazione sulla funzionalità polmonare del neonato. Molti studi hanno dimostrato che il deficit di VD correla in età pediatrica a un maggior numero di infezioni respi-

TABELLA I.

Trattamenti proposti dalle Società Scientifiche Internazionali per la profilassi e la terapia del deficit di vitamina D.

	Profilassi con D ₃ o D ₂	Trattamento con D ₃ o D ₂
0-12 mesi	400-1.000 UI/die indipendentemente dal tipo di allattamento	2.000 UI/die per 6 settimane oppure 50.000 UI/settimana per 6 settimane < 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
Pretermine con PN < 1.500 g	200-400 UI/die	
Pretermine con PN > 1.500 g	400-600 UI/die	
1-18 anni	600-1.000 UI/die, almeno nei mesi con bassa insolazione; si consigliano dosi raddoppiate-triplicate nei soggetti con fattori di rischio	2.000 UI/die per 6-8 settimane oppure 50.000 UI/settimana per 6-8 settimane
1-18 anni con fattori di rischio: obesità, patologie epatiche, malassorbimento intestinale [malattia infiammatoria intestinale (IBD), celiachia, fibrosi cistica], terapie con farmaci antimicotici, corticosteroidi, antiretrovirali o antifungini	1.000-1.500 UI/die, almeno nei mesi con bassa insolazione	4.000-6.000 UI/die

ratorie e quindi di accessi ospedalieri, di ricoveri e di utilizzo di cicli di terapia con corticosteroidi orali¹².

Che la supplementazione di VD ad alte dosi sia in grado di ridurre la frequenza delle riacacerbazioni asmatiche e favorire un miglior controllo della patologia verrà probabilmente chiarito da studi come quello in corso (studio DIVA)¹²: studio multicentrico canadese in bambini prescolari con *wheezing* scatenato da infezioni virali, che riceveranno due dosi di VD ad alte dosi 100.000 UI a distanza di 2 mesi e una dose giornaliera di 400 UI per il periodo invernale vs placebo. Le attuali evidenze dimostrano che la supplementazione ha diminuito il rischio di riacacerbazioni (meno steroidi sistemici, meno visite in Pronto Soccorso), ma con meno efficacia sulla severità dell'asma¹³. Una metanalisi ha indicato che il maggior beneficio si ha nei pazienti con livelli di partenza di 25(OH)D molto bassi (< 10 ng/mL) e in chi effettuava una terapia a dosi giornaliere o settimanali¹⁴. Gli effetti sono però meno evidenti nei bambini da 1 a 5 anni, dove forse la patologia respiratoria ostruttiva ha cause e una fisiopatologia diverse.

RUOLO NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

Molti studi hanno individuato una correlazione tra la presenza di ipovitaminosi D e il rischio di sviluppare patologie autoimmuni quali diabete tipo 1 (DM1), morbo di Chron e artrite reumatoide (AR). Infatti, un apporto adeguato di VD durante i primi anni di

vita è associato a una riduzione del rischio di sviluppare DM1 negli anni successivi, in modo direttamente proporzionale alla dose somministrata^{15,16}. In particolare, con un effetto protettivo del 27% in Inghilterra, anche se altri studi non hanno dato esito positivo in termini di protezione del rischio. Questo sia che la supplementazione fosse effettuata durante la gravidanza oppure durante l'infanzia. Gli studi randomizzati controllati però sono pochi.

Nella AR la prevalenza della malattia aumenta in caso di ipovitaminosi D. Per quanto riguarda la supplementazione i risultati sono ancora una volta controversi: la supplementazione potrebbe avere un impatto sulla severità della malattia specie se i livelli sono bassi, anche se nuovi studi in questo settore sono necessari.

OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

I dati disponibili indicano che c'è un'associazione tra obesità e ipovitaminosi D (valori insufficienti > 50% dei bambini obesi). Comunque, l'effetto biologico del difetto di VD su insulino-resistenza, ipertensione, iperlipidemia e progressione a diabete tipo 2 è probabilmente poco rilevante. Per questo i risultati della supplementazione non sono univoci³.

CONCLUSIONI

In conclusione, la VD ha degli effetti biologici ben al di là di quelli scheletrici. Se è importante mantenere dei livelli adeguati di

VD per mantenere un ottimale stato di salute osseo, questo può essere d'utilità anche per una varietà di sistemi e organi diversi. Comunque, studi di intervento per valutare l'effetto sulla prevenzione o sul miglioramento delle patologie che si attribuiscono a difetti di VD sono stati spesso contraddittori, almeno per il momento. Maggiori dati dalla ricerca sono necessari per valutare dosaggi ottimali, durata della terapia, e i livelli sierici indicativi per avere degli esiti clinici o biologici positivi.

Bibliografia

- Lucas A, Wolf M. Vitamin D and health outcomes, then came the randomized clinical trials. *JAMA* 2019;322:1866. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17302>
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL research group: vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
- Marino R, Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients* 2019;11:1460. <https://doi.org/10.3390/nu11071460>
- Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Paediatr* 2018; 44:51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>

- ⁵ Uday S, Höglér W. Prevention of rickets and osteomalacia in UK: political action overdue. *Arch Dis Child* 2018;103:901. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2018-314826>
- ⁶ viš Strey M S, Højskov CS, Møller UK, et al. Vitamin D content in human milk: a 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2016;103:107. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.115105>
- ⁷ Gellert S, Ströhle A, Hahn A. Breastfeeding women are at higher risk of vitamin D deficiency than non-breastfeeding women—insights from the German VitaMin Femin study. *Int Breastfeeding J* 2017;12:19. <https://doi.org/10.1186/s13006-017-0105-1>
- ⁸ Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteopor Int* 2015;26:2223. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3149-3>
- ⁹ Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al.; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0442>
- ¹⁰ Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3054>
- ¹¹ Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, et al. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA* 2019;321:1003. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0052>
- ¹² Jensen ME, Ducharme FM, Alos N, et al. Vitamin D in the prevention of exacerbations of asthma in preschoolers (DIVA): protocol for a multicenter randomized placebo-controlled triple-blind trial. *BMJ Open* 2019;9:e033075. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033075>
- ¹³ Martineau A, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2>
- ¹⁴ Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, et al. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD008824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>
- ¹⁵ Federico G, Genoni A, Puggioni A, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19:923. <https://doi.org/10.1111/medi.12673>
- ¹⁶ 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;93:512. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.128579>