ilmedicopediatra 2021;30(4):31-39;
doi: 10.36179/2611-5212-2021-57

Obesità e carenza di vitamina D durante la pandemia di COVID-19

Francesco Vierucci, Angelina Vaccaro

U.O.C. Pediatria di Lucca, Area Vasta Toscana Nord Ovest

INTRODUZIONE

Diversamente da quanto si possa pensare, la vitamina D rappresenta un vero e proprio ormone fondamentale per la promozione della salute ossea di bambini e adolescenti. Infatti, il metabolismo della vitamina D prevede due tappe di attivazione: la prima a livello epatico e la seconda a livello renale. La vitamina D prodotta a livello cutaneo in seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti presenti nella luce solare e le scarse quantità di vitamina D introdotte con la dieta vengono convogliate al fegato dove si forma, grazie all'azione dell'enzima 25-idrossilasi, la 25-idrossivitamina D [25(OH)D]. Questo metabolita riveste una grande importanza clinica in quanto il dosaggio dei suoi livelli circolanti permette di valutare lo stato vitaminico D di un individuo.

Negli ultimi anni, numerose società scientifiche internazionali hanno intrapreso un acceso dibattito sulla definizione dello stato vitaminico D. Per quanto la discussione di tale aspetto non rientri nello scopo di questo articolo, è opportuno sottolineare che, mentre la carenza grave di vitamina D è universalmente riconosciuta come fattore di rischio di sviluppare rachitismo carenziale, la definizione del limite superiore di normalità dello stato vitaminico D appare maggiormente discussa. In ogni modo, recentemente anche la terza conferenza internazionale sulle controversie in tema di vitamina D ha indicato chiaramente sufficienti livelli di 25(OH)D > 30 ng/mL [1]. Per quanto riguarda l'Italia, una recente consensus sulla vitamina D in età pediatrica prodotta dalla Società Italiana di Pediatria, dalla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale e dalla Federazione Italiana Medici Pediatri nel 2018 ha indicato i seguenti cut-off [2]:

- < 10 ng/mL: carenza grave;
- < 20 ng/mL: carenza;

Corrispondenza:
Francesco Vierucci
vieruf@hotmail.it

How to cite this article: Vierucci F, Vaccaro A. Obesità e carenza di vitamina D durante la pandemia di COVID-19. Il Medico Pediatra 2021;30(4):31-39. https://doi.org/10.36179/2611-5212-2021-57

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri

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

- 20-29 ng/mL: insufficienza;
- ≥ 30 ng/mL: sufficienza.

La 25(OH)D subisce una seconda tappa di attivazione a livello renale dove, grazie all'enzima 1-alfa-idrossilasi, si forma la 1,25-diidrossivitamina D, ormone che stimola l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, processo necessario per il mantenimento di una normale mineralizzazione ossea. Inoltre, da anni è noto che la vitamina D esercita anche numerose azioni extrascheletriche, poiché è stato dimostrato che la maggior parte degli organi e degli apparati esprimono sia il recettore della vitamina D che gli enzimi necessari per attivarla localmente (azione autocrina o paracrina).

Studi epidemiologici internazionali e italiani hanno identificato diversi fattori di rischio di carenza di vitamina D, fra cui ricordiamo una scarsa esposizione alla luce solare, un'elevata pigmentazione cutanea, la nascita da madri con carenza di vitamina D, insufficienza epatica e renale, così come l'utilizzo di farmaci (ad es. anti-epilettici e anti-retrovirali) che possono alterare le tappe di attivazione della vitamina D precedentemente descritte [2].

Recentemente, la pandemia di SARS-CoV-2 è stata proposta come nuovo fattore di rischio di carenza di vitamina D, in quanto le misure poste in atto per contenere il diffondersi del COVID-19 (ad es. lockdown, periodi di quarantena, chiusura delle scuole con ricorso alla didattica a distanza) hanno inesorabilmente ridotto la possibilità di bambini e adolescenti di esporsi al sole. A tale proposito, uno studio condotto in Cina su 3.600 bambini (età 0-6 anni) ha dimostrato che la prevalenza di carenza di vitamina D è aumentata significativamente nel 2020 durante il periodo di lockdown rispetto agli anni precedenti in bambini di età compresa fra 3 e 6 anni [3]. Allo stesso modo, uno studio retrospettivo condotto in Polonia (1.472 bambini e adolescenti di età compresa fra 1 mese e 18 anni) ha evidenziato che la consueta variabilità stagionale dei livelli circolanti di 25(OH)D (valori massimi in estate e minimi in inverno) non era più apprezzabile durante la pandemia [4]. Per quanto i dati disponibili relativi alla valutazione dello stato vitaminico D nei bambini affetti da COVID-19 siano ancora scarsi, una recente revisione sistematica (includente 6 studi e 2 revisioni per un totale di 271 bambini e adolescenti) ha evidenziato che circa la metà (46%) dei soggetti in età pediatrica con COVID-19 presentava carenza di vitamina D. Secondo la stessa revisione, la presenza di carenza di vitamina D aumentava di 5,5 volte il rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19; tale dato però deriva dall'analisi di solo 102 casi, per cui deve essere confermato da casistiche più ampie [5].

L'obesità, patologia estremamente diffusa anche in età pediatrica, rappresenta un altro importante fattore di rischio di carenza di vitamina D, per cui in questo articolo ci focalizzeremo sul ruolo della vitamina D nel bambino obeso.

OBESITÀ E CARENZA DI VITAMINA D

L'associazione tra carenza di vitamina D e obesità è stata documentata da numerosi studi in età pediatrica, anche italiani, i quali hanno riscontrato una correlazione inversa tra l'indice di massa corporea (body mass index, BMI) e la concentrazione di 25(OH)D [2]. A tale proposito, una recente meta-analisi di 20 studi per un totale di 24.600 bambini e adolescenti (5.801 obesi) di età < 18 anni ha dimostrato che l'obesità si associava a un aumento significativo del rischio di carenza di vitamina D (definita con cut-off variabile tra 10 e 20 ng/mL a seconda degli studi considerati) di 1,41 volte [6].

Come rappresentato in Figura 1, l'obesità causa una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D, e non viceversa. Infatti, l'obesità si sviluppa in seguito al consumo di una dieta non equilibrata, ricca in cibo spazzatura (*junk food*) e povera di quei pochi alimenti che contengono naturalmente vitamina D (ad es. pesce azzurro). Il bambino obeso presenta generalmente uno stile di vita non sano, caratterizzato da elevata sedentarietà, abbondante tempo passato davanti agli schermi (screen time), scarsa attività sportiva outdoor e, più in generale, ridotta esposizione alla luce solare, anche per difficoltà nella relazione sociale con i coetanei. Inoltre, l'eccesso di tessuto adiposo riduce la biodispo-

nibilità della vitamina D (vitamina liposolubile) e altera la funzione di alcuni enzimi (ad es. la 25-idrossilasi) coinvolti nelle tappe di attivazione della vitamina D.

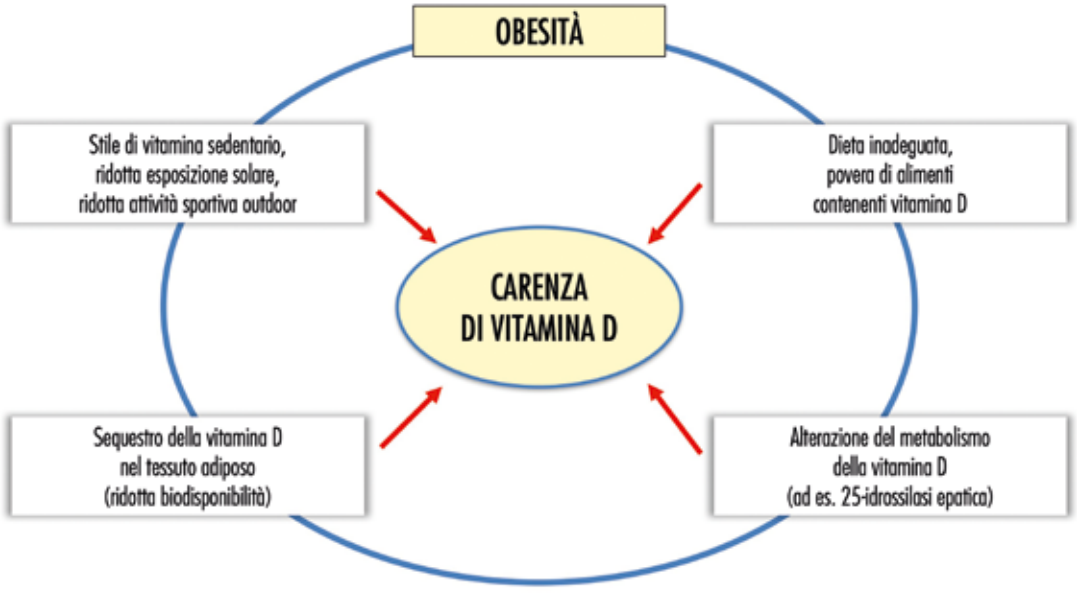
OBESITÀ E PANDEMIA DI COVID-19

La pandemia di COVID-19 ha interessato significativamente anche l'età pediatrica. Infatti, secondo l'aggiornamento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità pubblicato in data 8 ottobre 2021, in Italia sono stati documentati 760.629 casi confermati di COVID-19 (di cui 35 deceduti) in soggetti di età < 20 anni (59.855 casi sotto i 3 anni, 76.001 casi tra 3 e 5 anni, 176.507 casi tra 6 e 10 anni, 135.095 casi tra 11 e 13 anni, 313.171 casi tra 14 e 19 anni), pari al 16,2% dei casi nazionali [7]. In data 26 ottobre 2021 il sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta 243.572.402 casi confermati di COVID-19 con 4.948.434 decessi [8]. L'obesità, al pari di altre patologie croniche come il diabete e l'ipertensione, rappresenta un documentato fattore di rischio di malattia grave e di mortalità da COVID-19, per lo meno in età adulta [9].

Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'obesità, secondo l'OMS nel mondo vi sono oltre 650 milioni di adulti obesi, mentre 39 milioni di bambini sotto i 5 anni e almeno 340 milioni di bambini e adolescenti (età 5-19 anni) sono in eccesso ponderale [10]. Pertanto, alla luce di questi dati appare evidente che anche l'obesità, pur non rappresentando una malattia trasmissibile, possa essere considerata una vera e propria epidemia.

Secondo i dati Istat pubblicati a ottobre 2019, in Italia circa 2.130.000 bambini e adolescenti (età 3-17 anni) presentano eccesso ponderale, pari al 25,2% della popolazione pediatrica (in pratica 1 bambino su 4) [11]. Più recentemente, il progetto OKkio alla SALUTE, un sistema di sorveglianza sul sovrappeso e l'obesità e i fattori di rischio correlati nei bambini delle scuole primarie promosso dal Ministero della Salute, ha calcolato che nel 2019 il 20,4 e il 9,4% dei bambini frequentanti la classe terza (età 8-9 anni) presentavano, rispettivamente, sovrappeso e obesità [12]. Purtroppo, anche i dati della *Childhood Obesity Surveillance Initiative* non sono incoraggianti, in quanto nel 2015-17

FIGURA 1.
Relazione fra obesità e carenza di vitamina D.



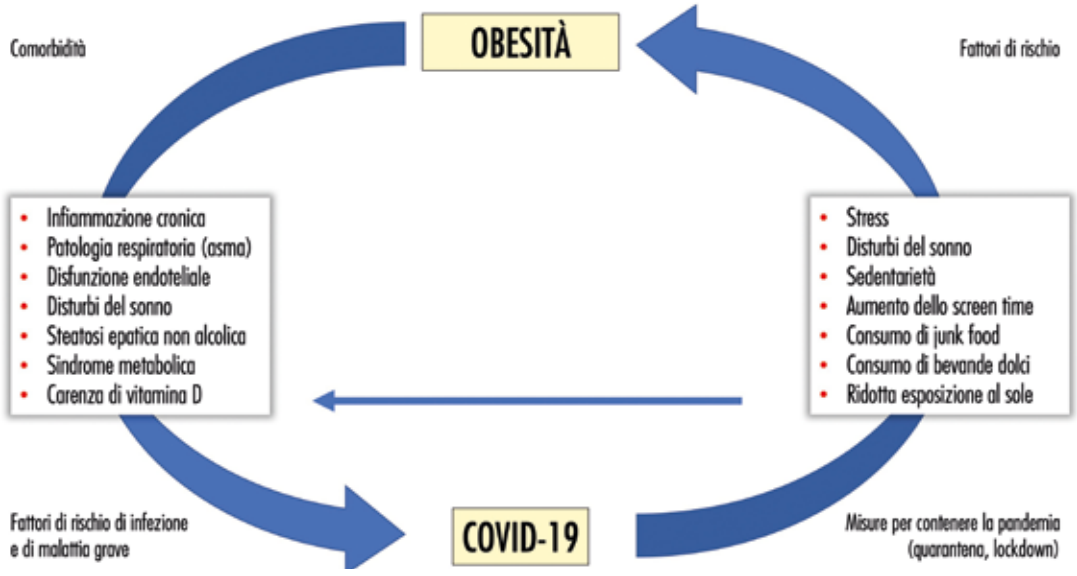
l'Italia è risultata tra le nazioni con maggior prevalenza di eccesso ponderale in età pediatrica (4° dopo solo Cipro, Grecia e Spagna) [12].

Uno studio recente condotto in Corea del Sud ha evidenziato come obesità, vitamina D e COVID-19 siano strettamente connessi. Infatti, il confronto di un campione di bambini (n = 226, età 4-14 anni) valutato prima e dopo l'inizio della pandemia ha riscontrato un aumento sia della prevalenza di sovrappeso e obesità (dal 23,9% pre-COVID-19 al 31,4% durante la pandemia) che una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D. In particolare, l'aumento dei livelli di BMI era direttamente proporzionale alla durata di chiusura delle scuole [13]. In Figura 2 è schematizzato il circolo vizioso che lega obesità e COVID-19: da una parte, l'obesità si associa a numerose comorbidità (fra cui la carenza di vitamina D) che aumentano il rischio di contrarre il COVID-19 e di sviluppare malattia grave; dall'altra, tutte le misure attuate per contenere la pandemia hanno influenzato negativamente lo stile di vita di bambini e adolescenti, con aumentato rischio di sviluppare obesità e, di conseguenza, carenza di vitamina D [14].

VITAMINA D E COMPLICANZE METABOLICHE DELL'OBESITÀ

Come già accennato, la vitamina D svolge numerose azioni extra-scheletriche, incluso contribuire alla regolazione di alcuni processi metabolici (ad es. secrezione di insulina, di renina, ecc.). Studi di associazione condotti in età adulta hanno evidenziato una relazione significativa fra carenza di vitamina D e rischio di sviluppare ipertensione, malattia cardiovascolare, diabete mellito di tipo 2 e, più in generale, sindrome metabolica [15]. A tale proposito, una recente meta-analisi (11 studi di associazione per un totale di 22.192 bambini e adolescenti sani) ha dimostrato che i soggetti con livelli più alti di vitamina D presentavano una riduzione del 50% del rischio di sviluppare sindrome metabolica rispetto ai soggetti con peggior stato vitaminico D [16]. Inoltre, gli autori hanno osservato che la relazione inversa fra vitamina D e rischio di sindrome metabolica non era lineare, ma tale rischio iniziava a diminuire solo per livelli di 25(OH)D compresi tra 18 e 38 ng/mL. Questo risultato suggerisce che per poter osservare un effetto clinico significativo legato alle azioni extra-scheletriche della vitamina D (in que-

FIGURA 2.
Relazione fra obesità e COVID-19.



sto caso la prevenzione della sindrome metabolica) sia necessario raggiungere livelli sufficienti di 25(OH)D, ossia > 30 ng/mL.

Dimostrata un'associazione tra stato vitaminico D e rischio di sindrome metabolica, è importante capire se la supplementazione con vitamina D possa effettivamente migliorare le alterazioni metaboliche del bambino obeso. A tale proposito, è stato dimostrato che la vitamina D possa contribuire alla riduzione dell'insulino-resistenza, dell'adipogenesi e dell'infiammazione, condizioni che sono alla base delle complicanze metaboliche dell'obesità [2]. Due recenti meta-analisi hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sul profilo cardio-metabolico in soggetti in età pediatrica. La prima meta-analisi, pubblicata nel 2020, ha valutato 14 studi randomizzati controllati per un totale di 1.088 soggetti (età 4-19 anni; 8 studi condotti in pazienti con eccesso ponderale), dimostrando che la supplementazione con vitamina D non modificava significativamente nessun indice metabolico (glicemia, insulina, indice di insulino-resistenza HOMA-IR, emoglobina glicata, profilo lipidico e pressione arteriosa) [17]. Purtroppo, come per molte meta-analisi, i risultati possono essere influenzati dall'eterogeneità degli studi considerati, in particolare relativamente alle dosi e agli schemi di somministrazione utilizzati (ad es., 10 studi confrontavano un gruppo supplementato con vitamina D con uno che assumeva placebo, mentre 4 studi confrontavano un gruppo supplementato con alte dosi di vitamina D con uno che riceveva una profilassi a dosi standard). Gli stessi autori, però, analizzando solo i bambini e gli adolescenti con eccesso ponderale, hanno dimostrato che i livelli di HOMA-IR (indice di insulino-resistenza) iniziavano a ridursi significativamente quando i livelli di 25(OH)D aumentavano di almeno 8 ng/ml o risultavano > 28 ng/ml (quindi vicini al range della sufficienza). In particolare, è stato calcolato che l'HOMA-IR si riduceva di 0,51 punti ogni 4 ng/mL di incremento dei livelli di 25(OH)D.

La seconda e più recente meta-analisi di 9 studi randomizzati controllati (954 bambini e adolescenti di età compresa fra 4 e 18 anni; non nota la percentuale di soggetti in eccesso ponderale) ha confrontato l'effetto della supplementazione con vitamina D sui marcatori di rischio cardio-metabolico rispetto al placebo. Anche in questo caso, l'analisi del campione intero non ha evidenziato un effetto significativo della vitamina D su nessun parametro metabolico [18]. Solo in una sotto-analisi, ossia considerando esclusivamente i soggetti trattati con almeno 200.000 UI di vitamina D, è stato dimostrato che la supplementazione con vitamina D riduceva significativamente i livelli di glucosio (-1,54 mg/dL, dato clinicamente non rilevante) e di trigliceridi (-25 mg/dL).

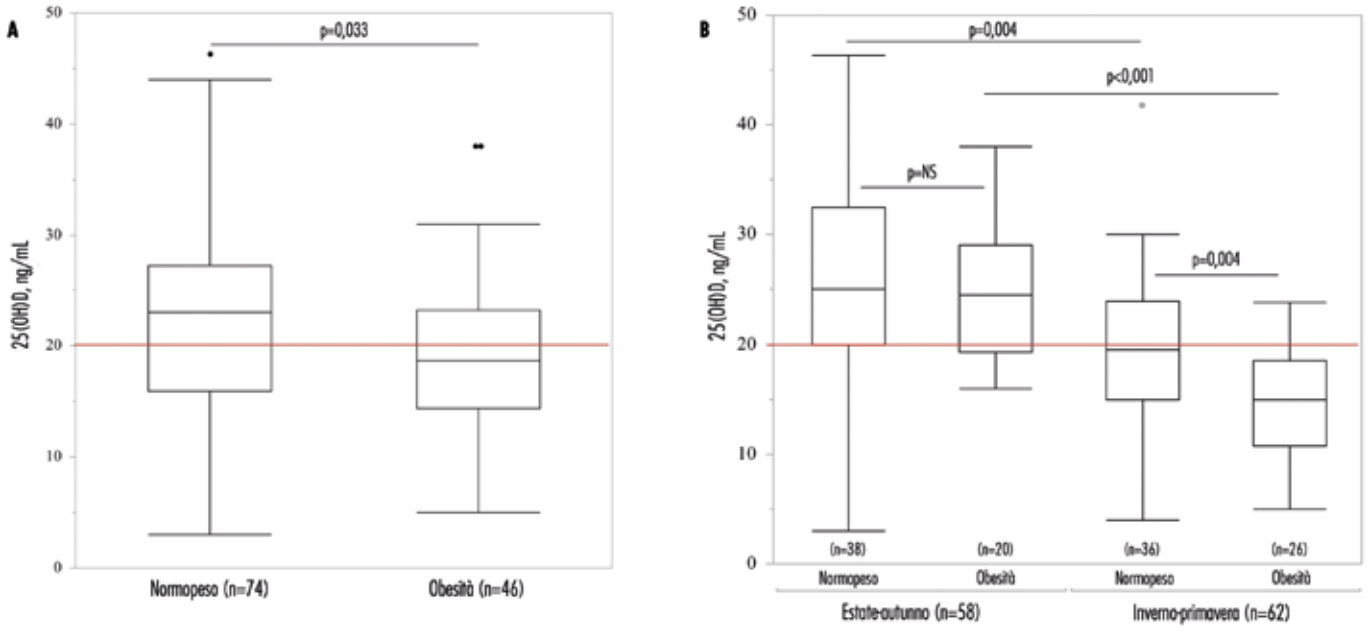
Riassumendo, le evidenze disponibili sugli effetti metabolici della somministrazione di vitamina D nei soggetti obesi sono ancora scarse. Il cardine del trattamento dell'obesità in età pediatrica resta la modificazione significativa e duratura dello stile di vita, mentre la profilassi con vitamina D deve essere proposta a tutti i bambini e gli adolescenti obesi al fine di prevenire/correggere la carenza di vitamina D. Allo stato attuale il ruolo della vitamina D sulla riduzione dell'insulino-resistenza e dei trigliceridi appare promettente, ma merita ulteriori approfondimenti. In ogni modo, i risultati delle due meta-analisi precedentemente citate suggeriscono che per ottenere un effetto clinicamente significativo della supplementazione con vitamina D nei bambini obesi è necessario ottenere livelli circolanti di 25(OH)D nel range della sufficienza (≥ 30 ng/mL).

L'ESPERIENZA DELLA PEDIATRIA DI LUCCA

Dall'analisi dei livelli di 25(OH)D in un gruppo di bambini e adolescenti valutati presso la Pediatria di Lucca (120 soggetti non sottoposti a profilassi con vitamina D; età 5,1-16,2 anni) nel periodo compreso fra luglio 2018 e ottobre 2021 è emerso che i soggetti con obesità (definita come BMI > 97° centile secondo le curve OMS) presentavano livelli di vitamina D significativamente ridotti rispetto ai soggetti normopeso (Fig. 3A). Allo stesso modo, lo stato vitaminico D differiva significativamente tra soggetti normopeso

FIGURA 3.

Confronto dei livelli di 25(OH)D in un gruppo di 120 bambini e adolescenti (età 5,1-16,1 anni) in base allo stato ponderale (A) e alla stagione di prelievo (B). I soggetti sono stati reclutati presso la Pediatria di Lucca nel periodo luglio 2018-ottobre 2021. Dati presentati come box plot (dati non pubblicati).



(carenza 34%, insufficienza 47%, sufficienza 19%) e obesi (carenza 59%, insufficienza 32%, sufficienza 9%; p = 0,023).

Andando a valutare l'effetto delle stagioni sullo stato vitaminico D, abbiamo riscontrato che i livelli di vitamina D non differivano in base allo stato ponderale nel periodo estate-autunno (Fig. 3B). Al contrario, anche se in inverno-primavera sia i soggetti normopeso che gli obesi presentavano una riduzione significativa dei livelli di 25(OH)D rispetto al periodo estate-autunno, gli obesi presentavano concentrazioni di vitamina D significativamente inferiori rispetto ai normopeso. Questi dati sottolineano l'importanza di sottoporre a profilassi con vitamina D i pazienti pediatrici obesi durante il periodo invernale-primaverile.

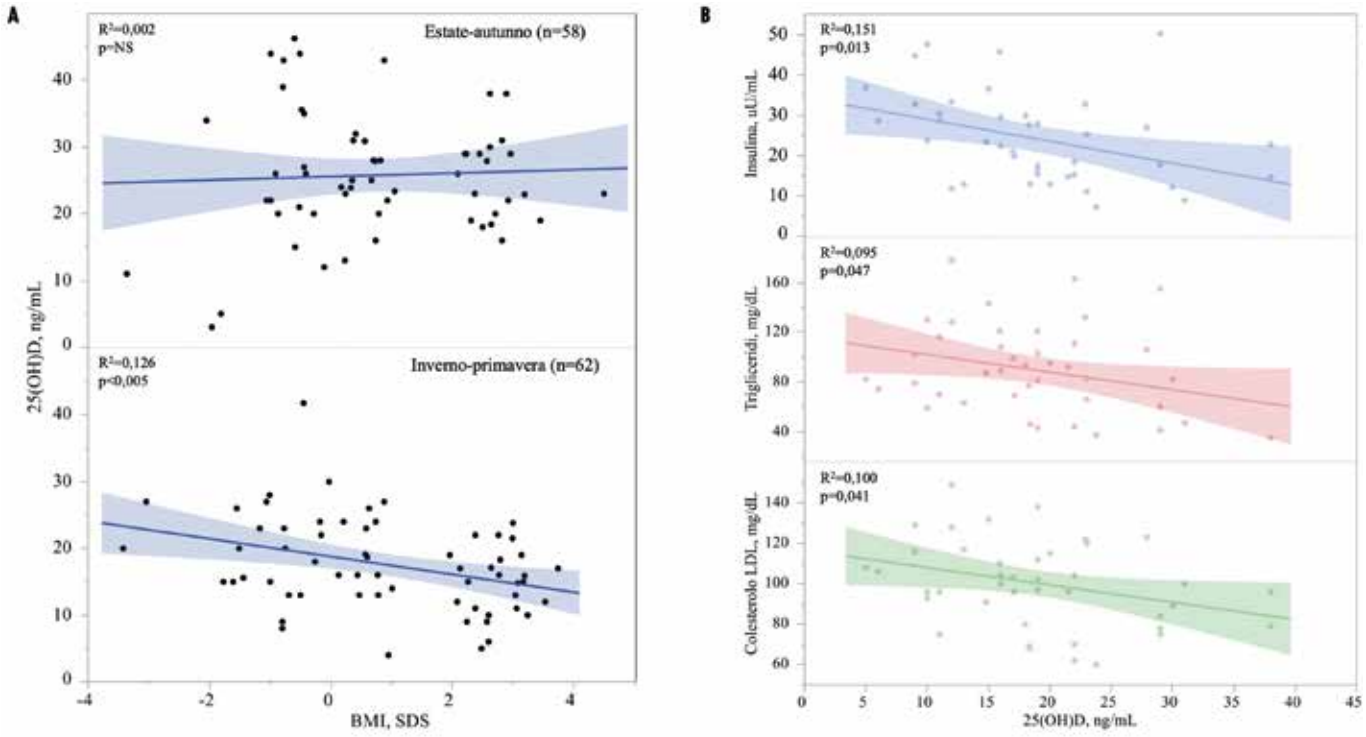
L'effetto delle stagioni è risultato significativo anche analizzando la relazione inversa tra livelli di BMI e di 25(OH)D. Infatti, tale relazione è risultata significativa solo nei soggetti valutati nel periodo inverno-primavera (Fig. 4A). Infine, anche nella nostra esperienza abbiamo riscontrato una relazione significativa inversa tra livelli di 25(OH)D e insulina, trigliceridi e colesterolo LDL, confermando che gli obesi con peggior stato vitaminico D presentavano anche un peggior assetto metabolico (Fig. 4BA).

LA PROFILASSI E IL TRATTAMENTO DELLA CARENZA DI VITAMINA D NEL BAMBINO OBESO

Per garantire uno stato vitaminico D adeguato il soggetto obeso necessita di apporti di vitamina D due-tre volte superiori rispetto ai fabbisogni giornalieri consigliati per l'età (400 UI/die nel primo anno di vita e 600 UI/die successivamente). Pertanto, la consensus Italiana sulla vitamina D in età pediatrica raccomanda di sottoporre tutti i bambini e gli adolescenti obesi a 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-

FIGURA 4.

Relazione tra livelli di vitamina D, indice di massa corporea (BMI) e parametri metabolici in 120 bambini e adolescenti valutati presso la Pediatria di Lucca nel periodo luglio 2018-ottobre 2021 (dati non pubblicati). A) Regressione tra i livelli di BMI e di 25(OH)D in base alla stagione di prelievo (74 soggetti normopeso e 46 obesi). B) Regressione tra i livelli di 25(OH)D, insulina, trigliceridi e colesterolo LDL in 46 bambini e adolescenti obesi.



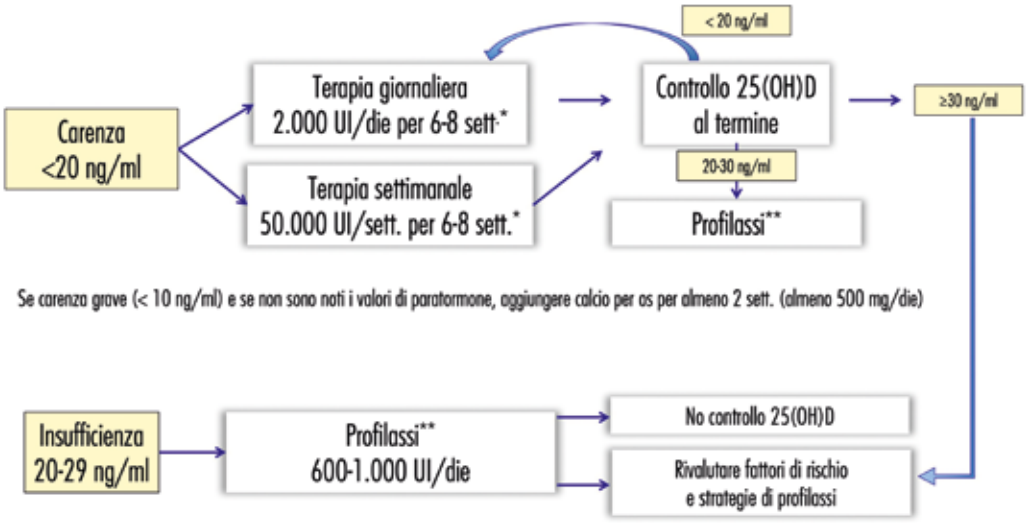
aprile) [2]. Inoltre, soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate e altri fattori di rischio di carenza di vitamina D possono essere sottoposti a profilassi continuativa durante tutto l'anno. In ogni modo, si ricorda che è fondamentale cercare di correggere lo stile di vita del bambino obeso, promuovendo l'attività sportiva (possibilmente all'aria aperta) e un'adeguata esposizione alla luce solare.

La consensus Italiana [2], così come la campagna internazionale *Choosing Wisely* [19], consigliano di non dosare di routine i livelli circolanti di vitamina D nei bambini con obesità, privilegiando la somministrazione della profilassi. Alla luce degli ultimi studi descritti precedentemente, il dosaggio della vitamina D potrebbe essere considerato in casi selezionati come bambini obesi con sindrome metabolica (in particolare con insulino-resistenza o con ipertrigliceridemia), oppure soggetti con sospetta carenza grave di vitamina D (ad es. bambini obesi valutati in inverno in assenza di profilassi con vitamina D e con multipli fattori di rischio di carenza).

In caso di dosaggio della vitamina D, in Figura 5 è schematizzato il trattamento dell'insufficienza o della carenza di vitamina D secondo la consensus Italiana [2]. Così come per la profilassi, anche per il trattamento si consiglia di privilegiare la somministrazione giornaliera di vitamina D. In particolare, studi recenti confermano che il trattamento con 2.000 UI/die per 8 settimane è efficace per trattare la carenza di vitamina D anche in bambini e adolescenti con eccesso ponderale 20, mentre la somministrazione di boli di vitamina D (ad es. 150.000 UI in dose unica) sembra non essere efficace nei soggetti obesi 21, ed è pertanto è sconsigliata.

FIGURA 5.

Trattamento della carenza e dell'insufficienza di vitamina D in età pediatrica.



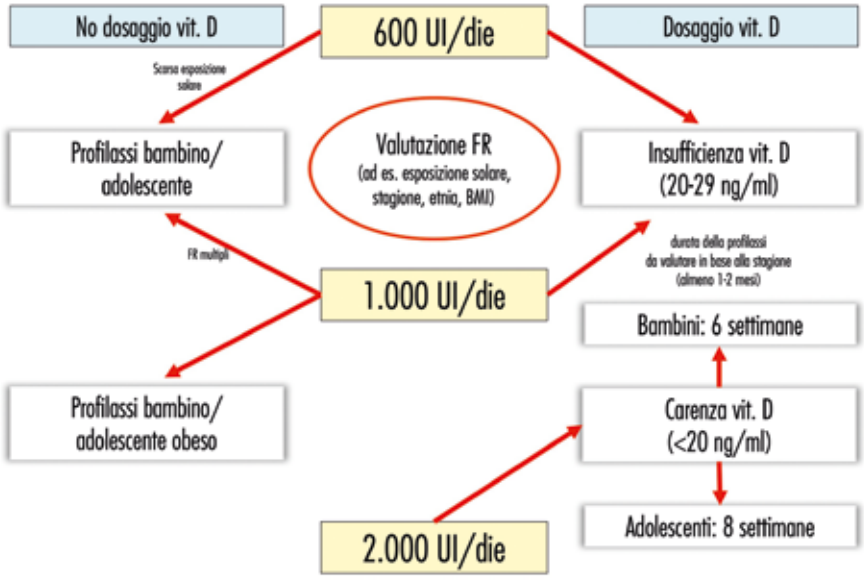
** 8 settimane negli adolescenti; **Durata da valutare in base alla stagione (almeno 1-2 mesi).*

Infine, in Figura 6 è schematizzato l'approccio alla supplementazione con vitamina D in età pediatrica in base all'aver effettuato o meno il dosaggio della vitamina D.

Come evidente dalla figura, dosi di vitamina D ≥ 2.000 UI/die possono essere utilizzate solo in caso di carenza [25(OH)D < 20 ng/mL] documentata tramite dosaggio.

FIGURA 6.

Approccio alla supplementazione con vitamina D in età pediatrica in base all'aver dosato o meno i livelli di vitamina D.



FR: fattori di rischio di carenza di vitamina D.

CONCLUSIONI

L'obesità rappresenta una vera e propria emergenza di salute pubblica, in particolare in età pediatrica. Purtroppo, tra le numerose conseguenze negative della pandemia di COVID-19 dobbiamo includere anche un aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità.

Come abbiamo visto, sia l'obesità che una scarsa esposizione solare dovuta alle misure di contenimento della pandemia rappresentano importanti fattori di rischio di carenza di vitamina D, condizione che influenza negativamente la salute ossea e generale di bambini e adolescenti. La profilassi con vitamina D, lo strumento più sicuro ed efficace per prevenire la carenza di vitamina D, deve essere offerta a tutti i bambini obesi durante il periodo invernale, insieme alla raccomandazione di adottare uno stile di vita sano che promuova anche un'adeguata esposizione alla luce solare. Ulteriori studi sono necessari per chiarire quali siano le modalità di supplementazione con vitamina D maggiormente efficaci per prevenire o trattare le complicanze metaboliche dell'obesità in età pediatrica.

TAKE HOME MESSAGES

- L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio di carenza di vitamina D.
- La pandemia di COVID-19 ha determinato un aumento della prevalenza di carenza di vitamina D e di obesità in età pediatrica.
- L'effetto della supplementazione con vitamina D sulla sindrome metabolica deve ancora essere chiarito, in particolare nel bambino obeso.
- La profilassi con vitamina D deve essere offerta a tutti i bambini e gli adolescenti obesi (1.000-1.500 UI/die almeno da novembre ad aprile).
- In caso di riscontro di carenza di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] si consiglia di somministrare terapia con almeno 2.000 UI/die per 6-8 settimane.

Bibliografia

1 Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. JBMR Plus 2020;4:e10417.

2 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 Pediatr 2018;44:51.

3 Yu L, Ke HJ, Che D, et al. Effect of pandemic-related confinement on vitamin D status among children aged 0-6 years in Gguangzhou, China: a cross-sectional study. Risk Manag Healthc Policy 2020;13:2669-2675.

4 Rustecka A, Maret J, Drab A, et al. The impact of COVID-19 pandemic during 2020-2021 on the vitamin D serum levels in the paediatric population in Warsaw, Poland. Nutrients 2021;13:1990.

5 Shah K, Varna PV, Pandya A, Saxena D. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 paediatric population: a systematic review.QJM 2021:hcab202.

6 Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J) 2021;97:273-279.

7 Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19 Aggiornamento nazionale 6 ottobre 2021. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-ottobre-2021.pdf

8 World Health Organization. https://covid19.who.int/

9 Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open 2021;11:e052777.

10 World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

11 ISTAT. Stili di vita di bambini e ragazzi (29-10-19). https://www.istat.it/it/files//2019/10/Report_Stili_di_vita_minori.pdf

12 OKkio alla SALUTE. Risultati 2019. https://www.iss.it/documents/20126/0/INFOGRAFICA+RISULTATI+OKKIO.pdf/604fddcd-067c-0895-8c8d-b267e550a-18b?t=1605001942262

13 Kang HM, Jeong DC, Suh BK, Ahn MB. The impact of the coronavirus disease-2019 pandemic on childhood obesity and vitamin D status. J Korean Med Sci 2021;36:e21.

14 Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, et al. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. J Pediatr (Rio J) 2020;96:546-558.

15 Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. Nutrients 2020;12:2097.

16 Rouhani P, Hajhashemy Z, Saneei P. Circulating serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome in children: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. Obes Rev 2021;22:e13314.

17 Hauger H, Laursen RP, Ritz C, et al. Effects of vitamin D supplementation on cardiometabolic outcomes in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Nutr 2020;59:873-884.

18 Cai B, Luo X, Zhang P, et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of cardiometabolic risk in children and adolescents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021;31:2800-2814.

19 American Academy of Pediatrics – Section on Endocrinology. Five things physicians and patients should question. https://www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-pediatrics-section-on-endocrinology/

20 Chung IH, Kang YS, Yoo EG. Response to vitamin D replacement in overweight and normal weight children with vitamin D deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2019;24:22-26.

21 Tayde A, Mittal M, Khadgawat R, et al. Response to single oral dose vitamin D in obese vs non-obese vitamin D-deficient children. Eur J Pediatr 2021;180:1043-1050.