

ilmedicopediatra 2022;31(3):15-20;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-12

Update sul ruolo della vitamina D nel sistema immunitario in età pediatrica

Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa; UO di Pediatria, AOUP, Pisa

Corrispondenza:

Diego Peroni
diego.peroni@unipi.it

Conflitto di interessi:

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Peroni D Update sul ruolo della vitamina D nel sistema immunitario in età pediatrica. *Il Medico Pediatra* 2022;31(3):15-20. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-12>

© 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>

LA VITAMINA D OGGI, IL PERCHÉ DI UNA CONTROVERSIA

La vitamina D (VD) rappresenta uno dei maggiori argomenti di discussione e talvolta di controversia in ambito medico. Assodato il ruolo della VD nello sviluppo del sistema muscolo-scheletrico, le funzioni attribuite alla VD sul sistema immunitario rappresentano un argomento con nuove certezze, ma anche con molti dubbi. Tale vitamina non è certo da considerare la panacea per tutti i mali, ma nuove acquisizioni scientifiche ne fanno argomento di profondo interesse. Il numero delle pubblicazioni scientifiche pubblicate nell'ultimo decennio testimonia l'elevato grado di attenzione sulle molte indicazioni che riguardano il bambino e il sistema immunitario. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno messo in relazione VD anche con incidenza e severità di molte patologie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e il diabete ¹. È inoltre da tenere ben presente come la VD rappresenti un "sorvegliato speciale" per AIFA e per gli organi regolatori, per il trend in crescita delle vendite e per il possibile uso inappropriato da parte dei pazienti. Per questo è necessario concentrare la nostra attenzione sui meccanismi e sulle evidenze d'azione che rappresentano la plausibilità biologica per lo sviluppo delle indicazioni d'uso, che vanno al di là dei noti effetti sul sistema muscolo-scheletrico.

VITAMINA D: NON SOLO APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

I metaboliti attivi della VD agiscono sul metabolismo e sul riassorbimento dell'osso, regolando la costituzione della massa ossea, che lo ricorda, si forma durante tutta l'età pediatrica e che poi viene portata in dote nell'età adulta. Il recettore della VD, detto VDR, media la maggior parte, se non tutte, le funzioni del suo ligando preferenziale l'1,25(OH)₂D o calcitriolo, ed è rappresentato in molti tessuti del corpo umano. Molti di

questi tessuti contengono anche l'enzima CYP27B1, che converte il maggiore metabolita circolante della VD, 25(OH)D o calcidiolo, nella forma attiva, 1,25(OH)₂D. Ecco perché la VD è in grado di esercitare la sua azione non solo sui classici tessuti e organi che regolano il metabolismo osseo come l'apparato muscolo-scheletrico, l'intestino e il rene, ma anche su altri organi come il sistema immunitario e, in particolare, sui meccanismi di difesa che comprendono sia l'immunità innata che quella adattativa. L'attivazione della risposta innata porta a un'attivazione del sistema immunitario di lunga durata, in cui le cellule coinvolte sono principalmente quelle dell'epitelio respiratorio, i macrofagi alveolari e le cellule dendritiche (DC). Tutte queste cellule esprimono il CYP27B1, l'enzima che produce 1,25(OH)₂D il metabolita attivo della VD, ed esprimono anche il VDR. L'espressione del CYP27B1 è costitutiva sulle cellule epiteliali respiratorie e può essere aumentata da infezioni virali². La risposta immunologica adattativa è a sua volta indirizzata dalle cellule del sistema innato come DC e macrofagi che presentano l'antigene, ma è rappresentata da cellule effettrici della risposta adattativa come i B e i T linfociti. L'1,25(OH)₂D in generale esercita un'azione modulatrice sul sistema adattativo, bloccando la maturazione delle DC e quindi la loro capacità di presentare l'antigene alle cellule effettrici. Inoltre, l'1,25(OH)₂D è in grado di inibire la differenziazione delle cellule T, di tipo Th1 e Th17; in ultima analisi è in grado di modulare la risposta adattativa, promuovendo la tolleranza immunologica.

Come agente pleiotropico quindi la VD è in grado di attivare i linfociti T di memoria (Tregs), di modulare l'azione dei *Toll-like receptors* (TLR), di regolare la produzione di citochine (diminuzione delle citochine infiammatorie, aumento della IL-10), di attivare fattori dell'immunità innata, come catelicidine e defensine³.

LE FONTI DI VITAMINA D E IL RISCHIO DI IPOVITAMINOSI D

La VD viene sintetizzata da precursori a livello cutaneo per il 90-95%, mentre solo una piccola parte è

assicurata dalla dieta. Diversi sono gli alimenti che contengono la VD; molti di questi sono anche spesso poco graditi ai bambini. Bisogna ricordare che sempre più bambini assumono una dieta selettiva, se non spesso ristretta o di eliminazione, riducendo ulteriormente l'introito di VD. Ciò rappresenta la base razionale del perché la VD vada supplementata in molti casi. Abbiamo infatti situazioni di rischio per ipovitaminosi D che si realizzano prevalentemente nei Paesi ad alto tenore di vita: la mancata supplementazione con VD nei primi mesi di vita ha aumentato, e di molto, il rischio di rachitismo in Inghilterra, specie nelle etnie di pelle scura.

Tra i fattori critici per ipovitaminosi D abbiamo la mancata esposizione al sole (durata e vestizione), latitudine e stagionalità, altitudine e inquinamento, colore della pelle. Fattore di rischio è vivere a una latitudine che comporti la mancanza di radiazioni UVB efficaci per almeno 6 mesi all'anno, a causa della posizione geografica. Chi vive oltre il 37° parallelo sud o nord durante la stagione invernale non è in grado di avere un'adeguata sintesi di VD, perché l'angolo dello Zenith è più obliquo e lo strato di ozono blocca i raggi UV-B. L'efficacia dell'irraggiamento dipende anche dalla copertura con vestiti, dalle creme solari e dalla pigmentazione della pelle. L'etnia e il colore della pelle rappresentano spesso un ostacolo fisico per una minore produzione di VD. Per questo sono più a rischio di ipovitaminosi D i bambini di etnie a pelle scura. Sono molto importanti anche gli aspetti culturali che, se comportano la copertura durante tutto l'anno della quasi totalità della superficie corporea, possono determinare una riduzione significativa dell'effetto dovuto all'esposizione solare. Inoltre, la protezione attraverso le creme solari rappresenta a sua volta un ostacolo significativo alla formazione di VD, impedendo l'irraggiamento solare. Vi sono inoltre una serie di condizioni, tra i 12 mesi di vita e i 18 anni, che rendono più facile un deficit di VD (Tab. I). Le patologie croniche senza dubbio, ma anche l'obesità e i malassorbimenti, rendono problematico l'apporto di VD: questo è stato ben evi-

TABELLA I.**Condizioni a rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro tra 1 e 18 anni di vita.**

- Regimi dietetici inadeguati (ad esempio dieta vegana, dieta ricca di fitati)
- Insufficienza epatica cronica
- Insufficienza renale cronica
- Obesità
- Malassorbimenti (ad esempio fibrosi cistica, MICI, celiachia alla diagnosi, ecc.)
- Malattie granulomatoze (ad esempio tubercolosi)
- Terapie croniche: antiepilettici (fenobarbital, fanitoina), corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, antimicotici per via sistemica (ketoconazolo)
- Fratture ricorrenti o condizione associata a ridotta densità minerale ossea
- Immobilizzazione (paralisi cerebrale, malattie neuromuscolari)

denziato in una recente pubblicazione inter-societaria che ha indicato le situazioni di maggior rischio di ipovitaminosi D con possibili conseguenze per l'osso, ma anche per altri apparati come il sistema immunitario ⁴.

L'ASSOCIAZIONE TRA LIVELLI DI VITAMINA D ED EFFETTI SUL SISTEMA IMMUNITARIO IN ETÀ PEDIATRICA

I dati clinici di associazione tra ipovitaminosi D e prevalenza di malattie allergiche e/o immunologiche sono molteplici. Uno studio francese ha ben evidenziato come bassi livelli di VD nel sangue cordonale si associno a un aumentato rischio di sviluppare dermatite atopica a 5 anni di vita ⁵. Gli autori non hanno trovato nella stessa coorte lo stesso effetto sull'incidenza di *wheezing*, anche se un altro studio ha messo in risalto come i bassi livelli nel sangue cordonale fossero associati a una peggiore funzionalità polmonare a 6 mesi di vita, con un aumentato rischio di infezioni del tratto respiratorio. L'associazione ipovitaminosi D e maggiore severità delle malattie dell'apparato respiratorio è stata osservata in bambini di età prescolare, con infezione respiratoria causata da virus respiratorio sinciziale o da metapneumovirus. I bambini che presentavano all'esordio dell'infezione livelli molto bassi di VD, con maggior probabilità avrebbero avuto bisogno di un

supporto ventilatorio oppure di essere ricoverati in terapia intensiva pediatrica ⁶. L'insufficienza di VD è inoltre stata associata, in letteratura, a un numero elevato di infezioni virali come da Ebstein Barr, varicella zoster, cytomegalovirus, virus respiratorio sinciziale, epatite B, HIV, papilloma umano.

È dimostrata anche una relazione tra VD, sistema immunitario e sviluppo di asma bronchiale: il riscontro di episodi di ipovitaminosi D nel corso dei primi 10 anni di vita era associato a una maggiore probabilità di sviluppare la malattia nel corso degli anni ⁷. Inoltre è stato anche dimostrato che i bambini con asma e con bassi livelli di VD presentavano un minor controllo della patologia respiratoria (più ospedalizzazioni, più visite in emergenza, più farmaci, ecc.) ⁸. Il meccanismo che spiega questo è rappresentato dal fatto che i bassi livelli persistenti di VD comporterebbero un rischio aumentato di infezioni delle basse vie aeree con febbre e infiammazione, maggior rischio di sviluppare una sensibilizzazione allergica caratterizzata da infiammazione bronchiale e iperreattività bronchiale.

STUDI CLINICI DI SUPPLEMENTAZIONE

Gli effetti della supplementazione in studi sull'uomo rappresentano una controversia molto partecipata e discussa, alla quale contribuisce una recente revisione della letteratura da parte di un gruppo canadese molto noto in campo endocrinologico ⁹. La revisione parte dal riconoscimento che VD e VDR sono presenti in molti organi apparentemente molto lontani dall'apparato muscolo-scheletrico. I dati di efficacia dell'integrazione sono però poco esaltanti, anche se il limite delle conclusioni è determinato proprio dall'estrema eterogeneità degli studi. Gli autori sottolineano la non efficacia dei trial di supplementazione in pazienti adulti carenti, per la prevenzione di cancro, diabete mellito tipo 1, di eventi cardiovascolari ma anche sulla densità ossea e il rischio di cadute e fratture nell'anziano. Una post-hoc analisi ha dimostrato un modesto ritardo della perdita ossea, della progressione del diabete tipo 2 e un miglioramento della funzionalità polmonare. Nelle conclusioni gli autori ribadiscono la convinzione che

la supplementazione con VD in individui carenti non generi sempre e comunque benefici di salute, raccomandando di correggere i livelli severi di deficienza di VD ⁹.

Comunque dalla letteratura emergono dati interessanti che ipotizzano anche come livelli subottimali di VD durante fasi critiche precoci possano costituire rischio per sviluppo di malattie allergiche ¹⁰. Studi di integrazione già nella mamma gravida hanno valutato gli effetti protettivi di sintomi comuni nell'infanzia, come ad esempio nel broncospasmo del bambino. I due studi più recenti di integrazione con VD in epoca prenatale hanno messo a confronto l'effetto della terapia comune nei paesi anglosassoni durante la gravidanza di 400 UI/die, rispetto alla supplementazione con 2400 UI/die o 4000 UI/die, rispettivamente. Nel primo studio il rischio di *wheezing* persistente si è ridotto, ma non in maniera significativa, anche a causa di un ampio intervallo di confidenza nei risultati ottenuti. Nel secondo studio, utilizzando una dose maggiore, si è invece sfiorata la significatività per una riduzione nel gruppo trattato per asma o *wheezing* ricorrente nel corso dei primi 3 anni di vita. Se pur la supplementazione materna sia stata generosa (4400 IU/die invece di 400 IU/die), gli autori hanno osservato solo un trend, peraltro non significativo, per la protezione da *wheezing* a 3 anni, ma nessun effetto sull'incidenza di asma a 6 anni. Ciò ha portato alla considerazione che tra i punti ancora da chiarire, e che potrebbero essere determinanti, abbiamo qual è il momento ideale per l'integrazione con VD nella mamma, qual è l'influenza dell'etnia e dei livelli sierici di partenza, l'opportunità di una supplementazione anche al neonato/bambino, se la risposta varia a seconda dell'agente microbiologico che determina l'episodio di *wheezing*. Il *wheezing* pre-scolare, infatti, è molto più spesso legato ad agenti infettivi, mentre l'asma bronchiale resta una patologia multifattoriale. Questo è stato ribadito in una recente pubblicazione dove, sulla base della *evidence-based medicine*, l'effetto della VD come terapia preventiva per le riaccerbazioni di asma, non ha

ancora dimostrato delle evidenze così solide da poter essere raccomandata di routine ¹¹.

Vi sono dati che la supplementazione con VD possa determinare un effetto positivo nelle patologie delle alte vie respiratorie. È il caso di uno studio, in cui l'integrazione con 1000 IU/die per 4 mesi in bambini con suscettibilità all'otite media acuta ha determinato una riduzione significativa degli episodi acuti di OMA rispetto al placebo ¹².

Una revisione e metanalisi del 2017, molto citata, riguardo i dati presenti in letteratura sull'efficacia della somministrazione di VD e prevenzione delle infezioni acute dell'apparato respiratorio ha dato risultati contrastanti ¹³. Questo risultato, in parte peraltro atteso, è dovuto all'eterogeneità degli studi presi in esame, alla diversità per età e tipologia dei pazienti, alle diverse dosi e durata dell'integrazione, alla variabilità dei risultati valutati nei diversi studi. È chiaro che le revisioni sistematiche considerano studi molto diversi per dose, tempi e modalità di somministrazione, ma il dato molto interessante che emerge da questa pubblicazione è che i risultati clinici più evidenti dell'integrazione si sono avuti nei pazienti che presentavano i livelli sierici di VD più bassi al momento dell'arruolamento e che erano trattati con dosi di supplementazione giornaliere o settimanali, e non con boli mensili ¹³.

INFEZIONE DA SARS-CoV-2 COME MODELLO DI INTERAZIONE TRA VITAMINA D E SISTEMA IMMUNITARIO

In questi ultimi due anni, caratterizzati dalla pandemia da SARS-CoV-2, diverse segnalazioni hanno interessato anche gli effetti della VD sull'infezione e sulla malattia COVID-19. Anche se più spesso si tratta di segnalazioni su pazienti adulti, l'interesse sui meccanismi d'azione e gli effetti preventivi e terapeutici ben interessano anche il Pediatra. Nel caso specifico del COVID-19, numerosi studi hanno dimostrato che i soggetti con deficit di VD (< 20 ng/ml) avevano una maggiore probabilità di essere positivi al tampone. Questa relazione inversa, maggiore positività in chi aveva i livelli di VD più bassi, era indipendente da latitudine,

etnia, sesso ed età. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato come bassi livelli sierici di VD fossero associati non solo a un maggior rischio di contrarre la malattia, ma anche a una maggiore severità e mortalità, indipendentemente dal Paese dove lo studio è stato condotto.

Un punto molto importante, che deriva da lavori scientifici che si focalizzano su VD e COVID-19, riguarda l'evidenza della maggior efficacia dell'integrazione giornaliera di VD rispetto a quella attuata con alte dosi in bolo mensile. La spiegazione biologica è plausibile e consiste nel fatto che le alte dosi in bolo inducono l'espressione a lungo termine degli enzimi catabolici 24-idrossilasi e FGF23 (*fibroblast growth factor 23*), che hanno effetti paradossali di inattivazione della VD. Ne deriva che una spiegazione ulteriore dei risultati discordanti della letteratura dovrebbe anche considerare che dosi cumulative mensili sono associate a un improvviso picco del livello plasmatico di VD, seguito dopo pochi giorni da una riduzione drastica dovuta agli effetti catabolici della 24-idrossilasi, che viene attivata e che trasforma la VD eccedente in metaboliti inattivi¹⁵. Le implicazioni pratiche di questo effetto sono evidenti; l'effetto di una maggior efficacia per la dose giornaliera era stato già segnalato peraltro in una revisione del 2013.

IN CONCLUSIONE: LA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D A CHI, QUANDO E COME?

La VD ha un effetto fisiologico sui meccanismi di prevenzione delle infezioni dell'apparato respiratorio e delle patologie immunologicamente mediate. C'è senz'altro bisogno di approfondire con trial clinici randomizzati (RCT) di supplementazione, le attuali evidenze e capire se i bassi livelli di VD siano da considerare causali oppure consequenziali (causalità inversa).

Sebbene quindi il ruolo della VD nelle malattie infettive e auto-immunitarie resti controverso, dal punto di vista pratico, pensando ai meccanismi, alle evidenze di associazione e di supplementazione disponibili, consideriamo gli effetti benefici della VD sul sistema immunitario. Tali effetti sono dipendenti dai livelli sierici che, se vogliamo ottenere un effetto immunologico, debbono essere sufficienti per il benessere muscolo-scheletrico. Abbiamo visto quali siano le condizioni a rischio di ipovitaminosi D che nella valutazione del nostro piccolo paziente vanno considerate; quasi mai è necessario il dosaggio sierico di VD.

La supplementazione esterna di VD è quindi spesso più che appropriata: infatti, nella popolazione pediatrica l'esposizione solare è scarsa in inverno e spesso poco efficace (i bambini giocano in casa), l'introito con l'alimentazione di VD quasi sempre insufficiente. È quindi importante rifarsi alle indicazioni delle società scientifi-

TABELLA II.

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

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 Allowances (assunzione raccomandata per la popolazione: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni di oltre il 97,5% della popolazione); UL: Tolerable Upper Intake levels (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.

che per supplementare con dosi adeguate, specie nei mesi invernali, non solo i lattanti ma anche i bambini della 2° e 3° infanzia e gli adolescenti (Tab. II) per ottimizzare gli effetti extrascheletrici. Infine, va considerato che l'integrazione con dose giornaliera, che rende più fisiologico l'utilizzo della VD somministrata, è probabilmente più efficace rispetto a quella con dosi a boli mensili.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gianni S, Giusti A, Minisola S, et al. The immunologic profile of vitamin D and its role in different immune-mediated diseases: an expert opinion. *Nutrients* 2022;14:473. <https://doi.org/10.3390/nu14030473>
- 2 Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Curr Osteoporos Rep* 2022;20:186-193. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00732-z>
- 3 Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331-347. <https://doi.org/10.4161/derm.26738>
- 4 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. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
- 5 Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al.; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-153. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.017>
- 6 Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, et al. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. *J Pediatr* 2017;187:323-327. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.061>
- 7 Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:472-481.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.032>
- 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;186:140-146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0431OC>
- 9 Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:96-110. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z>
- 10 Rueter K, Siafarikas A, Palmer DJ, et al. Pre- and postnatal vitamin D status and allergy outcomes in early childhood. *Biomedicines* 2022;10:933. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050933>
- 11 Comberlati P, Peroni DG. Vitamin D supplementation in pregnancy does not prevent school-age asthma. *Allergy* 2020;75:2143-2144. <https://doi.org/10.1111/all.14337>
- 12 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;32:1055-1060. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829be0b0>
- 13 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- 14 Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020;15:e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
- 15 Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Perspective: vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e144-e149. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0035>