

ilmedicopediatra 2025;34(3):28-34;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-13

Microbioma e immunità nel bambino: il contributo di probiotici e vitamina D

Diego Peroni

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

Riassunto

Il microbioma intestinale è cruciale nello sviluppo del sistema immunitario pediatrico, soprattutto nei primi 1000 giorni di vita. Una dieta equilibrata, parto naturale e allattamento al seno favoriscono un microbioma sano, riducendo il rischio di allergie, autoimmunità e infezioni respiratorie. Antibiotici, stress e fattori ambientali possono invece causare disbiosi, aumentando la suscettibilità a malattie. I probiotici, in modo ceppo-specifico, modulano l'immunità e riducono la gravità delle infezioni; tra essi, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 ha dimostrato efficacia immunomodulatrice. La vitamina D supporta sia l'immunità innata che adattativa, con maggior beneficio nei bambini carenti e con somministrazione quotidiana. Un approccio preventivo basato su dieta, probiotici e vitamina D può migliorare la salute pediatrica e ridurre le infezioni ricorrenti.

Parole chiave: microbioma, immunità, probiotici, vitamina D, infezioni respiratorie, pediatria

Summary

*The gut microbiome plays a key role in the development of the pediatric immune system, particularly during the first 1,000 days of life. Vaginal delivery, breastfeeding, and a balanced, fiber-rich diet support a healthy microbiome, lowering the risk of allergies, autoimmunity, and respiratory infections. Antibiotics, stress, and environmental factors may cause dysbiosis, increasing disease susceptibility. Probiotics act in a strain-specific way to modulate immunity and reduce infection severity; among them, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 has shown immunomodulatory efficacy. Vitamin D strengthens both innate and adaptive immunity, with greater benefits in deficient children and with daily supplementation. A preventive strategy combining diet, probiotics, and vitamin D may reduce recurrent infections and improve pediatric health.*

Key words: microbiome, immunity, probiotics, vitamin D, respiratory infections, pediatrics

Corrispondenza

Diego Peroni
diego.peroni@unipi.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Peroni D. Microbioma e immunità nel bambino: il contributo di probiotici e vitamina D. Il Medico Pediatra 2025;34(3):28-34. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-13>

© 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>

Il ruolo dei batteri (il microbioma) nell'orientare la risposta immunitaria

Il microbioma intestinale, ovvero l'insieme dei microrganismi, e della loro componente genetica, che vivono nell'intestino, svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini ¹. Nei primi 1000 giorni di vita, in particolare, si verifica una sorta di "training" del sistema immunitario grazie all'interazione con il microbioma. Questo processo, che è modulato dall'allattamento materno e dall'alimentazione complementare, è fondamentale non solo per la prevenzione delle malattie cosiddette non comunicabili come allergie, malattie autoimmuni, ma anche delle malattie respiratorie ². Si tratta quindi di un periodo cruciale dove un'interazione appropriata è determinante per la salute generale del bambino. Un microbioma equilibrato e diversificato è correlato a un rischio ridotto di sviluppare allergie, malattie infiammatorie intestinali e autoimmuni ². Il microbioma agisce come istruttore del sistema immunitario: espone le cellule immunitarie a diversi tipi di microrganismi favorevoli, in maggior parte dei generi Bifidobatteri e Lattobacilli, e insegna a distinguere tra elementi innocui e potenziali minacce ³. Tra i fattori che influenzano lo sviluppo del microbioma nel neonato ricordiamo il parto vaginale che permette al neonato di entrare in contatto con il microbioma materno, tappa fondamentale per lo sviluppo immunitario. Anche il travaglio stesso stimola la risposta immunitaria del bambino, stimolazione che invece viene a essere deficitaria nei nati da parto operativo. L'allattamento al seno e il latte materno forniscono anticorpi e sostanze che aiutano a costruire un sistema immunitario forte e resiliente, anche attraverso la selezione del microbioma favorevole ⁴. Se l'allattamento al seno è il modo migliore per fornire al bambino nutrienti, elementi funzionali e anticorpi, è importante durante lo svezzamento introdurre una varietà di alimenti ricchi di nutrienti e fibre che orientano positivamente il microbioma. Il microbioma dopo i primi sei mesi inizia a variare, condizionato in maniera positiva dalla ricchezza di fibre e scarsità di zuccheri semplici presenti nella dieta del

bambino. L'alimentazione rappresenta quindi un punto importante perché una dieta varia ed equilibrata, ricca di fibre e nutrienti, promuove la crescita di batteri benefici, sostenendo le funzioni immunitarie ⁵.

I nemici del microbioma: la disbiosi e le sue conseguenze

Tra i fattori che possono alterare il microbioma e produrre disbiosi diversi possono portare a delle perturbazioni non solo nei primi sei mesi, ma anche nel corso della vita. Alcuni di questi fattori sono presenti nel bambino di età prescolare altri nel bambino più grande e nell'adolescente. Ad esempio, gli antibiotici, che rappresentano un'arma vitale per il trattamento di infezioni batteriche severe, sono spesso troppo utilizzati e possono modificare l'equilibrio del microbioma intestinale. È quindi fondamentale utilizzarli solo quando indicato, perché pur essendo il microbiota sano sia resiliente (in grado di resistere alle variazioni) che adattativo (in grado di rispondere alle variazioni), le perturbazioni, specie se ripetute, possono essere anche gravi e non recuperabili ⁶. Questa situazione si applica sia al bambino piccolo che sta "costruendo", che al bambino che frequenta la scuola e del quale dobbiamo "preservare" il microbioma.

Anche lo stress eccessivo, sia nei primi mesi e anche nelle fasi successive della vita, può influenzare negativamente lo status del microbioma con riflessi sul sistema immunitario. Le variazioni del microbioma intestinale causate anche dall'ambiente e dal cambiamento climatico possono ripercuotersi sul sistema immunitario, aumentando la suscettibilità a determinate malattie come le allergie e le infezioni respiratorie. Il cambiamento climatico può influenzare lo stato di salute generale del soggetto, ma anche portare variazioni al microbioma intestinale attraverso cambiamenti nella dieta dovuti all'alterata disponibilità di cibo e alla modificata qualità nutrizionale. In sostanza, il cambiamento climatico agisce come motore delle variazioni del microbioma; questi cambiamenti microbici possono, a loro volta, influenzare la traiettoria del cambiamento climatico e



l'impatto su ecosistemi e sulla salute umana. Il microbioma intestinale, quindi, rappresenta un alleato prezioso per la salute dei bambini. Prendersene cura attraverso scelte alimentari e comportamentali appropriate, o di supplementazione, può fare la differenza nello sviluppo e mantenimento efficiente del sistema immunitario e nella prevenzione delle malattie.

Il ritorno a scuola del bambino con una risposta antivirale più debole (infezioni ricorrenti, allergie): la tempesta perfetta!

Il microbioma e le malattie respiratorie di origine infettiva

Il microbioma intestinale svolge un ruolo cruciale, può proteggere o se deficitario aumentare, il rischio di infezioni respiratorie. Un microbioma equilibrato protegge l'organismo da agenti patogeni, mentre se alterato o

sbilanciato può favorire l'insorgenza e la progressione di malattie respiratorie. Il microbioma, sia quello intestinale che respiratorio, contribuiscono alla risposta immunitaria e possono inibire la crescita di batteri patogeni, attraverso la produzione di sostanze che combattono i patogeni e rafforzano la barriera intestinale. Esiste una connessione bidirezionale tra il microbioma intestinale e quello respiratorio, mediata da metaboliti microbici e sostanze infiammatorie, che influenzano la risposta immunitaria e la suscettibilità alle infezioni respiratorie. Alterazioni nel microbioma, in caso di disbiosi, possono rendere l'organismo più vulnerabile alle infezioni respiratorie, sia virali che batteriche. Le infezioni virali, ad esempio, possono alterare il microbioma respiratorio, favorendo la crescita di batteri patogeni, aumentando il rischio di infezioni batteriche secondarie⁷.

Il microbioma e le allergie respiratorie

Il microbioma è certamente un attore importante nella gestione delle infezioni respiratorie, sia per la sua capacità di proteggere l'organismo che per il suo ruolo nella modulazione della risposta immunitaria, specialmente di quella innata ⁸. Un microbioma sano e diversificato è protettivo, mentre alterazioni nella sua composizione possono aumentare il rischio di sviluppare infezioni respiratorie. Questo è particolarmente vero nel bambino allergico. Infatti, le allergie possono rendere i bambini più suscettibili alle infezioni respiratorie, in particolare quelle virali, poiché l'infiammazione allergica può compromettere la capacità del sistema immunitario di rispondere efficacemente all'attacco virale. Infiammazione persistente, stress ossidativo a livello delle mucose respiratorie possono favorire la ricorrenza e la persistenza delle infezioni respiratorie. Inoltre, molti studi hanno dimostrato come una ridotta diversità del microbioma intestinale nei bambini sia associata allo sviluppo di più casi di malattie allergiche come asma, rinite allergica e dermatite atopica ⁹. Il microbioma interagisce con il sistema immunitario, influenzando la sua capacità di distinguere tra agenti patogeni e saprofiti, tra sostanze nocive e innocue, modulando il rischio di sviluppare una risposta infiammatoria o allergica. Un microbioma alterato infatti può contribuire a un'infiammazione/irritazione sub-clinica, aumentando a sua volta i processi infiammatori o di stress ossidativo sia a livello locale che sistemico, che aumentano il rischio di sviluppare atopica. Le infezioni respiratorie virali possono alterare a loro volta il microbioma intestinale, aumentando la presenza di batteri patogeni e riducendo i batteri benefici. Insomma, più infezioni ricorrenti maggiore infiammazione e iperreattività.

Quale relazione ci può essere tra probiotici, microbioma e immunità?

I probiotici sono microrganismi vivi che, se assunti in quantità adeguate, forniscono benefici alla salute dell'ospite in maniera ceppo-specifica. Possono modu-

lare il microbioma, rafforzando la risposta immunitaria e contribuendo a prevenire o ridurre la gravità delle infezioni respiratorie. La modulazione del microbioma con probiotici è utile per mantenere un microbioma sano aiutando a proteggere l'organismo dagli agenti patogeni, e risulta efficace sia nella prevenzione che nella riduzione della gravità delle infezioni ¹⁰.

Alcune specie di probiotici dimostrano una particolare efficacia nell'interazione con il sistema immunitario umano. I lattobacilli, ad esempio, che si distinguono per la loro capacità di aderire alle mucose, sono in grado di competere con i microrganismi patogeni e di produrre sostanze bioattive. L'impiego mirato di probiotici selezionati può quindi rappresentare una strategia complementare per rafforzare le difese dell'ospite e modulare l'infiammazione, in particolare nei soggetti a rischio di sviluppare infezioni respiratorie ricorrenti o patologie immuno-mediate. Sono state confermate variazioni rilevanti del microbioma fecale dopo assunzione di probiotici: ne risulta una maggiore diversità batterica, nonostante terapia antibiotica. Proprio la presenza di un microbioma caratterizzato da una ricca diversità costituisce una delle basi di maggior evidenza per la presenza di un microbioma "sano" e proattivo nel modulare la risposta immunitaria, prevenendo non solo l'insorgenza di allergie, ma anche le infezioni ricorrenti.

L'efficacia e l'indicazione all'uso dei probiotici come fattore di prevenzione delle infezioni respiratorie virali è un argomento di grande interesse, ma comunque ancora molto controverso. La letteratura scientifica dimostra una certa efficacia nella prevenzione delle infezioni in età prescolare, con una riduzione delle infezioni respiratorie, dei giorni di febbre e delle visite mediche ¹¹. La somministrazione di probiotici a un gruppo di bambini in età prescolare ha mostrato una diminuzione significativa delle infezioni respiratorie, sia durante il periodo di trattamento che nei tre mesi successivi di follow-up, migliorando anche la gestione familiare e riducendo i costi sociali. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che gli studi sull'effetto dei probiotici sono spesso eterogenei e

condizionati dal ceppo utilizzato, tipologia di pazienti, timing e durata della somministrazione. Per questo dobbiamo concentrare la nostra attenzione sui ceppi di probiotici con dimostrazione di efficacia nei meccanismi d'azione e poi clinica.

Come i probiotici interagiscono con il microbioma e riequilibrano il sistema immunitario?

Non tutti i probiotici sono uguali; mentre per alcuni i meccanismi d'azione sono chiari e dimostrati scientificamente, per altri non è così, essendo sia i meccanismi d'azione che gli effetti, ceppo-specifici. I probiotici sono in grado di entrare in comunicazione con l'enterocita e il sistema immunitario locale (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, GALT). Componenti dei probiotici (come DNA, acido lipoteicoico, lipopolisaccaridi, *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMPS) e metaboliti batterici (acidi grassi a catena corta) regolano sofisticati meccanismi che inducono la tolleranza anche attraverso effetti non immunitari come l'integrità della barriera epiteliale, la produzione di muco, la regolazione della permeabilità intestinale. A livello intestinale, in particolare, promuovono l'espressione delle "tight junctions" sulle pareti laterali delle cellule dell'epitelio, la produzione di molecole dell'immunità innata come l'acido linoleico coniugato (CLA) che aumentano l'espressione di molecole come E-caderina 1 e occludina. I probiotici stabiliscono un dialogo con le cellule intestinali e immunitarie tramite il rilascio di metaboliti, componenti microbici e segnali molecolari che regolano la tolleranza immunitaria e favoriscono l'integrità della barriera intestinale. Questo complesso sistema di interazioni si traduce in un rafforzamento delle difese dell'ospite e in una modulazione dell'infiammazione, risultando particolarmente utile nei soggetti a rischio di infezioni respiratorie ricorrenti o di patologie immuno-mediate ¹⁰.

Il *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (recentemente rinominato *Limosilactobacillus reuteri*, *L. reuteri*) è un ceppo ampiamente studiato, con evidenze documentate an-

che in ambito immunologico. È l'esempio di come un probiotico possa interagire con il sistema immunitario attraverso la produzione di mediatori e altri segnali ¹². Produce, infatti, la reuterina, una molecola nota per attività antibatterica ad ampio spettro. Agisce anche mediante l'induzione dei linfociti di memoria T regolatori (Treg), coinvolti nella regolazione dell'infiammazione e nel mantenimento della tolleranza immunitaria. Inoltre, svolge attività antivirale, antibatterica e antinfiammatoria, sia interagendo con i recettori toll-like (TLR) 2, 4 e 9, sia stimolando le cellule dendritiche ad attivare le cellule NK alla produzione di IFN- γ . Questa citochina, a sua volta, è implicata nell'eliminazione di agenti batterici e virali, sia incrementando i linfociti T regolatori Foxp3 che la diversità batterica ¹³.

Queste sono le caratteristiche che contraddistinguono un probiotico efficace: non presenta tratti di antibiotico-resistenza trasferibili, è in grado di sopravvivere all'ambiente gastrico, colonizza l'intestino, modula la risposta immunitaria, ad esempio inducendo la produzione di IgA e regolando i linfociti Treg, con almeno uno studio di dimostrata efficacia clinica.

La vitamina D come booster di questa attività del sistema immunitario contro le infezioni respiratorie

La vitamina D è riconosciuta principalmente per il suo ruolo nel metabolismo muscolo-scheletrico, ma negli ultimi anni si sono accumulate evidenze sul suo impatto modulatore sul sistema immunitario, soprattutto in età pediatrica ¹⁴. La vitamina D agisce sia sull'immunità innata che adattativa, influenzando cellule come macrofagi, cellule dendritiche e linfociti T, e modulando la produzione di citochine e la tolleranza immunologica. Questa vitamina, attraverso il suo metabolita attivo calcitriolo e il recettore VDR, modula l'immunità innata e adattativa, promuovendo la tolleranza immunologica e regolando l'infiammazione. Il 90-95% della vitamina D è sintetizzato a livello cutaneo tramite esposizione solare, mentre l'apporto alimentare è limitato, con rischi di ipovitaminosi aumentati da fattori come scar-

sa esposizione solare, latitudine, pigmentazione della pelle, abbigliamento e uso di creme solari. Bassi livelli di vitamina D sono stati associati a maggior rischio di dermatite atopica, infezioni respiratorie severe, wheezing, asma e infezioni virali varie nei bambini. Studi clinici mostrano risultati molto contrastanti sull'efficacia della supplementazione di vitamina D nella prevenzione e controllo di malattie immunitarie e infettive, con benefici più evidenti nei soggetti con livelli basali molto bassi di vitamina D e con somministrazioni giornaliere o settimanali piuttosto che con dosi mensili¹⁵. La supplementazione con vitamina D può ridurre gli episodi di otite media acuta in bambini suscettibili e potrebbe proteggere dalle infezioni respiratorie acute, soprattutto in soggetti con carenza iniziale^{16,17}. Per prevenire l'ipovitaminosi D e sfruttare i potenziali effetti immunologici, si raccomanda la supplementazione con dosi adeguate soprattutto nei mesi invernali, includendo latitanti, bambini e adolescenti, preferendo somministrazioni giornaliere per una migliore efficacia.

In conclusione. La gestione delle infezioni respiratorie nei bambini: meno infezioni, bambini più felici, genitori più sereni

Le infezioni respiratorie virali possono alterare temporaneamente il microbioma intestinale, aumentando i batteri patogeni e riducendo la presenza di quelli benefici, con un effetto che è maggiore nei bambini allergici, che presentano una marcata suscettibilità alla ricorrenza dei sintomi. L'uso di probiotici, come strumento di immunomodulazione, si propone quindi sia nella prevenzione che nella terapia delle infezioni respiratorie, in particolare nei soggetti più vulnerabili. Sono più vulnerabili i bambini più piccoli, che frequentano l'ambiente sociale, con patologie di rischio come l'atopia e bambini con episodi infettivi ricorrenti. I probiotici specifici come i lattobacilli sono conosciuti per la loro capacità di aderire alle mucose, competere con i patogeni e produrre sostanze bioattive. Questi microrganismi interagiscono con le cellule intestinali e le componenti del sistema immunitario locale, rafforzando

la barriera epiteliale e regolando la permeabilità intestinale, stimolando la produzione di muco e di molecole dell'immunità innata come i recettori immunologici (es. TLR) e producendo acidi grassi a catena corta con effetti immunomodulatori. Inoltre, alcuni probiotici hanno una dimostrata azione di induzione delle cellule dendritiche tollerogeniche e di regolazione della proliferazione dei linfociti T regolatori, inibendo lo sviluppo di risposte Th2 e aumentando la produzione di IgA secretorie. Anche a livello della mucosa delle vie aeree i probiotici possono svolgere una serie di effetti locali che aumentano la resistenza/resilienza locale e quindi la risposta contro le infezioni virali.

Questa attività si combina, come effetto adiuvante, a quella di specifici fattori come la vitamina D con effetto sull'immunità innata e adattativa del soggetto. Nei periodi più a rischio, più complessi per i nostri bambini, come alla ripresa dell'attività scolastica, una terapia preventiva di questo genere, magari in combinazione e prolungata, può essere davvero utile ed efficace.

Messaggi chiave:

- Una dieta varia ed equilibrata, ricca di fibre e nutrienti, promuove la crescita di batteri benefici che costituiscono il microbioma, sostenendo le funzioni immunitarie a tutte le età della vita pediatrica
- Il microbioma intestinale rappresenta un alleato prezioso per la salute dei bambini. Prendersene cura attraverso scelte alimentari e comportamentali appropriate, o di supplementazione, può fare la differenza nello sviluppo e mantenimento efficiente del sistema immunitario e nella prevenzione delle malattie.
- Un probiotico è efficace quando non presenta tratti di antibiotico-resistenza trasferibili, è in grado di sopravvivere all'ambiente gastrico, colonizza l'intestino, modula la risposta immunitaria e ha dimostrazione di efficacia clinica
- La supplementazione di vitamina D è utile sia in prevenzione che nel controllo di malattie immunitarie e infettive, con benefici più evidenti nei bambini con livelli basali molto bassi e quando la somministrazione è giornaliera
- L'uso di probiotici come strumento di immunomodulazione è utile quindi sia nella prevenzione che nella terapia delle infezioni respiratorie, in particolare nei bambini più vulnerabili

Bibliografia

- ¹ Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:39-51. <https://doi.org/10.1177/1756283X12459294>
- ² Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, et al. Microbiome composition and its impact on the development of allergic diseases. *Front Immunol* 2020;11:700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00700>
- ³ Biagioli V, Volpedo G, Riva A, et al. From birth to weaning: a window of opportunity for microbiota. *Nutrients* 2024;16:272. <https://doi.org/10.3390/nu16020272>
- ⁴ Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, et al. When a neonate is born, so is a microbiota. *Life (Basel)* 2021;11:148. <https://doi.org/10.3390/life11020148>
- ⁵ Peroni DG, Campoy C, Verduci E. Editorial: role of early life nutrition in immunomodulation and microbiota development. *Front Nutr* 2023;10:1266725. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1266725>
- ⁶ Szajewska H, Scott KP, de Meij T, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025;22:155-172. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-01023-x>
- ⁷ Lehtoranta L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1289-302. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2086-y>
- ⁸ Wu X, Huang F, Yao W, et al. The role of innate immune system in respiratory viral infection related asthma. *Front Cell Infect Microbiol* 2025;15:1604831. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1604831>
- ⁹ Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-40, 440.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
- ¹⁰ Guamán LP, Carrera-Pacheco SE, Zúñiga-Miranda J, et al. The Impact of bioactive molecules from probiotics on child health: a comprehensive review. *Nutrients* 2024;16:3706. <https://doi.org/10.3390/nu16213706>
- ¹¹ Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014;133:E904-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0652>
- ¹² Duse M, Santamaria F, Verga MC, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr* 2021;47:97. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01013-8>
- ¹³ Di Rienzi SC, Danhof HA, Forshee MD, et al. *Limosilactobacillus reuteri* promotes the expression and secretion of enteroendocrine- and enterocyte-derived hormones. *FASEB J* 2025;39:E70408. <https://doi.org/10.1096/fj.202401669R>
- ¹⁴ Marinacci B, D'Ambrosio C, Vitale I. Biochemical and functional properties of vesicles from planktonic and biofilm phenotypes of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938. *Sci Rep* 2025;15:18889. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03823-w>
- ¹⁵ 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>
- ¹⁶ 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>
- ¹⁷ Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of stratified aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:307-320. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00348-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00348-6)