

# Apporti consigliati di vitamina D: un "ritorno al passato"

GIAMPIERO IGLI BARONCELLI<sup>1</sup>, FRANCESCO VIERUCCI<sup>1</sup>, SILVANO BERTELLONI<sup>1</sup>, TERESA VANACORE<sup>1</sup>, GRAZIANO VIERUCCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UO Pediatria II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale "S. Chiara", Pisa

<sup>2</sup>Pediatra di famiglia, Capannori (Lucca)

*I consigli dell'Accademia Americana di Pediatria riguardanti il fabbisogno di vitamina D hanno subito una recente importante deriva: oggi si raccomanda un aumento dell'integrazione vitaminica dalle 200 UI/die del passato a 400 UI/die, non limitato ai primi anni di vita, ma da iniziare fin dai primi giorni, e da mantenere, in prospettiva, per tutto il tempo dello sviluppo. Questo contributo ne espone i come e i perché. Non si tratta, in realtà, di un ritorno al passato, ma di qualcosa di più, e di diverso.*

## I NUOVI APPORTI CONSIGLIATI DI VITAMINA D

I precedenti apporti di vitamina D consigliati dall'Accademia Americana di Pediatria<sup>1</sup> (AAP) indicavano che 200 UI al giorno erano sufficienti a prevenire il rachitismo. Questa conclusione derivava dall'assenza di segni clinici della malattia in lattanti che assumevano tale apporto e dall'evidenza di livelli di 25-idrossivitamina D (25-OH-D, il parametro biochimico più adeguato per valutare lo stato vitaminico D di un individuo)  $\geq 11$  ng/ml che erano considerati sufficienti a prevenire il rachitismo.

Tuttavia, evidenze cliniche successive, come la diagnosi di rachitismo in bambini che avevano valori di 25-OH-D  $> 11$  ng/ml<sup>2,3</sup>, e la dimostrazione, nell'adulto, che valori di 25-OH-D  $< 20$  ng/ml possono essere espressione di un deficit di vitamina D<sup>4</sup>, hanno condotto alla recente modifica<sup>5</sup> degli apporti di vitamina D precedentemente consigliati dalla AAP<sup>1</sup>.

Alcuni studi epidemiologici nell'adulto hanno prospettato che livelli ematici di vitamina D  $> 20$  ng/ml possano avere un ruolo importante per la prevenzione di diverse condizioni patologiche, tra le quali alcune forme tumorali (carcinoma del colon-retto, mammella,

## RECOMMENDED VITAMIN D INTAKES: A "RETURN TO THE PAST"

(Medico e Bambino 2010;29:237-245)

### Key words

Prevention, Recommended daily intake, Rickets, Vitamin D supplements

### Summary

The last guidelines of the American Academy of Pediatrics for prevention of vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents recommend a minimum daily intake of 400 IU of vitamin D beginning soon after birth. All breastfed and partially breastfed infants, as well as all nonbreastfed infants ingesting  $< 1$  liter per day of vitamin D fortified formula or milk should receive a vitamin D supplement of 400 IU per day. The intake of 400 IU of vitamin D per day has showed to maintain serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) levels  $\geq 20$  ng/ml in exclusively breastfed infants. It should be the "desiderable" value of 25-OH-D in infants, children, and adolescents. Vitamin D deficiency has been also associated with increased risks of some cancers, some cardiovascular diseases, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, senile osteoporosis, and other pathologies. Thus, vitamin D supplementation should not only be restricted to prevention of rickets. Many preparations for prevention of vitamin D deficiency are available in Italy. The vitamin D-only preparations are particularly appropriate to provide vitamin D supplements. Moreover, the amount of vitamin D supplements (400 IU/day) should be easily computable and restricted in a relatively small volume. Vitamin D metabolites are not indicated for prevention of vitamin D deficiency.

prostata, pancreas, ovaio ecc.), il diabete mellito di tipo 1, alcune malattie cardiovascolari o autoimmuni, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi senile, la sclerosi multipla<sup>2,4</sup>.

L'effetto protettivo della vitamina D nei confronti di tali condizioni sembra essere dovuto a un'azione diretta o indiretta dell'1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], il metabolita renale della vitamina D che svolge le varie azioni

della vitamina D sugli organi bersaglio che controlla l'attività di oltre 200 geni, inclusi quelli che intervengono nella regolazione dei processi di proliferazione, differenziazione e apoptosi cellulare, e angiogenesi. In particolare, l'1,25(OH)<sub>2</sub>D riduce la proliferazione cellulare sia delle cellule sane che delle cellule tumorali inducendone la differenziazione. Un esempio di tale meccanismo di azione sono gli effetti positivi dell'1,25

(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o dei suoi metaboliti attivi nel trattamento della psoriasi (*per maggiori dettagli vedi voci bibliografiche 2 e 4*). Nonostante gli studi epidemiologici abbiano dimostrato una correlazione tra lo stato vitaminico D e il decorso di diverse patologie, non vi è tuttavia alcuna dimostrazione sul reale ruolo del deficit di vitamina D nella patogenesi di tali condizioni. Sempre nel soggetto adulto è stato infine rilevato che livelli di 25-OH-D >32 ng/ml sembrerebbero garantire un ottimale assorbimento intestinale di calcio, valori di paratormone nella norma e una normale forza muscolare e densità minerale ossea<sup>2</sup>.

**QUALI LIVELLI SIERICI DI VITAMINA D SONO CONSIDERATI DESIDERABILI E QUALI INSUFFICIENTI?**

Nel lattante, nel bambino e nell'adolescente non sono attualmente disponibili dati attendibili e condivisi per definire con accuratezza una condizione di deficienza, insufficienza o sufficienza di vitamina D in base ai livelli circolanti di 25-OH-D. L'argomento è ancora oggetto di notevole dibattito tra i maggiori esperti internazionali.

È ovvio che, a seconda della soglia del livello di vitamina D che si indica come limite, la percentuale dei soggetti considerati in carenza varia notevolmente.

Questo emerge chiaramente da alcuni recenti studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti.

Uno studio sulla popolazione adolescenziale (età 12-19 anni) condotto dal 1988 al 1994 ha messo in evidenza che, spostando la soglia del deficit di vitamina D da valori di 25-OH-D <11 ng/ml a valori <20 ng/ml, la percentuale dei soggetti deficitari passava dal 2% al 14%, mentre il 48% dei soggetti mostrava valori di 25-OH-D <30 ng/ml<sup>6</sup>.

Una successiva indagine nel periodo 2001-'06 ha stimato che, in una popolazione di bambini tra 1 e 11 anni, l'1% avrebbe valori di 25-OH-D <10 ng/ml, il 18% valori <20 ng/ml e il 69% valori <30 ng/ml<sup>7</sup>.

Infine, un'ulteriore analisi, effettuata dal 2001 al 2004 in soggetti tra 1 e 21 anni, ha rilevato che il 9% potrebbe ri-

sultare vitamina D-deficiente (valori di 25-OH-D <15 ng/ml) mentre il 61% di bambini e adolescenti avrebbe un insufficiente stato vitaminico D (valori di 25-OH-D <30 ng/ml)<sup>8</sup>. Da questi studi è emerso che i soggetti maggiormente a rischio di deficit di vitamina D sono quelli di origine ispanica o di pelle scura di origine non ispanica.

Le recenti indicazioni dell'AAP<sup>5</sup>, sulla base dei dati derivati dal soggetto adulto, suggeriscono che valori di 25-OH-D ≥20 ng/ml sarebbero "desiderabili" per il lattante, il bambino e l'adolescente, mentre valori inferiori a tale soglia sarebbero da considerarsi insufficienti. Valori di 25-OH-D <15 ng/ml possono invece associarsi a rachitismo<sup>2,3,9</sup>.

In *Figura 1* sono schematizzate le possibili conseguenze cliniche in rapporto ai livelli circolanti di 25-OH-D durante l'età evolutiva.

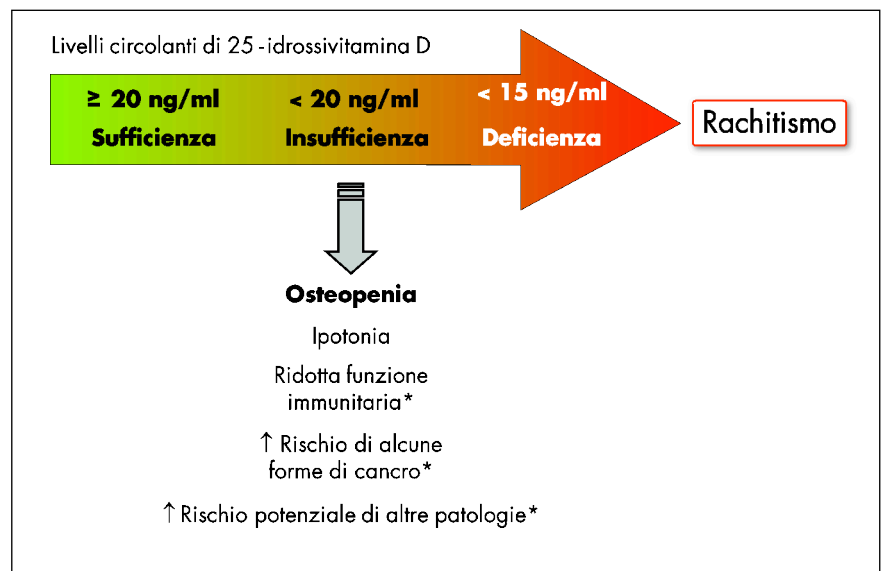
Secondo Greer<sup>10</sup> i valori circolanti "raccomandati" di 25-OH-D potrebbero comunque variare tra le varie popolazioni, essendo il risultato dell'interazione tra fattori ambientali e genetici. Un recente studio su un campione di bambini di origine egiziana o turca affetti da rachitismo ha infatti dimostrato che il recettore della vitamina D (VDR, *Vitamin D Receptor*) svolge un ruolo impor-

tante nella predisposizione e nella gravità della malattia<sup>3</sup>.

**APPORTI CONSIGLIATI E CONTENUTO IN VITAMINA D DEI LATTI FORMULATI**

Per quanto riguarda i lattanti è stato osservato che un apporto di 200 UI/die di vitamina D non assicura livelli di 25-OH-D ≥20 ng/ml negli allattati al seno, mentre è possibile raggiungere tale soglia con la somministrazione di 400 UI/die<sup>11</sup>. Questo risultato ha indotto l'AAP a consigliare nuovamente i vecchi apporti di vitamina D di 400 UI/die (che corrispondono a un cucchiaino di tè, circa 5 ml, di olio di fegato di merluzzo) pubblicati nel 1998<sup>12</sup> in tutti gli allattati al seno e in tutti gli allattati con formula se la quantità di vitamina D assunta con quest'ultima non raggiunge l'apporto consigliato.

Nella *Tabella 1* è riportato il contenuto di vitamina D in alcune formule per l'infanzia e l'apporto di vitamina D in base alla quantità di formula assunta dal lattante. Il contenuto di vitamina D è compreso tra 400 e 560 UI/l nelle formule di partenza, tra 400 e 600 UI/l nelle formule di proseguimento e tra 440 e 840 UI/l nei lattati di crescita.



**Figura 1.** Conseguenze cliniche in rapporto ai livelli circolanti di 25-OH-D nel lattante, nel bambino e nell'adolescente. Valori < 20 ng/ml sarebbero indicativi di una condizione di insufficienza (o ipovitaminosi D). Valori < 15 ng/ml possono associarsi sia a forme lievi che a forme gravi di rachitismo.

\*Per maggiori dettagli vedi voci bibliografiche 2 e 4.

**CONTENUTO E APPORTO DI VITAMINA D IN BASE ALLA QUANTITÀ SOMMINISTRATA DI FORMULA DI PARTENZA E DI PROSEGUIMENTO (PREPARAZIONI IN POLVERE) E DI CRESCITA (PREPARAZIONI LIQUIDE) (IN ORDINE ALFABETICO)**

Nome commerciale (ditta produttrice)	Ricostituzione consigliata (%)	Contenuto di vitamina D (µg/100 ml)	Contenuto di vitamina D (UI/l)	Quantità di formula (ml) che fornisce un apporto di 400 UI di vitamina D	Peso minimo (kg) del lattante per l'assunzione di 400 UI di vitamina D*
<b>Latti di partenza</b>					
Aptamil 1 (Milupa)	13,7	1,2	480	833	5,6
Blemil Plus Forte 1 (Ordesa)	13,5	1,0	400	1000	6,7
Crescendo 1 (COOP)	**	1,33	532	752	5,0
Enfamil Premium 1 (Mead Johnson)	12,8	1,01	404	990	6,6
Formulat 1 (Dicofarm)	13,1	1,4	560	714	4,8
HiPP Bio 1 (HiPP GmbH&Co)	**	1,1	440	909	6,1
Holle Latte per lattanti 1 (Holle Baby Food GmbH)	**	1,1	440	909	6,1
Humana 1 (Humana)	13,5	1,1	440	909	6,1
Humana Plus (Humana)	13,5	1,2	480	833	5,6
Mellin 1 (Mellin)	13,7	1,2	480	833	5,6
Mellin Progress 1 (Mellin)	13,7	1,4	560	715	4,8
Miltina 1 (Milte)	13,0	1,1	440	909	6,1
Nativà 1 (Guigoz)	12,9	1,0	400	1000	6,7
Neolatte 1 (Unifarm)	13,5	1,1	440	909	6,1
Nidina 1 PE (Nestlé)	12,9	1,0	400	1000	6,7
Nidina 1 Active (Nestlé)	12,9	1,4	560	714	4,8
Novalac 1 (Novadynamics Healthcare)	13,0	1,0	400	1000	6,7
Plasmon 1 Primigiorni (Plasmon)	13,5	1,2	480	833	5,6
Premium Complete 1 (Plasmon)	13,5	1,2	480	833	5,6
Unimil (Milte)	13,0	1,1	440	909	6,1
<b>Latti di proseguimento</b>					
Aptamil 2 (Milupa)	14,7	1,4	560	714	4,8
Blemil Plus Forte 2 (Ordesa)	14,0	1,1	440	909	6,1
Crescendo 2 (COOP)	**	1,5	600	667	4,4
Enfamil Premium 2 (Mead Johnson)	14,1	1,04	416	962	6,4
Formulat 2 (Dicofarm)	14,5	1,4	560	714	4,8
HiPP Bio 2 (HiPP GmbH&Co)	**	1,1	440	909	6,1
Holle Latte di proseguimento 2 (Holle Baby Food GmbH)	**	1,1	440	909	6,1
Humana 2 (Humana)	14,0	1,1	440	909	6,1
Humana 3 (Humana)	15,0	1,1	440	909	6,1
Mellin 2 (Mellin)	14,9	1,5	600	667	4,4
Mellin Progress 2 (Mellin)	15,0	1,6	640	625	4,2
Miltina 2 (Milte)	14,0	1,1	440	909	6,1
Neolatte 2 (Unifarm)	14,0	1,1	440	909	6,1
Nidina 2 PE (Nestlé)	14,0	1,5	600	667	4,4
Nidina 2 Active (Nestlé)	13,4	1,5	600	667	4,4
Novalac 2 (Novadynamics Healthcare)	13,0	1,0	400	1000	6,7
Premium Complete 2 (Plasmon)	14,0	1,2	480	833	5,6
Plasmon 2 Transilat (Plasmon)	14,0	1,2	480	833	5,6
<b>Latti di crescita</b>					
Aptamil Latte di Crescita (Milupa)	-	1,7	680	588	-
Crescendo Latte di Crescita (COOP)	-	1,5	600	667	-
HiPP Bio 3 (HiPP GmbH&Co)	-	1,4	560	714	-
Holle Latte di proseguimento 3 (Holle Baby Food GmbH)	**	1,1	440	909	-
Latte Crescita (Mellin)	-	1,7	680	588	-
Latte di Crescita Junior (Humana)	-	1,3	520	769	-
Latte David (Plasmon)	-	1,6	640	625	-
Latte Mio (Nestlé)	-	2,1	840	476	-
Neolatte 3 (Unifarm)	16***	1,7	680	588	-
Scuolabus (Milte)	-	1,1	440	909	-

\*Calcolo eseguito in base al fabbisogno idrico giornaliero; \*\*non espressamente riportata sulla confezione; \*\*\*preparazione in polvere

Tabella 1

### PRINCIPALI DIFFERENZE TRA I RECENTI E I PRECEDENTI APPORTI CONSIGLIATI DI VITAMINA D NEL LATTANTE, NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE, SECONDO L'ACCADEMIA AMERICANA DI PEDIATRIA (AAP)

	AAP 2003 <sup>1</sup>	AAP 2008 <sup>5</sup>
Apporti consigliati nei soggetti sani (UI/die)	200	400*
Apporti consigliati nei soggetti a rischio** di deficit di vitamina D (UI/die)	Nessuna menzione	>400 Follow-up: dopo somministrazione di vitamina D è consigliata la valutazione, ogni 3 mesi, dei valori di 25-OH-D fino alla normalizzazione ( $\geq 20$ ng/ml). È inoltre consigliata la valutazione, ogni 6 mesi, dei valori di paratormone e dello stato minerale osseo fino alla normalizzazione.
Inizio della supplementazione	Entro i primi 2 mesi di vita	Primi giorni di vita
Parametri utilizzati per la diagnosi di deficit di vitamina D	Segni clinici	Valori circolanti di 25-OH-D
Valori "protettivi" di 25-OH-D (ng/ml)	$\geq 11$	$\geq 20$
Obiettivo primario della supplementazione	Prevenzione del rachitismo	Prevenzione dell'ipovitaminosi D
Obiettivi secondari della supplementazione	-	Prevenzione "potenziale" di alcune condizioni patologiche extra-ossee***

\*In tutti gli allattati al seno e negli allattati con formula, totalmente o parzialmente, e nei bambini e adolescenti con un apporto di vitamina D <400 UI/die

\*\*Malassorbimento intestinale cronico, terapia con farmaci anticonvulsivanti (fenobarbital e dintoina, aggiunti dagli Autori del presente articolo)

\*\*\*Diabete mellito di tipo 1, alcune forme di cancro, artrite reumatoide, sclerosi multipla, psoriasi, lupus eritematoso sistemico ecc.<sup>2,4</sup>

Tabella II

L'analisi del contenuto di vitamina D nelle formule di partenza e di proseguimento mette in evidenza che l'apporto di 400 UI/die può essere assicurato solo quando il lattante ha raggiunto un peso intorno ai 5-6 kg.

Allo stesso modo la vitamina D contenuta nei lattati di proseguimento appare sottodosata: per ricevere le 400 UI consigliate, i bambini divezzi dovrebbero assumere quantità troppo alte di lattati di proseguimento.

#### DA QUANDO E PER QUANTO TEMPO FORNIRE UNA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D

Un altro importante aspetto che emerge dalle recenti raccomandazioni dell'AAP<sup>5</sup> è che la supplementazione con vitamina D viene consigliata fin dai primi giorni di vita, e non entro i primi due mesi di vita come precedentemente raccomandato<sup>1</sup>, soprattutto nei nati da madri con scarse riserve di vitamina D, per evitare l'insorgenza di un deficit durante le prime settimane di vita.

Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, l'AAP<sup>5</sup> suggerisce che i soggetti con un apporto giornaliero di vitamina D <400 UI dovrebbero essere regolarmente supplementati. Infatti, le ul-

time raccomandazioni dell'AAP<sup>5</sup> consigliano di assicurare un adeguato apporto di vitamina D durante l'età evolutiva, poiché è importante non solo la prevenzione del rachitismo ma anche la prevenzione dell'ipovitaminosi D (valori circolanti di 25-OH-D <20 ng/ml) che potrebbe favorire l'insorgenza di altre patologie ossee, come l'osteoporosi, ed extraossee<sup>2,4</sup> (Figura 1).

Nella Tabella II sono precisate le principali differenze tra i recenti<sup>5</sup> e i precedenti<sup>1</sup> apporti consigliati di vitamina D dell'AAP; nella Tabella III sono riportate alcune evidenze scientifiche che suggeriscono l'impiego di 400 UI/die rispetto a 200 UI/die di vitamina D durante l'età evolutiva.

#### ESPOSIZIONE SOLARE, STATO VITAMINICO D E PREVENZIONE DEL RACHITISMO

L'esposizione solare rappresenta la sorgente principale di vitamina D per l'uomo attraverso la sintesi cutanea e i successivi processi metabolici che ne determinano la trasformazione nei metaboliti attivi. L'esposizione casuale alla luce solare è considerata in grado di assicurare un adeguato apporto di vitamina D nel lattante, nel bambino e nell'adolescente.

Tuttavia, non è semplice stabilire il rapporto tra esposizione solare e valori di 25-OH-D nel singolo individuo. Infatti, alcuni fattori, tra i quali la latitudine

#### EVIDENZE SCIENTIFICHE CHE CONSIGLIANO L'USO DI 400 UI/DIE ANZICHÉ 200 UI/DIE DI VITAMINA D DURANTE L'ETÀ EVOLUTIVA

Evidenze scientifiche	400 UI/die	200 UI/die
Prevenzione dell'ipovitaminosi D	sì	no
Prevenzione del rachitismo	sì	sì
Stato vitaminico D* $\geq 20$ ng/ml	sì	no
Esperienza clinica di efficacia nella prevenzione e terapia del rachitismo (dati storici)	sì	no
Esperienza clinica di sicurezza (dati storici)	sì	sì

\*Livelli circolanti di 25-OH-D

Tabella III

(minore è la latitudine e maggiore è la sintesi di vitamina D a parità di tempo e di colore della pelle), la stagione dell'anno (massima sintesi di vitamina D nel periodo estivo e minima o nulla nel periodo invernale, in base alla latitudine), l'ora del giorno (massima sintesi di vitamina D intorno alle ore 12), l'altitudine (maggiore è l'altitudine e maggiore è la sintesi cutanea di vitamina D, comunque in relazione alla polluzione atmosferica), la polluzione atmosferica (maggiore è la polluzione atmosferica e minore è la sintesi cutanea di vitamina D), il colore della pelle (gli individui di pelle scura necessitano di un tempo 5-10 volte più lungo di esposizione solare rispetto agli individui di pelle chiara per raggiungere gli stessi valori di vitamina D), la superficie corporea esposta al sole (maggiore è la superficie corporea esposta e maggiore è la produzione cutanea di vitamina D), l'uso di filtri solari (la sintesi cutanea di vitamina D varia in relazione al fattore di protezione) e le caratteristiche individuali (variazioni geneticamente determinate dell'attività del metabolismo della vitamina D) influiscono sensibilmente sulla sintesi cutanea di vitamina D<sup>2,5</sup>. D'altra parte, non è proponibile la misurazione dei livelli di 25-OH-D in ciascun individuo, a eccezione dei soggetti a rischio di deficit di vitamina D per alcune condizioni patologiche che ne riducono l'assorbimento o ne alterano il metabolismo<sup>4,5</sup>.

Nel giovane adulto caucasico è stato calcolato che durante il periodo estivo è sufficiente l'esposizione delle braccia e delle gambe, due volte alla settimana, per 5-30 minuti (in base all'ora del giorno, alla stagione, alla latitudine e alla pigmentazione cutanea), tra le ore 10.00 e le 15.00, per ottenere valori di 25-OH-D in grado di prevenire un deficit di vitamina D<sup>2</sup>.

Nel lattante vi sono scarsissimi dati sui rapporti tra durata dell'esposizione solare, superficie corporea esposta e livelli circolanti di 25-OH-D. Un studio condotto in Cina aveva dimostrato che, in nati a termine allattati esclusivamente al seno e non profilassati con vitamina D, per raggiungere valori di 25-OH-D di almeno 20 ng/ml era necessaria l'esposizione del volto e delle mani per una media di 63 minuti al giorno (circa

440 minuti alla settimana)<sup>13</sup>. Questi tempi di esposizione al sole sono sensibilmente superiori rispetto ai 17 minuti al giorno (circa 120 minuti alla settimana) di esposizione del volto e delle mani che erano considerati sufficienti per mantenere valori di 25-OH-D >11 ng/ml<sup>14</sup>.

#### PRINCIPALI CAUSE DI IPOVITAMINOSI D

Le cause principali di ipovitaminosi D sono riportate nella *Tabella IV*. L'allattamento al seno è particolarmente a rischio di deficit di vitamina D poiché il latte materno ne contiene scarse quan-

tità<sup>15</sup>, così come l'allattato con formula se l'apporto di vitamina D risulta <400 UI/die (*Tabella I*). Una ridotta esposizione solare, derivante da qualsiasi causa, può comportare un deficit di vitamina D per una insufficiente sintesi cutanea di vitamina D<sub>3</sub>.

Molte malattie croniche possono, con vari meccanismi, interferire con il metabolismo della vitamina D, con conseguente ridotto accumulo di massa ossea e osteopenia.

Alcuni farmaci, tra i quali il fenobarbital, la dintoina, la rifampicina, l'isoniazide, i corticosteroidi e la terapia anti-retrovirale per il trattamento dell'AIDS,

#### PRINCIPALI CAUSE DI IPOVITAMINOSI D NEL LATTANTE, NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

Cause	Effetti
Allattamento al seno esclusivo o parziale	Insufficiente apporto di vitamina D per scarso contenuto nel latte materno (<50 UI/l)
Allattamento con formula con apporto di vitamina D <400 UI/die	Insufficiente apporto di vitamina D*
Ridotta esposizione solare (scarsa esposizione al sole, cute eccessivamente coperta con indumenti, uso prolungato di creme solari a elevato fattore di protezione)	Ridotta sintesi cutanea di vitamina D <sub>3</sub>
Elevata pigmentazione melaninica (legata alla razza)	Ridotta sintesi cutanea di vitamina D <sub>3</sub>
Vivere a elevate latitudini**	Ridotta sintesi cutanea di vitamina D <sub>3</sub>
Ipovitaminosi D nella madre durante la gravidanza	Ridotte scorte di vitamina D*** alla nascita e nelle prime settimane di vita
Patologie croniche	Ridotte scorte di vitamina D°
Trattamenti farmacologici <sup>oo</sup>	Ridotte scorte di vitamina D per aumentato catabolismo dei suoi metaboliti 25-OH-D e 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Adozione	Ridotte scorte di vitamina D <sup>ooo</sup>
Immigrazione	Ridotte scorte di vitamina D*
Obesità	Ridotta disponibilità di vitamina D**

\*Vedi Tabella I

\*\*Soprattutto latitudini > 40° nel periodo invernale

\*\*\*L'unico metabolita della vitamina D che attraversa la placenta (dalla madre al feto) e che determina lo stato vitaminico D nel feto e nel neonato è la 25-OH-D

°Patogenesi multifattoriale: danno diretto della malattia sugli organi coinvolti nei processi di attivazione della vitamina D, ridotta esposizione solare, ridotte scorte di vitamina D per diminuzione della quantità di tessuto adiposo, effetto negativo di alcuni farmaci per il trattamento della patologia. All'ipovitaminosi D può associarsi un deficit di apporto di calcio per ridotta assunzione di latte e derivati, ridotta assorbimento intestinale di calcio per effetto di alcuni farmaci (corticosteroidi) o malassorbimento intestinale

<sup>oo</sup>Anticonvulsivanti (fenobarbital, dintoina), St. John's Wart (erba di San Giovanni: utilizzata per il trattamento della depressione), rifampicina, isoniazide, corticosteroidi, HAART (Highly Active AntiRetroviral Treatment), chemioterapici

<sup>ooo</sup>Ridotta sintesi cutanea di vitamina D<sub>3</sub> per scarsa esposizione solare dovuta a prolungata istituzionalizzazione, insufficiente apporto di vitamina D per mancata profilassi, ipo-denutrizione

\*Ridotta sintesi cutanea di vitamina D<sub>3</sub> per scarsa esposizione solare dovuta ad abitudini culturali e motivazioni religiose e/o eccessiva copertura con indumenti, allattamento al seno esclusivo e prolungato senza profilassi con vitamina D, predisposizione genetica al rachitismo in alcune popolazioni (vedi voce bibliografica 3)

\*\*Aumentato deposito di vitamina D nel tessuto adiposo in eccesso

Tabella IV



possono determinare un aumentato catabolismo dei metaboliti della vitamina D con una riduzione progressiva dello stato vitaminico D, al quale può associarsi un ridotto accumulo di massa ossea con osteopenia. Il trattamento prolungato con corticosteroidi, oltre a ridurre il processo di formazione ossea mediante una stimolazione dell'osteoclastogenesi e una inibizione dell'osteoblastogenesi, determina una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e un aumento della calciuria<sup>2,16</sup>.

I bambini adottati, soprattutto quelli che provengono dall'Est europeo, pos-

sono avere scarse scorte di vitamina D dovute alla prolungata istituzionalizzazione e alla mancata supplementazione con vitamina D<sup>17,18</sup>.

I bambini immigrati sono particolarmente esposti al rischio di ipovitaminosi D e rachitismo, in particolare quelli di origine nord-africana, a causa delle peculiari abitudini culturali (allattamento al seno esclusivo e prolungato, scarsa esposizione solare, eccessiva copertura con indumenti) e per motivazioni religiose che limitano l'esposizione solare della madre durante la gravidanza (uso del velo) (Box 1).

L'eccesso di tessuto adiposo, che

rappresenta la sede corporea principale nella quale viene depositata la vitamina D, sembra essere la causa della ridotta disponibilità di vitamina D nei soggetti obesi. Infatti, è stata rilevata una correlazione negativa tra i livelli di 25-OH-D e i valori dell'indice di massa corporea (BMI)<sup>2,19</sup>.

### CONSIGLI PRATICI PER LA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D

Nella *Tabella V* sono riassunte le principali condizioni nelle quali è raccomandata la supplementazione con vi-

#### Box 1 - CASO CLINICO

Bambina di 2,4 anni, di origine marocchina, nata in Italia, ultima di tre fratelli. Viene inviata in clinica dal pediatra curante per l'insorgenza di deformità ossee ingravescenti e difficoltà alla deambulazione. Una precedente visita ortopedica aveva escluso la presenza di patologie ossee.

**Anamnesi:** gravidanza normodecorsa, parto spontaneo, peso e lunghezza alla nascita nella norma. La bambina è stata sottoposta ad allattamento esclusivo al seno fino all'età di 11 mesi senza profilassi con vitamina D. La bambina, essendo nata all'inizio del periodo invernale, non ha ricevuto un'adeguata esposizione solare nei primi mesi di vita.

**Esame obiettivo:** bassa statura (-3,2 DS) e basso peso (-2,5 DS). Presenza di "braccialetti e caviglie rachitiche", "rosario rachitico" e deformazione di entrambe le tibie con curvatura anteriore e valgismo degli arti inferiori (Figura 2).

**Dati biochimici:** calcemia 8,9 mg/dl (vn 8,5-10,5), fosforemia 1,9 mg/dl (vn 4,0-7,0), fosfati alcalina 2347 U/l (vn 80-645), paratormone intatto 424 pg/ml (vn 10-60), 25-idrossivitamina D < 1,5 ng/ml (vn 20-100), 1,25-diidrossivitamina D 10,4 pg/ml (vn 20-80).

**Rx polsi-mani e arti inferiori:** slargamento delle metafasi "a coppa" con irregolarità e sfrangiamento del margine epifisario della metafisi. Aumento dello spazio tra epifisi e diafisi (segno di un aumento del tessuto osteoide non mineralizzato) (Figura 3; lesioni agli arti inferiori).

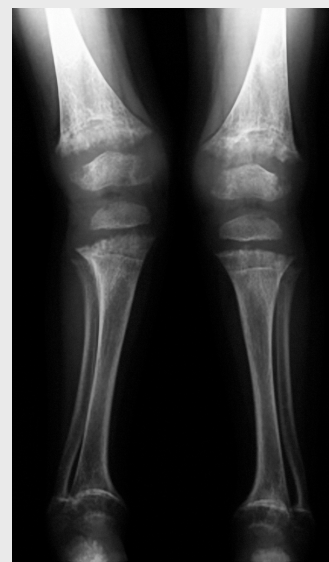
**Diagnosi:** i dati clinici, biochimici e strumentali consentivano di diagnosticare un rachitismo da deficit di vitamina D di grado severo. Gli elevati valori di paratormone in presenza di normocalcemia e di ipofosfemia suggerivano che la bambina era stata osservata in una fase di compenso metabolico determinato dall'iperparatiroidismo secondario. Gli elevati livelli di fosfati alcalina erano espressione di un deficit di mineralizzazione della cartilagine di crescita. I livelli quasi indosabili di 25-idrossivitamina D documentavano un grave deficit di vitamina D e i ridotti livelli di 1,25-diidrossivitamina D una carenza di substrato (25-idrossivitamina D).

**Terapia:** la bambina viene sottoposta a trattamento con 3 dosi da 100.000 UI di vitamina D per os, a distanza di 20 giorni una dall'altra. Alla vitamina D è associata la somministrazione di calcio carbonato (50 mg/kg/die come calcio elemento) per 15 giorni. La terapia determinava la completa risoluzione delle lesioni radiologiche dopo circa 3 mesi.

**Take away:** i bambini di origine nord-africana sono a elevato rischio di rachitismo per scarso apporto di vitamina D durante la gravidanza (spesso anche la madre è carente di vitamina D per scarsa esposizione solare) e nei primi mesi di vita (allattamento al seno esclusivo e prolungato in assenza di supplementazione con vitamina D). Il deficit di vitamina D può essere adeguatamente prevenuto con la somministrazione di vitamina D, fin dalla nascita, alle dosi consigliate (400 UI/die).



**Figura 2.** Quadro clinico della paziente alla diagnosi. Sono ben evidenti le lesioni a carico delle coste (rosario rachitico), del polso (braccialetto rachitico) e delle caviglie (caviglie rachitiche).



**Figura 3.** Tipiche lesioni rachitiche a carico delle metafisi del femore e della tibia con slargamento "a coppa", sfrangiamento e irregolarità del profilo epifisario. Si associa osteopenia diffusa.

tamina D. In termini pratici, tutti gli allattati esclusivamente al seno o con allattamento misto dovrebbero ricevere a scopo profilattico almeno 400 UI/die di vitamina D fin dai primi giorni di vita. Poiché gli allattati esclusivamente con formula difficilmente raggiungono l'apporto consigliato di vitamina D, se non quando raggiungono un peso di circa 5-6 kg (comunque variabile in base al contenuto di vitamina D nella formula somministrata), è consigliabile che anch'essi vengano supplementati con le stesse dosi e modalità suggerite per gli allattati al seno, almeno fino a quando l'apporto di vitamina D con la formula non risulti adeguato (almeno 400 UI/die).

La supplementazione con vitamina D dovrebbe essere effettuata almeno nei primi 18-24 mesi di vita (che rappresentano il periodo in cui l'incidenza del rachitismo da deficit di vitamina D è massima, essendo la velocità di crescita scheletrica più elevata), sospendendo eventualmente la somministrazione durante il periodo estivo se il bambino viene esposto regolarmente al sole<sup>20</sup>.

In tutti i bambini e gli adolescenti nei quali vi sia il sospetto di un ridotto apporto di vitamina D per scarsa esposizione solare, o perché affetti da patologie croniche o da condizioni, inclusi alcuni trattamenti farmacologici (Tabella IV), che possono alterare l'assorbimento o il metabolismo della vitamina D, anche in assenza di segni clinici di rachitismo, è consigliabile una valutazione periodica (almeno all'inizio e alla fine del periodo invernale) dei livelli circolanti di 25-OH-D per escludere una condizione di insufficienza di vitamina D che, qualora presente, dovrebbe essere adeguatamente corretta<sup>5,21</sup>.

Nei nati pretermine l'apporto di vitamina D è influenzato dalle scorte corporee di 25-OH-D alla nascita che, a loro volta, sono correlate a quelle materne durante la gravidanza. I nati pretermine necessitano comunque di apporti più elevati di vitamina D per assicurare un ottimale assorbimento intestinale di calcio e fosforo almeno fino al raggiungimento di una età post-concezionale corrispondente alla nascita a termine<sup>22</sup>. Dopo tale periodo l'apporto consigliato

**PRINCIPALI CONDIZIONI NELLE QUALI È RACCOMANDATA LA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D**

Condizioni	Dosi di vitamina D per la supplementazione (UI/die)
Allattamento al seno (esclusivo o parziale)	400*
Allattamento con formula (se l'apporto di vitamina D <400 UI/die)	400*
Apporto di vitamina D <400 UI/die**	400
Patologie croniche	>400***
Trattamento cronico con corticosteroidi	800-1000
Trattamento cronico con anticonvulsivanti <sup>o</sup>	800-2000 <sup>oo</sup>
Gravidanza	>1000 (1000-2000) <sup>ooo</sup>
Prematurità (soprattutto se di alto grado)*	800-1000**
Bambino adottato	400***
Bambino immigrato	400***
Obesità	? <sup>^</sup>

\*Indipendentemente dal colore della pelle

\*\*Da confermare mediante la misurazione dei livelli di 25-OH-D

\*\*\*L'apporto di vitamina D deve essere ottimizzato in base alla patologia e ai valori di 25-OH-D e di paratormone, e alla valutazione dello stato minerale osseo

<sup>o</sup>Fenobarbital e dintoina

<sup>oo</sup>In alternativa: 10-15 µg/die (2-3 gtt/die) di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Didrogyl), corrispondenti a un'attività antirachitica di 2000-3000 UI

<sup>ooo</sup>Alcuni Autori<sup>23</sup>, nelle gravide con grave deficit di vitamina D, suggeriscono dosi più elevate (2000-10.000 UI/die) fino a valori di 25-OH-D >30 ng/ml

<sup>^</sup>L'idrossilazione epatica e renale della vitamina D raggiungono la completa maturità dopo la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione

<sup>^</sup>Dosi raccomandate per aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e assicurare un normale stato vitaminico D senza rischio di intossicazione

<sup>^</sup>Non vi sono indicazioni che suggeriscano l'impiego di dosi più elevate di vitamina D. È comunque consigliabile la valutazione dei valori di 25-OH-D prima di iniziare la supplementazione con vitamina D

<sup>^</sup>Nel bambino e nell'adolescente non vi sono indicazioni che suggeriscano di eseguire la supplementazione con vitamina D. Nel soggetto obeso adulto sono consigliate 1000-2000 UI/die<sup>2</sup>

Tabella V

di vitamina D è lo stesso dei nati a termine.

Un aspetto molto importante, spesso trascurato, è la supplementazione nella donna in gravidanza per assicurare un adeguato stato vitaminico D nella madre e, conseguentemente, nel feto e nel neonato. Sebbene non vi sia ancora un accordo unanime sulle dosi consigliate, un apporto di 1000-2000 UI/die, soprattutto nel terzo trimestre, sarebbe consigliabile in tutte le gravide e in particolare in quelle che, per motivazioni culturali e religiose, non beneficiano degli effetti della luce solare<sup>23,24</sup>. Un ridotto apporto di vitamina D durante la gravidanza sembra essere associato anche a un aumentato rischio di basso peso alla nascita<sup>25</sup>.

La possibilità di supplementare con vitamina D l'allattato al seno mediante il latte materno è stata oggetto di alcuni studi che hanno dimostrato la ne-

cessità di somministrare alla madre dosi di vitamina D >4000 UI/die (fino a 6400 UI/die) per raggiungere quantità efficaci di vitamina D nel latte. Tali dosaggi non sembrerebbero determinare intossicazione da vitamina D nella madre<sup>5,26</sup>. Tuttavia, i dati sono ancora insufficienti per utilizzare questa modalità di supplementazione nell'allattato al seno.

I bambini adottati o immigrati devono essere accuratamente valutati per il rischio di ipovitaminosi D a cui sono particolarmente esposti. È quindi opportuno che tutti i bambini adottati o immigrati, al momento della prima valutazione da parte del pediatra, siano sottoposti a una valutazione dei livelli di 25-OH-D. La supplementazione con almeno 400 UI/die è efficace per la prevenzione dell'ipovitaminosi D senza dovere ricorrere a dosaggi più elevati.

Non vi sono indicazioni affinché i

## ALCUNI PRODOTTI UTILIZZABILI PER LA PREVENZIONE DEL DEFICIT DI VITAMINA D (IN ORDINE ALFABETICO)

Prodotto	Contenuto di vitamina D (UI/gtt)*	Quantità per la prevenzione (gtt/die)*	Forma di vitamina D	Fascia SSN	Altre vitamine o composti	Confezione	Vitamina D (UI per confezione)
Abidec	54	8	Ergocalciferolo	C	Polivitaminico	10 ml	16.000
Adisterolo	250	2	Colecalciferolo	C	Vitamina A	10 ml	100.000
AD Pabyrn	100	4	Colecalciferolo	C	Vitamina A	30 ml	60.000
Decodi	400 (1 ml)**	28	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina A Vitamina E DHA***	20 ml	8000
Decodi K	400 (1 ml)**	28	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K Vitamina A Vitamina E DHA***	20 ml	8000
DIBASE	250	2	Colecalciferolo	A	-	10 ml	100.000
Dicovit D	400 (1 perla spremibile)	1 perla spremibile	Colecalciferolo	Integratore	-	30 perle	12.000
Dicovit DK	400 (1 perla spremibile)	1 perla spremibile	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K	30 perle	12.000
Ditreol	400 (1 capsula spremibile)	1 capsula spremibile	Colecalciferolo	Integratore	DHA***	30 capsule spremibili	12.000
Ditreol Kappa	400 (1 capsula spremibile)	1 capsula spremibile	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K DHA***	20 capsule spremibili	8000
Ditrevit	400 (1 ml)	1 ml	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina A Vitamina E DHA***	20 ml	8000
Ditrevit K50	400 (1 ml)	1 ml	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K Vitamina A Vitamina E DHA***	20 ml	8000
Enavitamin	14,3	28	Colecalciferolo	Integratore	Polivitaminico DHA***	30 ml	9000
FluorD <sub>3</sub>	80	5	Colecalciferolo	Integratore	Fluoro	7,5 ml	12.000
Haliborange	40	10	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina A Vitamina C	10 ml	6800
Idroplurivit	41,5	10	Colecalciferolo	C	Polivitaminico	10 ml	16.600
Idroplurivit Baby	13,3	30	Colecalciferolo	Integratore	Polivitaminico	10 ml	4000
NeoDi	200 (0,5 ml)	1 ml	Colecalciferolo	Integratore	-	20 ml	8000
NeoKD	200 (0,5 ml)	1 ml	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K	20 ml	8000
PediaCal	300 (1 ml)	1,4	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina A omega 3, omega 6	30 ml	9000
PediaKD	100	4	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K	15 ml	33.336
PediaTre	100	4	Colecalciferolo	Integratore	-	15 ml	37.500
PediaVit	20	20	Colecalciferolo	Integratore	Polivitaminico	30 ml	15.000
Proton	50	8	Colecalciferolo	Integratore	-	15 ml	24.192
Proton Infant DK	67	6	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K	15 ml	24.204
Protovit	42	10	Colecalciferolo	C	Polivitaminico	15 ml	15.000
Sanivit AD	20	20	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina A	15 ml	9384
Sanivit DK	40	10	Colecalciferolo	Integratore	Vitamina K	15 ml	18.120

\*o come altrimenti specificato; \*\*28 gtt; \*\*\*acido docosaesaenoico

Tabella VI

bambini e gli adolescenti obesi debbano essere supplementati con vitamina D. A tale proposito, è stato osservato che la riduzione del peso dopo intervento dietetico si associa a un incremento dei livelli circolanti di 25-OH-D, suggerendo che il ridotto stato vitaminico è, molto probabilmente, solo una conseguenza del sovrappeso<sup>19</sup>.

### PRODOTTI PER LA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D

Il prodotto ideale per la profilassi del deficit di vitamina D dovrebbe contenere preferibilmente solo vitamina D. La dose da somministrare dovrebbe essere facilmente calcolabile e contenuta in una piccola quantità di prodotto. Le for-

mulazioni non dovrebbero contenere quantità elevate di vitamina D per ridurre gli effetti tossici di una eventuale ingestione accidentale del prodotto da parte del bambino.

Per ottimizzare la compliance, la somministrazione quotidiana di vitamina D dovrebbe avvenire nello stesso momento della giornata, con le stesse mo-



### MESSAGGI CHIAVE

□ I livelli sierici considerati desiderabili o, rispettivamente, insufficienti, di vitamina D vengono tendenzialmente innalzati rispetto al passato: sono considerati potenzialmente rachitogeni i valori <15 ng/ml; insufficienti i valori <20 ng/ml; desiderabili i valori >20 ng/ml.

□ Il concetto e il termine di insufficienza per valori non rachitogeni derivano sia dall'idea che livelli più elevati aumentino la massa ossea e possano prevenire l'osteopenia dell'anziano, sia dalle acquisizioni relativamente recenti sugli effetti della vitamina D diversi da quelli sull'osso; e cioè sulla prevenzione di patologie autoimmuni e tumorali.

□ Per questi motivi l'Accademia Americana di Pediatria (AAP) ha ritenuto di suggerire un aumento dell'integrazione vitaminica consigliata, dalle 200 UI alle 400 UI/die.

□ Allo stesso modo, la AAP raccomanda che a tutti i bambini e a tutti gli adolescenti sia garantito un apporto giornaliero non inferiore a 400 UI/die (valutazione peraltro assai difficile, data la difficoltà a valutare, in ogni soggetto, la quantità e l'efficacia della esposizione al sole, oltre che l'esiguo apporto dietetico); inoltre, che si inizi la somministrazione integrativa fin dai primi giorni di vita.

dalità e in un'unica somministrazione.

Nella *Tabella VI* sono riportati alcuni prodotti utilizzabili per la prevenzione del deficit di vitamina D e il numero di gocce o il volume di prodotto necessario per assicurare gli apporti raccomandati.

Per la profilassi, come per la terapia del rachitismo, non è indicato l'uso dei metaboliti attivi della vitamina D, in

quanto possono determinare intossicazione con ipercalcemia (anche sintomatica) oltre a non correggere il ridotto stato vitaminico D.

### Indirizzo per corrispondenza:

Giampiero Igli Baroncelli  
e-mail: [g.baroncelli@med.unipi.it](mailto:g.baroncelli@med.unipi.it)

### Bibliografia

1. Gartner LM, Greer FR; Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111: 908-10.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
3. Baroncelli GI, Bereket A, El Kholy M, et al. Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1743-50.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1080S-6S.
5. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
6. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803.
7. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-10.
8. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:362-70.
9. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
10. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009;124:1471-3.
11. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers

and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59-70.

12. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Kleinman RE (Eds). *Pediatric Nutrition Handbook*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1998.
13. Ho ML, Yen HC, Tsang RC, Specker BL, Chen XC, Nichols BL. Randomized study of sunshine exposure and serum 25-OHD in breast-fed infants in Beijing, China. *J Pediatr* 1985;107:928-31.
14. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985;107:372-6.
15. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr* 1981;111:12408.
16. Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2005;41:553-7.
17. Reeves GD, Bachrach S, Carpenter TO, Mackenzie WG. Vitamin D-deficiency rickets in adopted children from the former Soviet Union: an uncommon problem with unusual clinical and biochemical features. *Pediatrics* 2000;106:1484-8.
18. Miller LC, Chan W, Litvinova A, Rubin A, Tirella L, Cermak S. Medical diagnoses and growth of children residing in Russian orphanages. *Acta Paediatr* 2007;96:1765-9.
19. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 225-32.
20. Baroncelli GI, Bertelloni S, Vierucci F, Galli L, Nicolosi A. La profilassi del rachitismo: chi, come e perché. *Il Pediatra* 2008;4:56-61.
21. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002;58:39-51.
22. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 2007;96:969-74.
23. First Nations, Inuit and Métis Health Committee. Position Statement. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007;12:583-9.
24. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201 (in stampa).
25. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009;85:231-4.
26. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a six-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59-70.