

I passi ragionati del Pediatra

1. Profilassi del 1° anno di vita. In quali bambini è raccomandata: solo negli allattati con latte materno? Anche in quelli allattati con latte formulato, ma con posologia ridotta?
2. Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente. Quando?
3. Quali sono le modalità più adatte per somministrare la profilassi con Vitamina D? Ci sono differenza tra vitamina D2 e D3?
4. Quando effettuare il dosaggio della vitamina D?
Nel soggetto celiaco è necessaria una valutazione dei livelli di 25? Se sì, quando?
5. È utile consigliare alla nutrice la supplementazione di vitamina D?



Consensus

**Vitamina D in età
pediatrica**

I passi ragionati del Pediatra

European Journal of Pediatrics

May 2015, Volume 174, Issue 5, pp 565-576

Date: 02 Apr 2015

Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement

Giuseppe Saggese, Francesco Vierucci, Annemieke M. Boot, Justyna Czech-Kowalska, Giovanna Weber, Carlos A. Camargo Jr, Eric Mallet, Margherita Fanos, Nick J. Shaw, Michael F. Holick

Condizioni pediatriche che possono essere associate a Ipovitaminosi D

- **Infezioni**
(influenza, bronchiolite, polmonite, TBC)
- **Asma**
- **Dermatite atopica**
- **Allergia alimentare**

- **Malattie autoimmuni**
(diabete mellito tipo 1, artrite idiopatica giovanile)
- **Obesità**
- **Sindrome Metabolica, Diabete Mellito Tipo 2**

Vitamin D and child health: extraskeletal aspects

Although there are currently many studies that have demonstrated associations with vitamin D status and potential extraskeletal benefits of vitamin D, there is limited evidence at present of causation when examined in intervention studies (RCTs).

Until there is evidence that vitamin D is beneficial beyond its effects on the skeleton, we do not feel there should be widespread vitamin D supplementation of the population.

(Shaw NJ, Mughal MZ. Arch Dis Child Mar 2013)



Durante la presentazione del Rapporto “L’uso dei Farmaci in Italia (gennaio – settembre 2013)” il Direttore Generale dell’Agenzia Italiana del Farmaco ha definito la Vitamina D un “sorvegliato speciale”, per il trend di crescita costante che le sue vendite stanno facendo registrare in tutto il mondo e per la possibilità di utilizzo inappropriato da parte dei pazienti.

Profilassi durante il 1° anno di vita

Va eseguita in tutti i bambini per le seguenti motivazioni:

- le scorte di vitamina D del neonato sono direttamente proporzionali allo stato vitaminico materno;
- il neonato ed il lattante vengono scarsamente esposti alla luce solare;
- nel 1° anno di vita la velocità di crescita staturale è particolarmente elevata;
- è necessaria per la prevenzione del rachitismo (*Cochrane Database Syst Rev 2007*).

Vitamin D Recommended Dietary Allowance

Subjects at risk for vitamin D deficiency

<i>Age groups</i>		<i>IOM 2011 IU/die</i>	<i>AAP 2012 IU/die</i>	<i>LARN 2012 IU/die</i>	<i>ES 2011 IU/die</i>
<i>Infants (AI)</i>	0 - 6 months	400	400	-	400 – 1.000
	6 - 12 months	400	400	400	400 – 1.000

Adequate Intake (AI): used when an EAR/RDA cannot be developed; average intake level based on observed or experimental intakes.

Recommended Dietary Allowance (RDA): daily dietary intake level of a nutrient considered sufficient by the Food and Nutrition Board to meet the requirements of 97.5% of healthy individuals.

Profilassi durante il 1° anno di vita

1. Indipendente dal tipo di allattamento.
2. Inizio: a partire dai primi giorni di vita.
3. Modalità di somministrazione: in gocce per il più facile calcolo delle dosi ed il volume ridotto.
4. Forme di vitamina D da utilizzare: D2 e D3 ugualmente efficaci.
5. Non devono essere utilizzati i metaboliti della vitamina D. Espongono a rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o ripristinare le scorte di Vitamina D.

Antirachitic activity of breast milk

ng / L

IU / L

Vitamin D

57.0 \pm 12

2.3 \pm 0.5

25-OH-D

239.8 \pm 30.9

47.9 \pm 6.2

**Total antirachitic
activity**

-

50.2 \pm 6.7

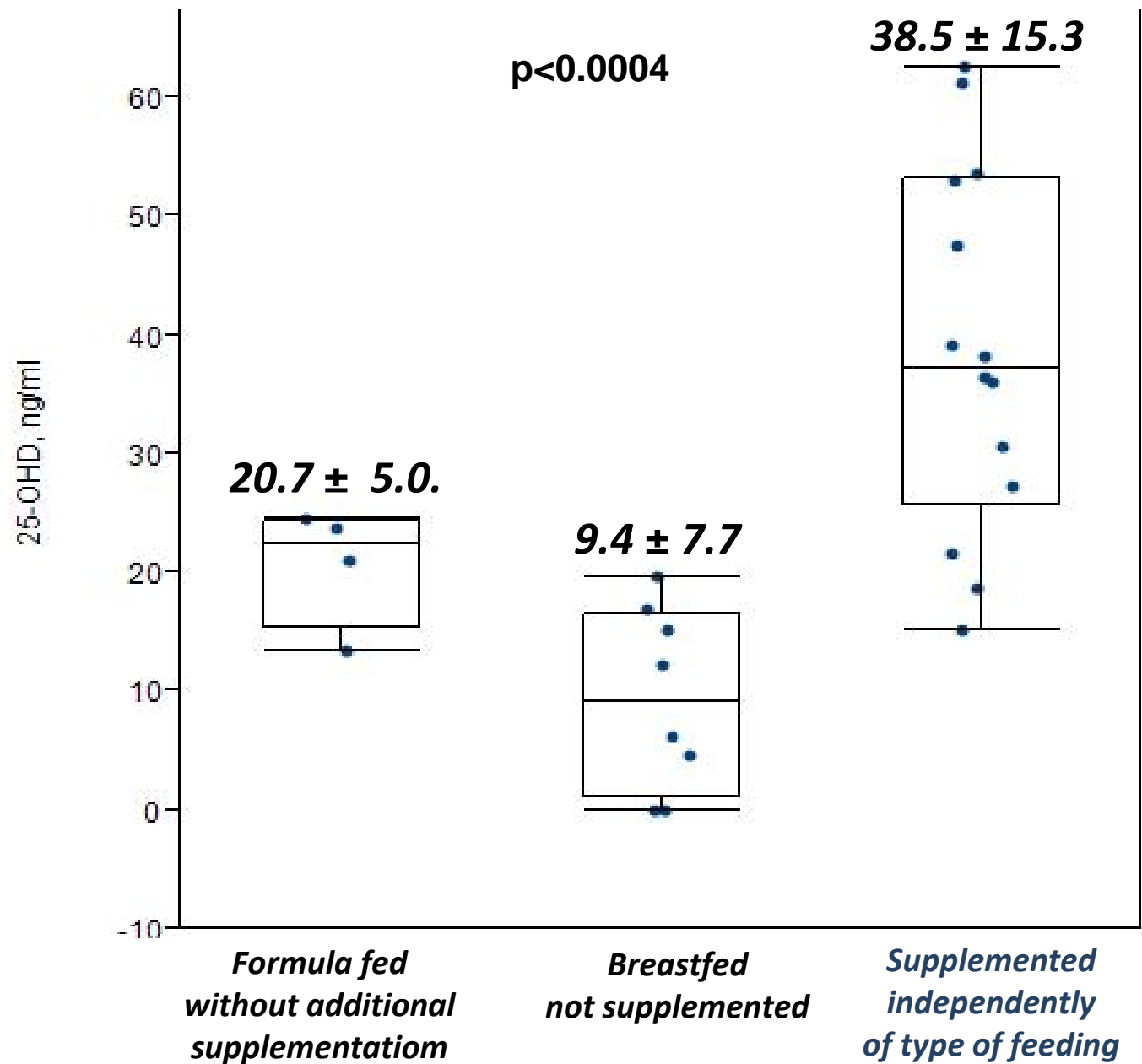
(Saggese G. et al. Riv Ped 39: 81, 1989)

Vitamin D status: breastfeeding vs formula feeding

(Department of Pediatrics, University of Pisa)

**46 unweaned infants
(1 – 7 months)**

- *25-OH-D levels were significantly different according to supplementation and type of feeding.*
- *Exclusively breastfed infants are at higher risk of vitamin D deficiency.*



Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D.

Bagnoli F¹, Casucci M, Toti S, Cecchi S, Iurato C, Coriolani G, Tiezzi M, Vispi L.

METHODS:

Bone mineralization was studied by performing ultrasound scans of 73 healthy full-term subjects at the age of 3 months.

The infants were divided into three group:

group A: breastfed without supplemental vitamin D (BF);

group B: breastfed with supplement of 400 IU/day of vitamin D(BFD);

group C: fed with formula (with and without supplemental vitamin D 400 IU/day) (FF).

RESULTS:

n 75% of subjects of group A mcSOS and mcBTT values were \leq the 10th percentile, while in group B they were between the 10th and 50th percentile. In FF infants given supplemental vitamin D mcSOS and mcBTT values were between the 25th and 75th percentile

Vitamin D Recommended Dietary Allowance

Subjects at risk for vitamin D deficiency

<i>Age groups</i>		<i>IOM 2011 IU/die</i>	<i>AAP 2012 IU/die</i>	<i>LARN 2012 IU/die</i>	<i>ES 2011 IU/die</i>
<i>Infants (AI)</i>	0 - 6 months	400	400 *	-	400 – 1.000
	6 - 12 months	400	400 *	400	400 – 1.000

* Every infant who do not ingest at least 1 L of Vitamin D–fortified milk (containing at least 400 IU/L) daily initiating within days of birth.

Product brand	Vit D IU/L	Amount of formula needed to provide 400 IU/d (ml)	Minimum infant weight (kg) needed to take 400 IU/d°
Aptamil 1 (Milupa)	480	833	5.6
Bebilac 1 (Sicura Dupi Italia)	532	752	4.8
Biobimbo 1 (Germinal)	440	909	6.1
Blemil Plus Forte 1 (Ordesa)	400	1000	6.7
Crescendo 1 (COOP)	532	752	5.0
Enfamil Premium 1 (Mead Johnson)	404	990	6.6
Fomulat 1 (Dicofarm)	560	714	4.8
HiPP Bio 1 (HiPP GmbH&Co)	440	909	6.1
Holle Latte per lattanti 1 (Hole Baby Food GmbH)	440	909	6.1
Humana 1 (Humana)	440	909	6.1
Humana Plus (Humana)	480	833	5.6
Mellin 1 (Mellin)	480	833	5.6
Mellin Progress 1 (Mellin)	560	715	4.8
Miltina 1 (Milte)	440	909	6.1
Nativa 1 (Guigoz)	400	1000	6.7
Neolatte 1 (Unifarm)	440	909	6.1
Nidina 1 PE (Nestlè)	400	1000	6.7
Nidina 1 Active (Nestlè)	560	714	4.8
Novolac 1 (Novadynamics Healthcare)	400	1000	6.7
Nutriben Natal (Alter)	480	833	5.6
Plasmon 1 Primigiorni (Plasmon)	480	833	5.6
Premium Complete 1 (Plasmon)	480	833	5.6
Unimil (Milte)	440	909	6.1

Product brand	Vit D IU/L	Amount of formula needed to provide 400 IU/d (ml)	Minimum infant weight (kg) needed to take 400 IU/d°
Aptamil 2 (Milupa)	560	714	4.8
Bebilac 2 (Sicura Dupi Italia)	600	667	4.4
Biobimbo 2 (Germinal)	440	909	6.1
Blemil Plus Forte 2 (Ordesa)	440	909	6.1
Crescendo 2 (COOP)	600	667	4.4
Enfamil Premium 2 (Mead Johnson)	416	962	6.4
Fomulat 2 (Dicofarm)	560	714	4.8
HiPP Bio 2 (HiPP GmbH&Co)	440	909	6.1
Holle Latte di proseguimento 2 (Hole Baby Food GmbH)	440	909	6.1
Humana 2 (Humana)	440	909	6.1
Humana 3(Humana)	440	909	6.1
Mellin 2 (Mellin)	600	667	4.4
Mellin Progress 2 (Mellin)	640	625	4.2
Miltina 2 (Milte)	440	909	6.1
Neolatte 2 (Unifarm)	440	909	6.1
Nidina 2 PE (Nestlè)	600	667	4.4
Nidina 2 Active (Nestlè)	600	667	4.4
Nipiol (Plada Ind)	480	833	5.6
Novolac 2 (Novadynamics Healthcare)	400	1000	6.7
Nutriben Proseguimento (Alter)	480	833	5.6
Premium Complete 1 (Plasmon)	480	833	5.6
Plasmon 2 Transilat (Plasmon)	480	833	5.6

Profilassi durante il 1° anno di vita

1. Indipendente dal tipo di allattamento.
2. Inizio: a partire dai primi giorni di vita.
3. Modalità di somministrazione: in gocce, per il più facile calcolo delle dosi ed il volume ridotto.
4. Forme di vitamina D da utilizzare: D2 e D3 ugualmente efficaci.
5. Non devono essere utilizzati i metaboliti della vitamina D. Espongono a rischio di ipercalcemia e non sono in grado di mantenere e/o ripristinare le scorte di Vitamina D.

I passi ragionati del Pediatra

1. Profilassi del 1° anno di vita. In quali bambini è raccomandata: solo negli allattati con latte materno? Anche in quelli allattati con latte formulato, ma con posologia ridotta?
- 2. Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente. Quando?**
3. Quali sono le modalità più adatte per somministrare la profilassi con Vitamina D? Ci sono differenza tra vitamina D2 e D3?
4. Quando effettuare il dosaggio della vitamina D?
Nel soggetto celiaco è necessaria una valutazione dei livelli di 25? Se sì, quando?
5. È utile consigliare alla nutrice la supplementazione di vitamina D?

Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente

Il mantenimento di un adeguato stato vitaminico è importante durante tutta l'età pediatrica, fino all'adolescenza per l'effetto della vitamina D sui processi di acquisizione della massa ossea

Dopo il 1° anno di vita, lo stato vitaminico è influenzato da:

- esposizione alla luce solare
- presenza di condizioni di rischio

Sun exposure and vitamin D status

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

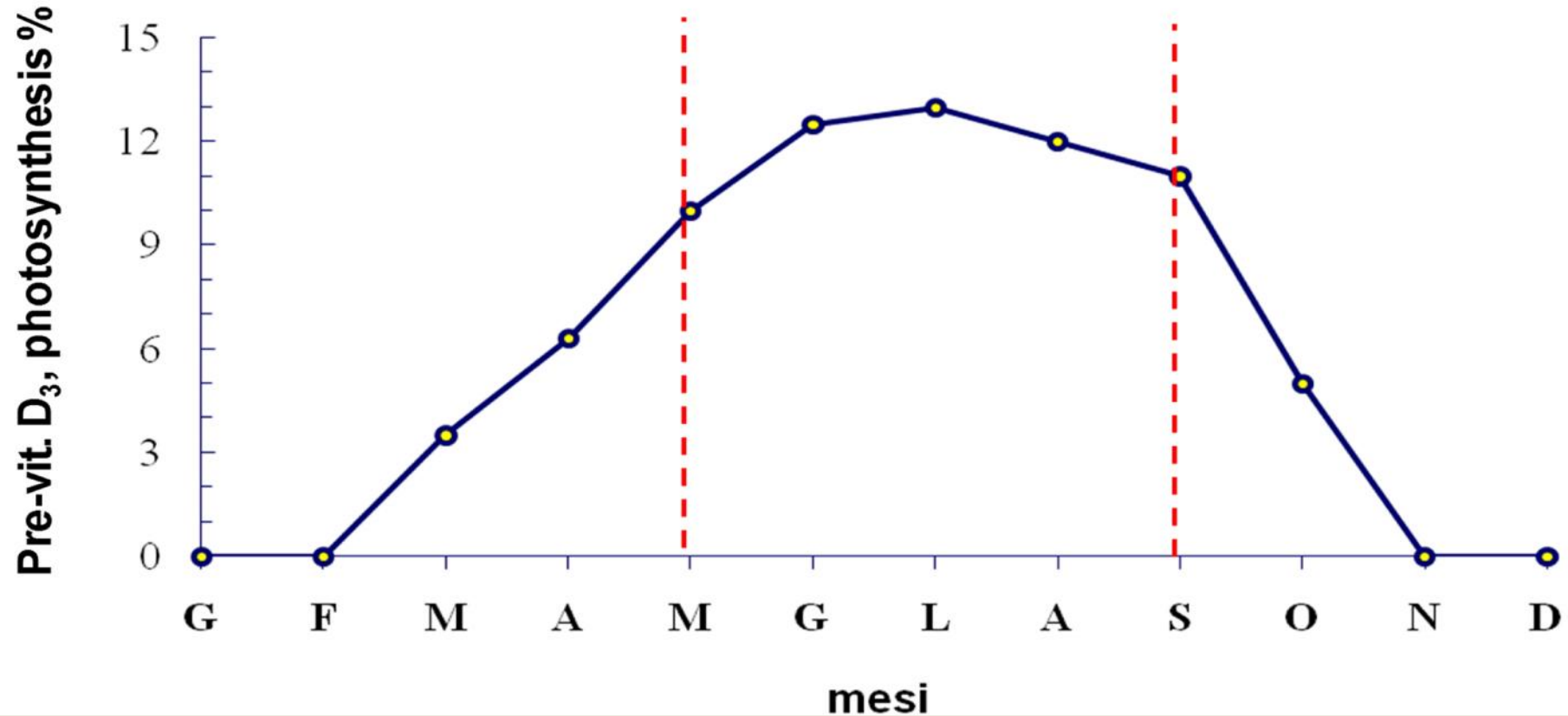
... Exposure of arms and legs for 5 to 30 minutes (depending on time of day, season, latitude, and skin pigmentation) twice a week is often adequate.

(Holick MF. 2007)

***Esposizione solare
ridotta o inefficiente***

- **latitudine**
- **stagione**
- **stile di vita**
- **creme solari**
- **abbigliamento**
(abitudini culturali)
- **etnia**

Photosynthesis of pre-vitamin D3 from 7-dehydrocholesterol during the year, *in vitro*, in Pisa (latitude 43°N)



During winter and early spring adequate vitamin D status can be assured by body vitamin D stores or supplementation

(Saggese G et al. It J Ped 1992)

Tabella 5. Condizioni a rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro tra 1 e 18 anni di vita.

Soggetti di etnia non caucasica con elevata pigmentazione cutanea
Ridotta esposizione solare o uso costante di filtri solari
Regimi dietetici inadeguati (ad esempio dieta vegana)
Insufficienza epatica cronica
Insufficienza renale cronica
Obesità
Malassorbimenti (ad esempio fibrosi cistica, MICI, celiachia alla diagnosi, etc.)
Malattie granulomatose (ad esempio tubercolosi)
Terapie croniche: antiepilettici (fenobarbital, fenitoina), corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, antimicotici per via sistemica (ketoconazolo)
Fratture ricorrenti o condizioni associate a ridotta densità minerale ossea
Immobilizzazione (paralisi cerebrale, malattie neuromuscolari)

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

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 Allowance* (Assunzione Raccomandata per la Popolazione: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni di oltre il 97,5 % della popolazione)

UL: *Tolerable Upper Intake Level* (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.

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

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 Allowance* (Assunzione Raccomandata per la Popolazione: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni di oltre il 97,5 % della popolazione)

UL: *Tolerable Upper Intake Level* (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.

Tutti i bambini e adolescenti devono essere sottoposti a profilassi?

Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente

- Alcune società scientifiche consigliano la profilassi solo nei soggetti con fattori di rischio:
 - ridotta esposizione solare: profilassi da novembre ad aprile
 - condizioni patologiche permanenti: profilassi per tutto l'anno
- Altre società raccomandano una profilassi continuativa anche nei soggetti sani, in particolare nel periodo adolescenziale (Society for Adolescent Health and Medicine).

Vitamin D status during adolescence

Deficiency : 25-OH-D < 20 ng/ml

Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort

(Hill TR et al, Br J Nutr 2008)

36%
(N = 1,015)

Implications of a New Definition of Vitamin D Deficiency in a Multiracial US Adolescent Population: The National Health and Nutrition Examination Survey III

(Saintonge S et al, Pediatrics 2009)

14%
(N = 2,955)

Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status

(Kim SH et al, Publ Health Nutr 2012)

54.7%
(N = 2,062)

Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants

(Santos BR et al, BMC Pediatrics 2012)

36.3%
(N = 234)

Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents

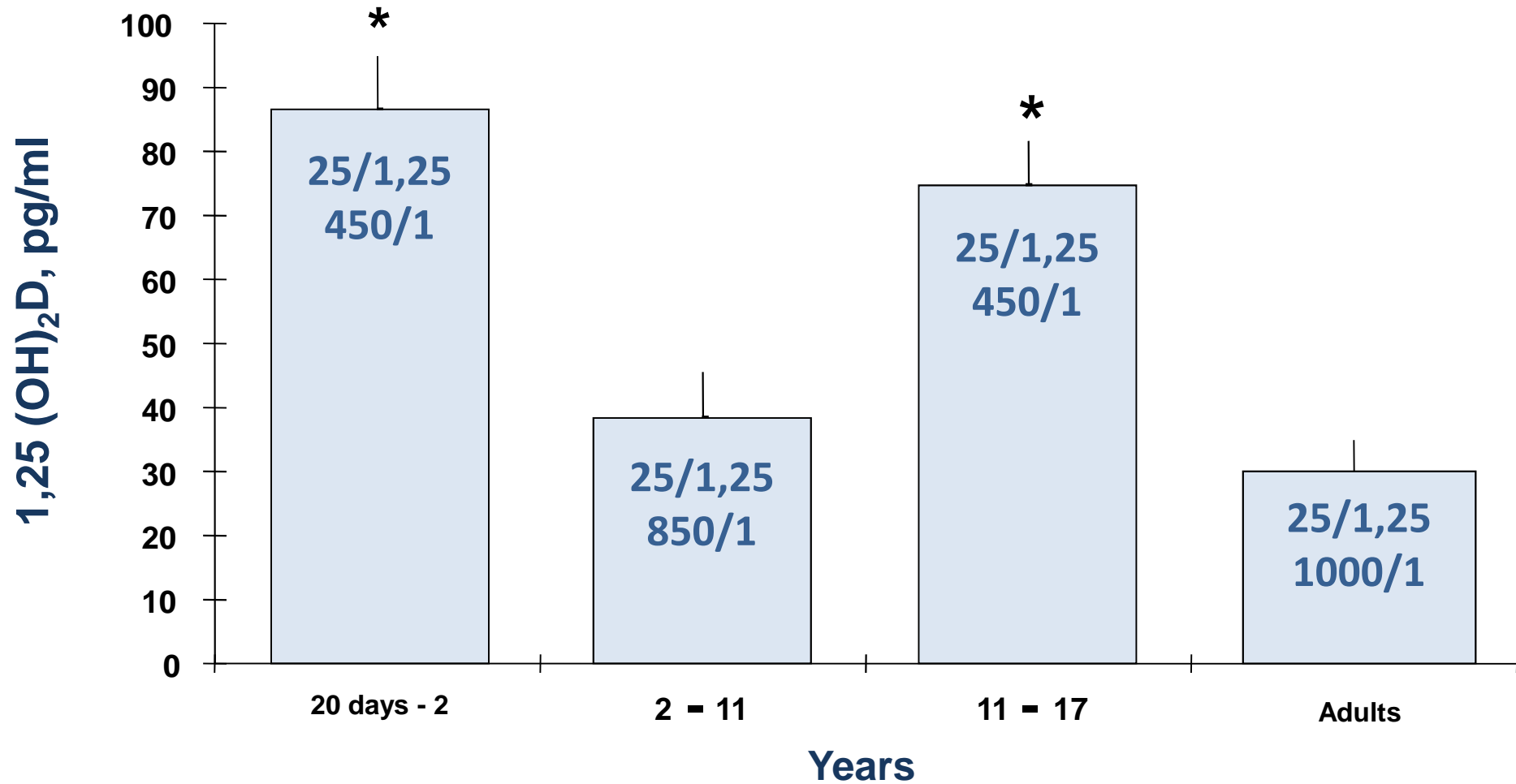
(Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Ital J Pediatr Jun 2014)

49.9%
(N = 427)

Risk factors for hypovitaminosis D during adolescence

- **Lifestyle:** reduced sun exposure due to sedentary lifestyle (excessive computer use, TV), reduced time spent outdoor
- **Obesity**
- **Chronic diseases**
- **Increased demand for calcium and phosphorus for growth**

1,25-dihydroxy Vitamin D levels in children and adolescents



* $p < 0.001$ vs 2-11 years and adults

(Saggese G et al. Riv Ital Ped, 1986)

I passi ragionati del Pediatra

1. Profilassi del 1° anno di vita. In quali bambini è raccomandata: solo negli allattati con latte materno? Anche in quelli allattati con latte formulato, ma con posologia ridotta?
2. Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente. Quando?
- 3. Quali sono le modalità più adatte per somministrare la profilassi con Vitamina D? Ci sono differenza tra vitamina D2 e D3?**
4. Quando effettuare il dosaggio della vitamina D?
Nel soggetto celiaco è necessaria una valutazione dei livelli di 25? Se sì, quando?
5. È utile consigliare alla nutrice la supplementazione di vitamina D?

Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente

➤ *Modalità di somministrazione*

- *giornaliera (600 UI/mese)*

- *dosi intermittenti: 18.000-30.000 UI/mese*

10.000-15.000 UI/15 giorni

➤ *Non devono essere somministrati i metaboliti della vitamina D*

I passi ragionati del Pediatra

1. Profilassi del 1° anno di vita. In quali bambini è raccomandata: solo negli allattati con latte materno? Anche in quelli allattati con latte formulato, ma con posologia ridotta?
2. Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente. Quali modalità?
3. Quali sono le modalità più adatte per somministrare la profilassi con Vitamina D? Ci sono differenza tra vitamina D2 3 D3?
- 4. Quando effettuare il dosaggio della vitamina D?**
Nel soggetto celiaco è necessaria una valutazione dei livelli di 25? Se sì, quando?
5. È utile consigliare alla nutrice la supplementazione di vitamina D?

Quando effettuare il dosaggio della vitamina D

- ✓ Il dosaggio routinario dei livelli di 25(OH)D non è consigliato prima di iniziare o durante la profilassi con vitamina D.
- ✓ Si consiglia la valutazione dei livelli di 25(OH)D (basale ed annualmente) solo nei soggetti affetti da specifiche condizioni patologiche o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D che richiedono profilassi continuativa.

Vitamina D e celiachia

- Il deficit di vitamina D (<20 ng/ml) è presente nel 30-50% dei bambini affetti da celiachia.
- Il trattamento del deficit si basa sulla somministrazione di 4.000-6.000 UI/die di vitamina D per almeno 6-8 settimane. Poiché la dieta priva di glutine ripristina il normale assorbimento intestinale, dopo il trattamento si consiglia una profilassi di mantenimento secondo le modalità ed i fabbisogni raccomandati per età.
- **Nei soggetti affetti da celiachia si consiglia una valutazione dei livelli di 25(OH)D alla diagnosi e dopo 6-12 mesi dall'inizio della dieta priva di glutine.**

Come comportarsi nei casi in cui si trovino valori di 25OHD nel range dell'insufficienza (20-30 ng/ml)?

Ipovitaminosi D e conseguenze cliniche

livelli di 25-OH-D

< 20 ng/ml
deficienza

20-30 ng/ml
insufficienza

≥ 30 ng/ml
sufficienza

Azioni scheletriche

Azioni extra-scheletriche

(ipovitaminosi D: fattore modificabile di rischio)

I passi ragionati del Pediatra

1. Profilassi del 1° anno di vita. In quali bambini è raccomandata: solo negli allattati con latte materno? Anche in quelli allattati con latte formulato, ma con posologia ridotta?
2. Profilassi dopo il 1° anno di vita, nel bambino e nell'adolescente.
3. Quali sono le modalità più adatte per somministrare la profilassi con Vitamina D? Ci sono differenza tra vitamina D2 e D3?
4. Quando effettuare il dosaggio della vitamina D? Nel soggetto celiaco è necessaria una valutazione dei livelli di 25? Se sì, quando?
5. **È utile consigliare alla nutrice la supplementazione con vitamina D?**

Vitamin D & lactation

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
Lactation ^a						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

AI, Adequate intake; EAR, estimated average requirement; UL, tolerable upper intake level.

^a Mother's requirement, 4,000–6,000 IU/d (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/d).

(Holick MF, J Clin Endocrinol Metab, 2011)

Vitamina D nella nutrice

- La profilassi nella nutrice deve essere effettuata con 600 UI di vitamina D, anche se con tale dosaggio il latte materno contiene scarse quantità di vitamina D (25-78 UI/l).
- Non è consigliabile utilizzare dosi più elevate per la profilassi nella nutrice (es. 4.000 UI/die) per ottenere livelli più elevati di vitamina D nel latte.
- La profilassi del lattante deve essere attuata con la somministrazione diretta di 400 UI/die di vitamina D al lattante stesso.