

## ANDID – 2007

### Prevenzione del Rachitismo da Deficit di Vitamina D nel bambino

Carla Guidi, Erica Clara Grassino, Giorgia Negri\*, Andrea Guala\*\*, Marisa Pacchin\*\*\*, Mauro Zaffaroni, Gianni Bona.

Università del Piemonte Orientale - Clinica Pediatrica di Novara

\* Università del Piemonte Orientale - Facoltà di Farmacia

\*\* UO Pediatria - Ospedale di Borgosesia (VC)

\*\*\* Ufficio Valutazione Epidemiologica Az. USL 6 di Vicenza.

La vitamina D, vitamina liposolubile prodotta dall'organismo o introdotta con gli alimenti, esercita un ruolo chiave nel mantenimento dei livelli sierici di calcio.

La fonte principale di vitamina D deriva dalla sintesi cutanea mediante la fotoconversione, ad opera dei raggi UVB, del 7-deidrocolesterolo presente nell'epidermide in *colecalfiferolo* o vitamina D<sub>3</sub>. L'assunzione dietetica copre solo il 10% del fabbisogno giornaliero di vitamina D<sub>3</sub> con alimenti di origine animale quali rosso d'uovo, latte e olio di fegato di merluzzo, o di vitamina D<sub>2</sub> o *ergocalciferolo* con alimenti di origine vegetale quali mais e cereali (tabella 1). (1)

La biosintesi e la degradazione della vitamina D sono garantite da enzimi del tipo citocromo P450. A livello epatico le vitamine D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, forme inattive, vengono idrossilate in posizione 25 trasformandosi in *calcifediolo* o 25-(OH)-D<sub>3</sub>, forma ancora inattiva dell'ormone, che costituisce la riserva di vitamina D. Legato ad una proteina ematica, la vitamina D binding protein (DBP), tale prodotto viene idrossilato in posizione 1 ad opera della *1-alfa-idrossilasi* renale, trasformandosi nella forma attiva dell'ormone, il *calcitriolo* o 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (figura 1). L'attività della 1-alfa idrossilasi aumenta in caso di ipocalcemia ed è regolata anche dal livello di paratormone (PTH), estrogeni, prolattina e ormone della crescita (GH). (2)

Siti minori di produzione del calcitriolo sono la placenta, il cervello, la prostata, i cheratinociti, gli osteoblastie i macrofagi. (3) La vitamina D attivata contribuisce ad elevare la calcemia agendo su differenti organi bersaglio: favorisce l'assorbimento intestinale di calcio, aumenta il riassorbimento di calcio e fosforo dall'osso e il riassorbimento di calcio a livello del tubulo renale.

Si calcola che la sintesi cutanea di vitamina D produca 200-400 UI al giorno, quantità superiore al fabbisogno minimo dell'adulto (100 UI/die); tale quantità è influenzata da diversi fattori quali clima, stagioni e abitudini di vita. L'esposizione solare per 10-15 minuti due o tre volte alla settimana è sufficiente a garantire la quantità di vitamina D necessaria all'organismo adulto che mediamente ha una superficie corporea di 1,9 m<sup>2</sup>. Il tempo di esposizione tuttavia deve essere adattato alla pigmentazione della pelle poiché la melanina compete per i fotoni UV: le persone con pelle scura richiederanno un'esposizione di 3 ore 2-3 volte alla settimana per raggiungere livelli di vitamina D analoghi ai soggetti con pelle chiara. L'uso di creme solari protettive comporta inoltre una riduzione dell'assorbimento dei raggi UV (del 95% in caso di creme con fattore protettivo 8, del 99% con fattore protettivo 15). Nella prima infanzia l'esposizione al sole richiesta per raggiungere livelli adeguati di vitamina D è di 30 minuti alla settimana se il bambino è nudo con il solo pannolino e di 2 ore alla settimana se il bambino è completamente vestito senza cappello. I bambini di pelle scura devono essere esposti ai raggi ultravioletti per tempi 6 volte superiori.

Esistono delle fasi della vita (periodo fetale, primi anni di vita e adolescenza), caratterizzate da un rapido accrescimento osseo e in cui si verifica un maggiore fabbisogno di vitamina D. (4)

Nel lattante, ed ancora di più nel neonato pretermine, il fabbisogno giornaliero di vitamina D (200-400 UI nel nato a termine, 1000-2000 UI nel prematuro) (5,6,7) non è garantito per il basso contenuto in vitamina D del latte materno (20-100 UI/l). (8,9) I lattanti alimentati al seno che non ricevono un supplemento di vitamina D o un'adeguata esposizione al sole, sono esposti al rischio di presentare una deficienza di vitamina D.

Anche le donne durante la gravidanza e l'allattamento necessitano di apporti superiori di vitamina D (400 UI/die) poiché in questo periodo il loro organismo deve sopperire anche alle necessità del feto e del neonato.

I lattici artificiali contengono concentrazioni di vitamina D di almeno 400 U.I./L (9) pertanto l'assunzione di almeno 500 ml di latte al giorno permette di soddisfare il fabbisogno. (10,11,12,13)

Nell'ultimo decennio si è osservato un aumento dei casi di rachitismo segnalati in letteratura: studi condotti in USA (14), Danimarca (15,16), Australia (17) e Gran Bretagna (18,19) hanno riportato la presenza di rachitismo florido in particolare nei figli di immigrati o nei bambini di pelle scura. Recentemente anche in Paesi soleggiati come la Grecia (20,21), nella regione della baia di San Francisco (22) e nel Nevada (23) sono stati

descritti casi di deficit di vitamina D in bambini di pelle scura ed è stata suggerita la supplementazione con vitamina D sia nelle madri durante la gravidanza e l'allattamento, sia nei bambini se esclusivamente allattati al seno.

Nei Paesi in via di sviluppo la malnutrizione gioca un ruolo importante nel determinare il rachitismo carenziale; si stima che più di 800 milioni di individui siano malnutriti e di questi, 150 milioni siano bambini di età inferiore a 5 anni. Recentemente è stata stimata la distribuzione dei casi di rachitismo nei bambini di età inferiore a 5 anni nelle varie Regioni del Mondo (Figura 2).

Nei Paesi a più alto tasso di povertà si osserva un elevato numero di casi di rachitismo carenziale.

Anche in Italia, parallelamente all'incremento del fenomeno migratorio, è stato riportato un aumento dei casi di rachitismo; in particolare in Piemonte nel periodo compreso tra il 2000 e il 2002 sono stati osservati 99 casi (12 casi nel 2000, 34 nel 2001 e 53 nel 2002). (24) Il 95% risultava figlio di immigrati (soprattutto di origine marocchina), l'87% era stato allattato al seno e nessuno aveva effettuato la profilassi antirachitica, pur essendo stata consigliata alla dimissione dal nido nel 45% dei casi.

Da questi dati emerge l'importanza della somministrazione di vitamina D a tutti i lattanti sani ed in particolar modo a quelli di pelle scura ed allattati al seno (soprattutto perché non è ben quantificabile l'esposizione alla luce solare e per il sempre maggior uso di creme solari).

Analizzando le abitudini alimentari dei bambini immigrati in Italia, un recente studio multicentrico ha sottolineato che la durata e la frequenza dell'allattamento esclusivo al seno nei bambini immigrati sono maggiori rispetto a quelle dei bambini italiani e che in Italia i bambini immigrati consumano meno frequentemente rispetto al Paese di origine alimenti quali, uova, pesce, verdure, legumi e frutta secca. E' dunque da tenere in considerazione che l'acquisizione di abitudini alimentari diverse dal Paese di origine possono concorrere allo sviluppo di stati carenziali. (25) Nonostante la somministrazione di vitamina D sia raccomandata a livello internazionale, la dose e la durata invece differiscono da nazione a nazione, a seconda del rischio esistente per quella popolazione localmente.

Nel 2003 l'American Academy of Pediatrics ha modificato le precedenti raccomandazioni a proposito della prevenzione del rachitismo, consigliando l'assunzione di 200 UI di vitamina D al giorno a partire dai primi mesi di vita fino all'adolescenza. (10)

La Società Svizzera di Pediatria raccomanda l'assunzione giornaliera di 400 UI dalla seconda settimana di vita fino all'anno di età. (26)

Le linee guida del Sistema Sanitario inglese raccomandano la profilassi con 280 UI/die nei bambini di età inferiore a 5 anni. (27, 28)

La Società Italiana di Neonatologia non raccomanda l'assunzione routinaria di vitamina D ai bambini allattati al seno nei primi 6 mesi di vita. La somministrazione di vitamina D andrà riservata ai bambini di pelle scura quando poco esposti alla luce del sole o se allattati da donne carenti di vitamina D. (29)

Le "Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli integratori alimentari" presenti sul sito del Ministero della Salute indicano invece la necessità di somministrare a tutti i bambini, sia alimentati con latte materno sia con latte artificiale, 800-1200 UI/die di vitamina D per almeno 18-24 mesi. (30)

Oltre ad una discrepanza tra le diverse raccomandazioni esistenti in letteratura, esiste anche un'ampia variabilità nella loro applicazione nella pratica clinica. Recenti dati raccolti nel nord-ovest dell'Italia confermano un'ampia eterogeneità prescrittiva. Da uno studio multicentrico volto a comparare le procedure applicate nel 2000 e nel 2003 nelle neonatologie di Piemonte e Valle d'Aosta è infatti emerso che nel 2000, 15 centri hanno raccomandato vitamina D a tutti i neonati per una durata variabile da 3 mesi a 1 anno. (31) Dei 16 centri che non raccomandavano diffusamente l'uso di vitamina D, 10 hanno suggerito vitamina D ai pretermine e agli SGA, 2 l'hanno prescritta solo ai bambini nati in inverno, 1 solo ai bambini di pelle scura, 3 non l'hanno mai consigliata. Nel 2003, su un totale di 34 punti nascita (37.414 nati), 14 (11.051 nati, 30%) prescrivevano sistematicamente la vitamina D e 20 (26.363 nati, 70%) la suggerivano solo in situazioni particolari come la nascita pretermine, la gemellarità o la pelle scura. Dei centri che nel 2003 non raccomandavano routinariamente l'uso di vitamina D, 11 hanno prescritto vitamina D solo ai pretermine, 4 solo ai bambini di pelle scura, 5 non l'hanno mai suggerita. In ciascuna neonatologia gli interventi di profilassi sono maggiormente correlati alle abitudini di vecchia data e alle esperienze personali. I Direttori dei Reparti di Pediatria e Neonatologia del Piemonte e della Valle d'Aosta si sono quindi incontrati per discutere le strategie preventive riguardanti la carenza di vitamina D ed il rachitismo (Gattinara 27 settembre 2006); durante questo incontro sono state elaborate le seguenti raccomandazioni rivolte ai neonati sani:

- La supplementazione di vitamina D va consigliata indipendentemente dal tipo di allattamento, dalla pigmentazione cutanea e dalla stagione di nascita

- La dose consigliata è di 200-400 UI/die, per almeno tutto il 1° anno di vita (ma personalizzando la dose e la durata di somministrazione per i fattori di rischio presenti)
- Al fine di raggiungere una compliance il più alta possibile, il farmaco consigliato dovrebbe essere facile da somministrare (per os), di buona palatabilità, a dosi giornaliere, a basso costo ed erogato dal Servizio Sanitario Nazionale

Nel 2006 l'Unione Europea ha inoltre raccomandato la supplementazione con vitamina D a tutte le donne gravide immigrate (400-1000 UI/die) in quanto un deficitario apporto di vitamina D in gravidanza rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di rachitismo carenziale del neonato. (32) Da uno studio longitudinale condotto su coorti di 12 soggetti per valutare i livelli di vitamina D in madri e bambini è emerso che le madri con cute pigmentata mostravano concentrazioni inferiori rispetto alle madri bianche; parallelamente i bambini di pelle scura presentavano, ad un anno di età, concentrazioni di vitamina D minori rispetto ai bambini di pelle chiara. I bambini di pelle scura che avevano ricevuto la supplementazione con 400 UI/die di vitamina D mostravano concentrazioni analoghe ai bambini di pelle chiara (tabella 2).

Al fine di assicurare una maggior compliance nella prescrizione e nell'assunzione della vitamina D, nella Consensus Conference di Gattinara si è sottolineata l'importanza del coinvolgimento dei pediatri di base, delle ostetriche e dei ginecologi. Nei prossimi anni sarà effettuata una sorveglianza sulle abitudini prescrittive delle Neonatologie del Piemonte e della Valle d'Aosta e sull'effettiva assunzione di vitamina D nei lattanti oltre a una valutazione dell'incidenza dei casi di rachitismo segnalati dagli ospedali.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Glorieux F, Feldman D. "Vitamin D". San Diego Academic Press; 1997.
2. Tissandié E, Gueguén Y, Labaccaro JMA, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Medecine Sciences* 2006; 22: 1095-1100.
3. Garabédian M. La 1,25 dihydroxyvitamine D et son récepteur. *Rev Rhum* 2000; 67 (suppl. 2): 39-41.
4. Orbak Z., Hakan D, Doneray H. "Vitamin D deficiency in early life" *The American Society for Nutritional Sciences* 2005; 135: 279-282.
5. Nelson. Rachitismo da deficit di vitamina D. *Textbook of Pediatrics*. 14th Edition: page 149-154. Edizioni Minerva Medica.
6. Careddu P, Castello MA, Giuffrè L, Principi N, Rubino A, Vierucci A. Rachitismo. *Pediatria Generale e specialistica*. 1 Edizione: pag 483-487. Casa Editrice Ambrosiana.

7. Schwarz T. Rachitismi. Manuale di Pediatria. 10 Edizione: pag. 209-211. Casa Editrice Ambrosiana.
8. Nelson. Confronto fra latte materno e latte vaccino. Textbook of Pediatrics. 14<sup>th</sup> Edition: page 128-129. Edizioni Minerva Medica.
9. Maglietta V. Alimentazione del lattante, Allattamento al seno. Puericoltura prenatale, neonatale, auxologia, alimentazione, immunoprofilassi. 1 Edizione: pag: 317-330. Casa Editrice Ambrosiana.
10. American Academy of Pediatrics. Gartner LM, Greer FR. Section on breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 2003; 111: 908-910.
11. Bartolozzi G. La somministrazione di vitamina D nel lattante per la prevenzione del rachitismo. Medico e Bambino. Numero 10. Novembre 2004: Appunti di pediatria. Pagine elettroniche-[www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com).
12. Bassanese S, Norbedo S. Quando dare la vitamina D. Medico e Bambino. Numero 8. Settembre 2004: Il seminario degli specializzandi. Pagine elettroniche-[www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com).
13. Locatelli C. Profilassi del rachitismo e prospettive di ulteriore impiego. Medico e Bambino. Numero 8. Settembre 2004: Il seminario degli specializzandi. Pagine elettroniche-[www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com).
14. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. Am J Clin Nutr 2004; s1697-1705.
15. Pedersen P, Michaelsen KF, Molgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospital in Copenhagen during a 10-year period. Acta Paediatr 2003; 92: 87-90.
16. Glerup H, Rytter L, Mortensen L, Nathan E. Vitamin D deficiency among immigrant children in Denmark. Eur J Pediatr 2004; 163: 272-273.
17. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, Verge CF, Walker JL, Piper AC, Woodhead HJ, Cowell CT, Ambler GR. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. Arch Dis Child 2006; 91: 564-568.
18. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency Arch. Dis. Child., Aug 2004; 89: 781-784.
19. Callaghan AL, Moy RJD, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. Arch Dis Child 2006; 91: 606-607.
20. Challa A, Ntourntoufi A, Cholevas V, Bitsori M, Galanakis E, Andronikou S. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. Eur J Pediatr 2005; 164: 724-729.
21. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, Tsagris V, Costalos C, Antsaklis A. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. Calcif Tissue Int 2006; 78: 337-342.
22. McAllister JC, Lane AT, Buckingham BA. Vitamin D deficiency in the San Francisco bay Area. J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19: 205-208.
23. Shaikh U, Alpert PT. Nutritional rickets in Las Vegas, Nevada. J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19: 209-212.
24. Guala A, Guarino R, Ghiotti P, Patrucco G, Pastore G. Il rachitismo in Piemonte. Una sorveglianza negli ospedali. Medico e Bambino 2006; 11: 119.
25. Cataldo F, Pacchin M, Accomando S, Pitarresi N, Salvioli GP & the Italian Society of Pediatrics National Working Group on Immigrant Children (GLNBI). Dietary habits in children of immigrant families from developing countries: an Italian multicentre study. Ital J Pediatr 2006; 32: 288-295.

26. Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie E. Empfehlungen für die Säuglingsernährung 1998. Schweizerische Ärztezeitung 1998; 79: Sonderdruck1-11. [www.swiss-pediatrics.org](http://www.swiss-pediatrics.org).
27. Department of Health. Nutrition and bone health: with particular reference to calcium and vitamina D, Report on Health and Social Subjects. No 49, London: HMSO, 1998.
28. Ipovitaminosi D e rachitismo. Medico e bambino 2007; 26 (1): 43-44.
29. Medico e bambino 2002; 21: 91-98 [www.acp/allattamento/raccomandazioni](http://www.acp/allattamento/raccomandazioni).
30. [www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/linee](http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/linee).
31. Guala A, Guarino R, Zaffaroni M, Martano C, Fabris C, Pastore G, Bona G. The impact of national and international guidelines on newborn care in the nurseries of Piedmont and Aosta Valley, Italy. BMC Pediatrics 2005; 5: 45.
32. Alimentazione dei lattanti e dei bambini fino a tre anni: raccomandazioni standard per l'Unione Europea pag 9-17; [www.acp.it/allattamento/raccomandazioni.htm](http://www.acp.it/allattamento/raccomandazioni.htm).