

ilmedicopediatra 2023;32(4):1-7

Sistema immunitario e infezioni dell'età evolutiva: il ruolo della vitamina D

Gabriele Renzetti¹, Angelo Pietrobelli^{2,3}

¹ ULSS 9 Scaligera, Verona; ² Clinica Pediatrica, UOS I Primi 1000 Giorni di Vita, Ospedale della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Verona;

³ Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA, USA

Introduzione

Malgrado i progressi tecnologici e scientifici in campo medico, anche nell'epoca attuale le infezioni del tratto respiratorio continuano a interessare comunemente i bambini e rimangono una delle principali cause di morbilità e mortalità del periodo infantile in tutto il mondo ^{1,2}.

Di fatto, i bambini, in particolare durante i primi 6 anni di vita, vanno incontro a ripetuti episodi di infezione respiratoria che hanno un considerevole impatto sulla stessa qualità di vita, causando importanti problemi alla famiglia, alla società e al sistema sanitario ³.

Agenti eziologici delle infezioni respiratorie infantili

I principali agenti patogeni che determinano le infezioni respiratorie sono virus (come il virus respiratorio sinciziale, il rinovirus e il virus dell'influenza) ⁴. Sebbene i virus siano spesso gli unici agenti causali di infezioni del tratto respiratorio, le sovra-infezioni batteriche si verificano con una discreta frequenza. In effetti, le infezioni batteriche si osservano fino al 60% dei pazienti quando i sintomi di infezione del tratto respiratorio durano per 10 giorni o più ⁵.

I patogeni respiratori batterici più diffusi sono: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes* ⁶.

Vi è inoltre evidenza di un effetto sinergico, quasi di collaborazione, tra virus e batteri nella patogenesi delle infezioni respiratorie ⁷, esempio è il sinergismo tra virus influenzali e *S. pneumoniae* ⁶.

Sebbene l'infezione da virus influenzale possa essere di per sé fatale, la mortalità aumenta drasticamente con una sovra-infezione batterica ⁶.

Corrispondenza:

Gabriele Renzetti
gabriele.renzetti@yahoo.it

Conflitto di interessi:

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

© 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>

Fattori di rischio immunologico infantile per infezioni respiratorie

La predisposizione dell'età evolutiva alle infezioni del tratto respiratorio è legata da un lato all'imaturità della branca immunitaria innata, e dall'altro alla verginità del sistema immunitario che non si è ancora confrontato con agenti patogeni⁸.

Inoltre, la recidiva degli episodi infettivi risulta causata dall'assenza di un pool di cellule di memoria.

Infatti, solo dopo la scomparsa iniziale degli anticorpi materni trasferiti attraverso il tessuto placentare e col latte materno, le infezioni dei primi anni di vita permettono al sistema immunitario di formare un pool di cellule di memoria (linfociti T e B) che impedirà la reinfezione con i comuni patogeni batterici e virali⁹.

Ruolo della vitamina D nelle infezioni respiratorie

Tra i fattori responsabili dell'aumentata incidenza di infezioni respiratorie nel periodo infantile, negli ultimi anni ha acquisito notevole rilevanza il ruolo svolto dalla carenza di vitamina D¹.

In generale, la vitamina D esiste come vitamina D₂ (ergocalciferolo) e sotto forma di vitamina D₃ (colecalciferolo) e può essere assunta con il consumo di tonno, salmone o pesce azzurro, o attraverso l'assunzione di alimenti come fegato, uovo o cereali e lattici fortificati, o sintetizzata mediante l'azione cutanea della radiazione ultravioletta B, cioè con l'esposizione della cute al sole¹.

La sintesi cutanea della vitamina D che è la responsabile principale dello stato vitaminico D, contribuendo per l'80-90% al livello individuale, dipende tuttavia da diversi fattori. Per esempio, individui con carnagione scura hanno livelli più elevati del pigmento melanina e mostrano una ridotta capacità di sintesi cutanea della vitamina D dopo esposizione solare.

La popolazione a rischio di livelli carenziali di vitamina D include soggetti con bassi livelli di esposizione al sole e coloro che presentano una condizione di malassorbimento lipidico. Anche coloro che risiedono nelle latitudini più settentrionali, così come i pazienti costretti

a casa, e le donne che indossano lunghe vesti o copricapo per motivazioni religiose manifestano un rischio maggiore di carenza¹.

Sia la vitamina D ingerita che quella sintetizzata nella cute sono metabolicamente inattive e necessitano di processi di attivazione enzimatica. Nel fegato il colecalciferolo è convertito a 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D], anche noto come calcidiolo, mentre l'ergocalciferolo è convertito in 25-idrossiergocalciferolo.

Infine, nel rene una parte del calcidiolo è trasformato in calcitriolo anche noto come 1,25-diidrossivitamin D₃, 1,25(OH)₂D.

Il calcitriolo circola nel torrente ematico come ormone e regola numerosi meccanismi mediante l'interazione con il recettore della vitamina D.

Oltre che nel rene il calcitriolo è anche prodotto in tessuti come il muscolo liscio dei vasi, le cellule intestinali, i monociti, le cellule dendritiche e i linfociti B¹.

Negli ultimi anni, numerosi studi indicano un'associazione statisticamente significativa tra deficit vitaminico e infezioni del tratto respiratorio¹⁰.

A tale riguardo non bisogna trascurare che si stima che a livello globale la carenza di vitamina D affligga il 30% della popolazione pediatrica e il 60% della popolazione adulta¹¹.

Concordanza tra ipovitaminosi D e picco delle infezioni respiratorie

Occorre sottolineare che la concordanza temporale tra il picco invernale delle infezioni respiratorie e il picco di ipovitaminosi D sembra riportare l'importanza di mantenere livelli adeguati di vitamina D nella riduzione del rischio di episodi infettivi¹².

Livelli di riferimento ematici della vitamina D

Relativamente ai valori di riferimento ematici della vitamina D deve essere puntualizzato che in generale viene definita deficienza di vitamina D una condizione con livello ematico inferiore a 20 ng/ml, insufficienza una concentrazione tra i 20 e i 30 ng/ml e ottimale

una concentrazione di almeno 30 ng/ml, necessaria per ottenere tutti i benefici per la salute ¹.

Interazione della vitamina D con il suo recettore citosolico

Gli effetti generati dalla vitamina D sono il risultato della sua interazione con un recettore citosolico, denominato recettore della vitamina D (VDR). Il VDR ha distribuzione ubiquitaria e questo spiega il considerevole pleiotropismo della vitamina D. Una volta sintetizzata, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ lega il VDR e successivamente penetra nel nucleo della cellula, dove agisce come un fattore di trascrizione attivato dal suo ligando e facilita l'espressione genica. Il gene del VDR, localizzato sul cromosoma 12, specificatamente nella regione 12q13.1, presenta numerosi polimorfismi.

Il polimorfismo del recettore della vitamina D condiziona una differente responsività nei confronti della supplementazione con vitamina D. Sono pertanto auspicabili studi che spieghino e approfondiscano i meccanismi con i quali delle modificazioni genetiche a livello del VDR possano determinare un aumentato rischio di sviluppare malattie del tratto respiratorio durante l'età infantile, nella prospettiva di interventi clinici e terapeutici sempre più mirati e personalizzati ¹.

Azioni generali della vitamina D sul sistema immunitario

La vitamina D ha delle importanti influenze sia sul sistema immunitario innato che su quello adattivo e regola i processi infiammatori ¹.

La maggioranza delle cellule del sistema immunitario esprime il recettore per la vitamina D, in particolare dopo la loro attivazione ¹.

Dal punto di vista fisiopatologico, la protezione dalle infezioni esercitata dalla vitamina D può contare non solo sull'espressione del recettore della vitamina D (VDR) in molte delle cellule del sistema immunitario sia innato sia adattivo, ma anche sul fatto che alcune cellule, in particolare i macrofagi e le cellule dendritiche, dispongono degli enzimi che consentono di tra-

sformare i precursori in vitamina D attiva, capace di agire in modalità autocrina e paracrina.

Ad oggi, le evidenze scientifiche mostrano che la vitamina D promuove l'attivazione del sistema immunitario innato, stabilizza il sistema immunitario adattivo, e svolge una funzione protettiva, omeostatica e antiinfiammatoria ¹³⁻¹⁵.

Azioni della vitamina D sul sistema immunitario innato

La vitamina D ha la capacità di aumentare la produzione di β -defensina in numerosi tipi cellulari (comprese le cellule del sistema immunitario e i cheratinociti) e di incrementare significativamente la produzione di catelicidina: in entrambi i casi si tratta di peptidi antimicrobici dotati di una naturale attività antivirale, che possiedono anche una funzione immunomodulatoria. In particolare, in merito all'immunità innata – che funge da prima barriera di difesa nei confronti di patogeni – in caso di infezione i monociti e i macrofagi, stimolati dai segnali indotti dai recettori *toll-like* e dall'esposizione a citochine infiammatorie come l'interferone gamma (IFN- γ), esprimono alti livelli dell'enzima CYP27B1 che converte la 25-idrossivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$] in $1,25$ -diidrossivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$].

Quest'ultima aumenta l'attività antimicrobica dei macrofagi e dei monociti in modo autocrino mediante il segnale indotto dall'eterodimero VDR-RXR, che a sua volta stimola la produzione di catelicidina antimicrobica LL-37.

La catelicidina agisce anche contro i batteri e i funghi alterando le membrane microbiche ed è dotata anche di proprietà antivirali.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, inoltre, controlla la differenziazione e le funzioni delle cellule che presentano l'antigene rendendole più immature e più tollerogeniche. Questo riduce la presentazione dell'antigene e la produzione di interleuchina-12, aumentando la produzione di interleuchina-10, una citochina tollerogenica. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sopprime anche l'espressione di recettori *toll-like* sui monociti e inibisce la produzione di citochine infiammatorie come IL-2, IL-6 e IL-17 ²⁰.

Azioni della vitamina D sul sistema immunitario adattivo

A livello dell'immunità adattiva, la vitamina D stimola la produzione di citochine antinfiammatorie e inibisce la produzione di citochine infiammatorie, modulando la risposta immunitaria da uno stato pro-infiammatorio a uno stato tollerogenico, inducendo una maggiore tolleranza delle cellule dendritiche, sopprimendo i linfociti Th17 e incrementando i linfociti T regolatori per determinare uno spiccato effetto antinfiammatorio. Nel dettaglio, la $1,25(OH)_2D$ sopprime la proliferazione dei linfociti T, controlla la produzione di citochine e regola la differenziazione con diversi effetti sui sottogruppi delle cellule T. Promuove quindi il viraggio dal profilo cellulare Th1 e Th17 al profilo Th2 sopprimendo l'espressione di citochine Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) e Th17 (IL-17, IL-21) e inducendo

l'espressione di citochine Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). La $1,25(OH)_2D$ può anche promuovere la differenziazione delle cellule regolatorie T (Treg) sia direttamente sia indirettamente, tramite l'interazione con le cellule che presentano l'antigene, con soppressione dello stato pro-infiammatorio (questo effetto antinfiammatorio viene ritenuto importante nella protezione contro le malattie autoimmuni).

La $1,25(OH)_2D$, inoltre, inibisce l'attivazione delle cellule B indotta da citochine agendo sulle cellule Thelper, promuovendo la produzione di citochine antinfiammatorie IL-10 e CCR10 direttamente dalle cellule B e sopprimendo la differenziazione da cellule B mature a plasmacelle e lo switch di classe delle cellule B della memoria ²⁰.

Nelle Figure 1 e 2 vengono schematizzati rispettivamente i meccanismi antibatterici della vitamina D e gli effetti sul sistema immunitario adattivo.

FIGURA 1.

Meccanismi dell'attività antibatterica della vitamina D. Concessione di Mondo Pediatrico. Figura tratta da FAD ECM 2022. La vitamina D che non ti aspetti: passato, presente e futuro della vitamina del sole.

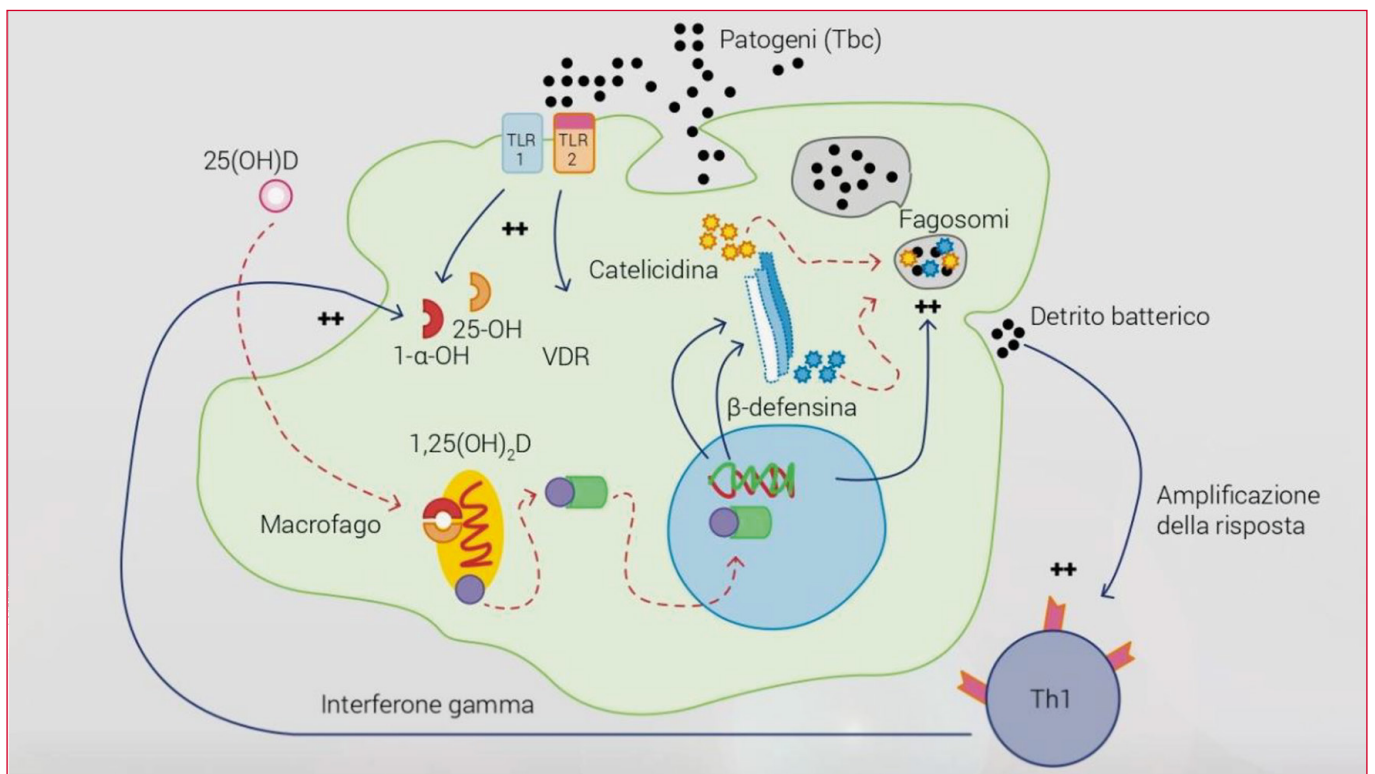
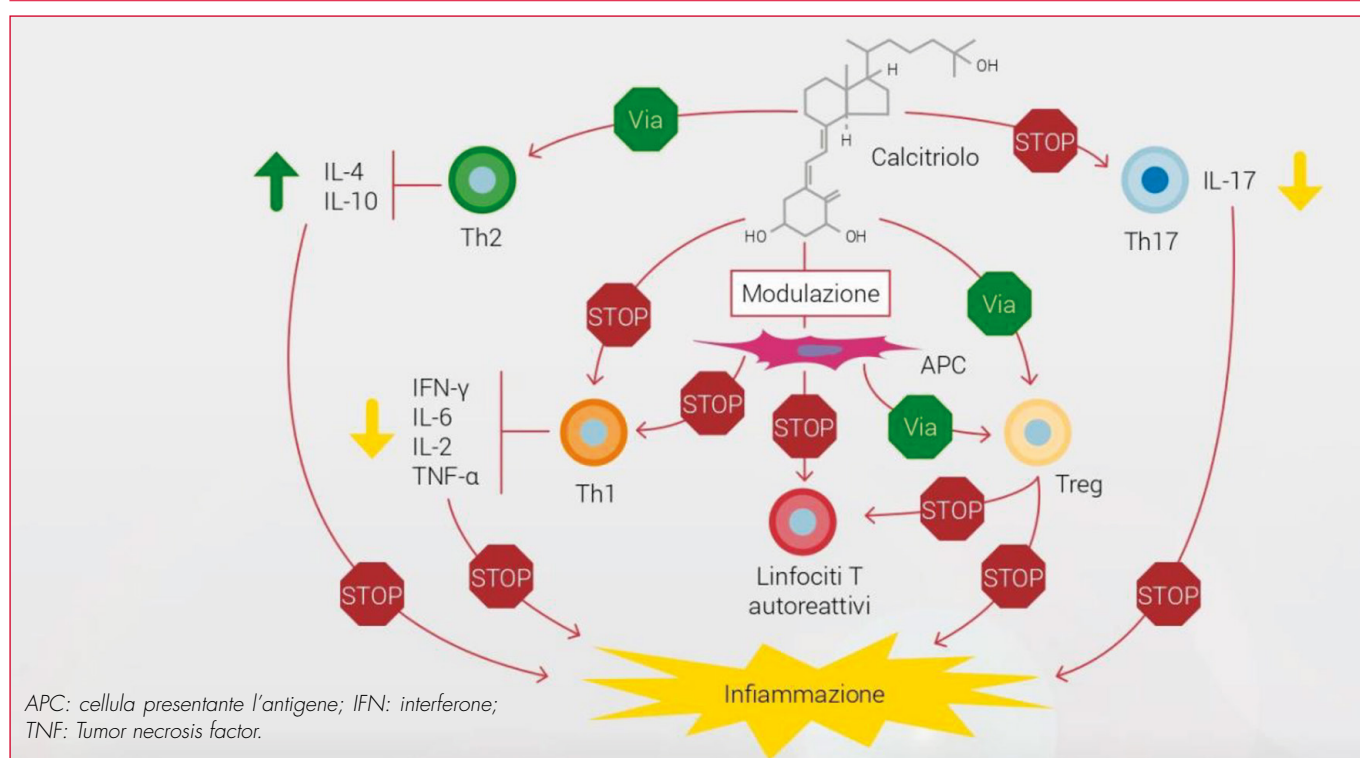


FIGURA 2.

Effetti della vitamina D sul sistema immunitario adattivo. Concessione di Mondo Pediatrico. Figura tratta da FAD ECM 2022. La vitamina D che non ti aspetti: passato, presente e futuro della vitamina del sole.

**Vitamina D e tubercolosi**

Una tra le iniziali osservazioni della possibile attività antimicrobica della vitamina D è derivata dalla constatazione di un incremento della frequenza di tubercolosi in uno specifico gruppo di pazienti indiani residenti a Londra, affetti da ipovitaminosi D¹. Il preciso meccanismo con il quale la vitamina D protegge dalla tubercolosi è ancora oggetto di studio, tuttavia alcuni modelli sperimentali hanno determinato che l'esposizione alla vitamina D induce la produzione di specie reattive dell'ossigeno e del nitrogeno che inattivano gli enzimi metallo-proteinasi della matrice, implicati nell'eziopatogenesi della cavitazione polmonare.

Pertanto, la vitamina D sembra inibire i processi di danno tissutale indotti dalle metallo-proteinasi, inoltre induce la sintesi del peptide antimicrobico catelicidina

che promuove la rimozione del micobatterio della tubercolosi attraverso un processo di autofagia¹.

Vitamina D e otite media acuta

L'otite media acuta risulta molto frequente nella popolazione pediatrica poiché interessa circa il 50% dei bambini nel primo anno di vita. Studi recenti documentano che i soggetti che presentano un deficit di vitamina D corrono un rischio maggiore di andare incontro a otite media rispetto ai soggetti con livelli normali di vitamina D. Invece nei soggetti carenti la supplementazione con vitamina D mostra un'azione protettiva¹.

Vitamina D e faringotonsillite acuta

La faringotonsillite acuta è una delle cause più frequenti di visite ospedaliere durante l'infanzia. La maggior parte degli agenti eziologici sono di natura virale, tuttavia tra i patogeni batterici spicca lo *Streptococcus*

pyogenes per la sua capacità di determinare delle complicanze reumatiche. Sebbene non vi siano molte evidenze scientifiche sugli effetti della vitamina D nei confronti degli episodi di faringotonsillite, alcuni studi documentano che un livello adeguato di vitamina D può avere un ruolo preventivo inibendo la formazione dei biofilm batterici ¹.

Vitamina D e COVID-19

La recente epidemia causata dal COVID-19 ha suscitato un notevole interesse da parte della comunità scientifica nei confronti di un possibile ruolo della vitamina D in questa patologia.

La supplementazione con vitamina D è ancora un argomento discusso dalla comunità scientifica.

La letteratura ha evidenziato che potrebbe esistere un'associazione tra la vitamina D e i seguenti fattori:

1. l'andamento stagionale: l'epidemia di SARS-CoV-2 è iniziata d'inverno nell'emisfero settentrionale e sia il numero di casi sia il numero di decessi sono stati inferiori in estate, specialmente in Europa, mentre il tasso di infezioni è tornato ad aumentare nuovamente in luglio, agosto e settembre in varie nazioni europee, mostrando pertanto un andamento inverso rispetto all'esposizione ai raggi UVB e alla produzione di vitamina D;
2. gli afro-americani e gli ispanici a causa dell'iperpigmentazione cutanea e dei ridotti livelli di vitamina D mostrano un maggior numero di decessi rispetto alla popolazione americana ed europea;
3. gran parte delle conseguenze provocate dal COVID-19 sembra correlata alla tempesta citochinica che si manifesta con iperinflamazione e danno tissutale;
4. il sistema immunitario appare fuori controllo durante l'infezione grave da COVID-19.

A sostegno di quanto riportato, gli studi mostrano che la vitamina D esercita varie funzioni fisiologiche nei soggetti affetti da COVID-19:

1. inattivazione mediante induzione di peptidi antimicrobici;
2. riduzione di citochine pro infiammatorie;

3. riduzione della disfunzione endoteliale;

4. riduzione della MMP-9;

5. riduzione della tempesta citochinica innescata dalla bradichinina ²⁰.

Vitamina D e infezioni del tratto respiratorio inferiore

Mantenere un livello adeguato di vitamina D nei soggetti carenti appare protettivo nei confronti del rischio di sviluppare infezioni respiratorie, e diminuisce il rischio di *wheezing* virale, con notevole riduzione dei costi legati alle ospedalizzazioni, in particolar modo durante il periodo invernale ^{17,18}.

Nel primo anno di vita la bronchiolite causata principalmente dal virus respiratorio sinciziale è una frequente causa di ricovero. Alcune osservazioni scientifiche provenienti da modelli sperimentali di laboratorio documentano che la vitamina D riduce la risposta infiammatoria delle cellule epiteliali respiratorie durante l'infezione da RSV.

Il corpo delle evidenze scientifiche a oggi disponibile sembra pertanto supportare l'importanza di una supplementazione adeguata durante la gestazione e il periodo neonatale al fine di evitare quadri carenziali e preservare l'integrità dell'apparato respiratorio ¹.

Effetti causati dalla carenza di vitamina D sulle infezioni respiratorie

Mentre mantenere un livello adeguato di vitamina D nei soggetti carenti riduce il rischio di sviluppo delle comuni infezioni infantili, una condizione di ipovitaminosi D espone a una maggiore probabilità di accesso al pronto soccorso per episodi infettivi ¹⁹.

Profilo di sicurezza della supplementazione con vitamina D

La supplementazione con vitamina D appare sicura in età pediatrica. Infatti, anche se viene definita ipervitaminosi D uno stato con una concentrazione di 25(OH)D superiore a 100 ng/ml, i sintomi dell'intossicazione si manifestano solo con concentrazioni superiori a 150 ng/ml ¹.

Responsabilità del pediatra nella situazione epidemiologica attuale

Alla luce di quanto detto, e tenendo in conto gli stili di vita attuali che prediligono scolarizzazione anticipata e molto tempo trascorso al chiuso con possibili esposizioni infettive, diventa fondamentale, nel periodo invernale durante il quale si ha un aumentato rischio di infezioni concentrarsi sul mantenimento di un livello adeguato di vitamina D⁸.

Rimane comunque una responsabilità ineludibile del pediatra prendere in carico la clinica di ogni bambino, valutando eventuali situazioni di carenza, al fine di garantire una supplementazione adeguata e personalizzata che risponda alle esigenze individuali del singolo paziente⁸.

Conclusioni

Sebbene occorrono ulteriori trial clinici al fine di avviare schemi di impiego personalizzati, l'evitamento di quadri carenziali mediante la supplementazione con livelli adeguati, potrebbe rappresentare un possibile strumento per la riduzione del rischio di sviluppo delle comuni malattie respiratorie pediatriche.

Prevenire la carenza di vitamina D è meglio che trattarla.

TAKE HOME MESSAGES

1. Le infezioni del tratto respiratorio costituiscono una delle cause di morbidità e letalità più rilevanti dell'età pediatrica.
2. Il deficit di vitamina D interessa circa il 30% della popolazione pediatrica, incrementando la frequenza e la gravità delle infezioni del tratto respiratorio.
3. La vitamina D presenta azioni antivirali e antibatteriche, promuove l'attivazione del sistema immunitario innato, stabilizza il sistema immunitario adattivo e svolge una funzione protettiva, omeostatica e anti-infiammatoria.
4. La supplementazione con vitamina D appare un mezzo sicuro ed efficace per prevenire dei quadri carenziali.

Bibliografia

- 1 Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1196-1>
- 2 Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis* 2016;4:e31039. <https://doi.org/10.5812/pedinfect.31039>
- 3 Esposito S, Jones MH, Feleszko W, et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms* 2020;8:1810. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111810>
- 4 Khattab A, Shaheen M, Kamel T, et al. Burden of pediatric influenza A virus infection post swine-flu H1N1 pandemic in Egypt. *Asian Pac J Trop Med* 2013;6:693-698. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60120-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60120-0)
- 5 Salami A, Dellepiane M, Crippa B, et al. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1717-1722. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.08.014>
- 6 McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-05>
- 7 Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>
- 8 Renzetti G, Pietrobelli A. Vitamina D e immunità nell'età evolutiva. *Mondo Pediatrico* gennaio-febbraio 2021;8(1).
- 9 Aranburu A, Piano Mortari E, Baban A, et al. Human B-cell memory is shaped by age- and tissue-specific T-independent and GC-dependent events. *Eur J Immunol* 2017;47:327-344. <https://doi.org/10.1002/eji.201646642>
- 10 Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004;50:364-368. <https://doi.org/10.1093/tropej/50.6.364>
- 11 Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, et al. Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly-What Is Going On? *Nutrients* 2017;9:652. <https://doi.org/10.3390/nu9070652>
- 12 Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-1086S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
- 13 Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients* 2020;12:2879. <https://doi.org/10.3390/nu12092879>
- 14 Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502-2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- 15 Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients* 2020;12:1233. <https://doi.org/10.3390/nu12051233>
- 16 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>
- 17 Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>
- 18 Singh N, Kamble D, Mahantshetti NS. Effect of Vitamin D Supplementation in the Prevention of Recurrent Pneumonia in Under-Five Children. *Indian J Pediatr* 2019;86:1105-1111. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03025-z>
- 19 Jensen ME, Ducharme FM, Alos N, et al. Vitamin D in the prevention of exacerbations of asthma in preschoolers (DIVA): protocol for a multicentre randomised placebo-controlled triple-blind trial. *BMJ Open* 2019;9:e033075. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033075>
- 20 Pietrobelli A, Renzetti G. La vitamina D che non ti aspetti: passato, presente e futuro della vitamina del sole. *Corso ECM FAD* 2022.