

Focus on vitamina D

Francesca Prignano

Azienda Sanitaria Firenze - Clinica Dermatologica

Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale - Università degli Studi di Firenze

Introduzione

La vitamina D è da sempre conosciuta come la vitamina che regola il metabolismo osseo. L'interazione di tale vitamina con il suo recettore attiva, infatti, la trascrizione di proteine implicate nella regolazione del metabolismo fosfo-calcico. A livello intestinale favorisce l'assorbimento di calcio e fosforo, mentre a livello renale agisce sinergicamente al paratormone nel favorire il riassorbimento di calcio. In tal modo la vitamina D contribuisce a mantenere i livelli fisiologici di calcio nel siero e a favorirne il deposito nell'osso (1).

La vitamina D agisce attraverso il legame al suo recettore specifico, il VDR (Vitamin D Receptor). Negli ultimi anni è stato scoperto che tale recettore, oltre ad essere presente negli organi coinvolti nel metabolismo fosfo-calcico (intestino, ossa, reni), si trova in numerosi altri organi e tessuti nei quali attiva la risposta dell'1,25(OH)₂D.

La vitamina D, ad esempio, si è mostrata capace di modulare la proliferazione e il differenziamento cellulare ed i meccanismi immunitari (2).

A livello cutaneo risulta coinvolta nei processi di infiammazione e nei meccanismi di risposta immunitaria ed è in grado di regolare la produzione di peptidi antimicrobici, come la defensina e la catelicidina, e dei mediatori proinfiammatori.

Pertanto, ad oggi, si tende a considerare la vitamina D come un ormone dall'azione pleiotropica su molti organi e tessuti.

Alla luce del crescente interesse per la vitamina D e dei numerosi dati epidemiologici sulla carenza

(3), lo scopo di questo testo è quello di raccogliere le principali implicazioni patogenetiche e cliniche di possibile interesse per il dermatologo (4).

Carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D nel mondo sta diventando un problema reale e di salute pubblica.

Lo ha sottolineato una recente revisione sistematica su 168.389 individui (3), che ha mostrato che oltre l'80% della popolazione presenta livelli di vitamina D insufficienti e che oltre 1/3 della popolazione

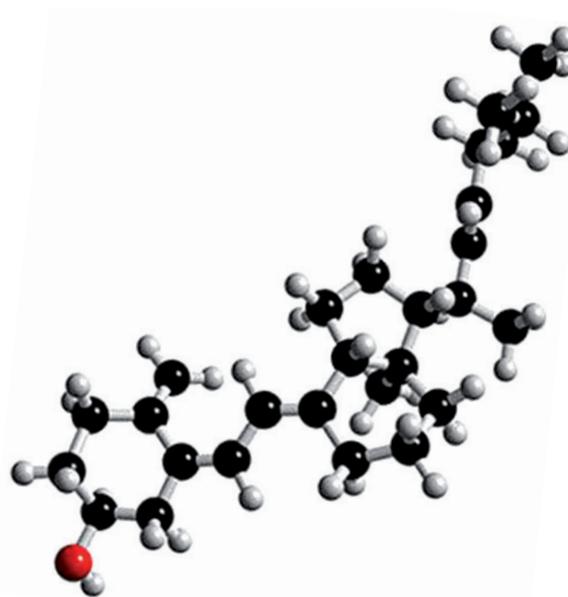


Figure 1. Formula di struttura del colecalciferolo

è carente. I livelli più elevati di vitamina D osservano sono stati osservati negli Stati Uniti, probabilmente grazie all'utilizzo di cibi fortificati con la vitamina stessa.

Esistono, peraltro, alcune condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o di aumentato fabbisogno di vitamina D. Tra queste vanno ricordate: la scarsa esposizione solare, le patologie dermatologiche estese, i regimi alimentari squilibrati, il trattamento con anticonvulsivanti, le patologie digestive, l'insufficienza epatica, l'uso cronico di cortisonici, l'iperpigmentazione cutanea, l'utilizzo di creme solari con fattore protettivo >15 che riducono drasticamente la sintesi cutanea di vitamina D₃(5) (Figura 1). In tutti questi casi è generalmente riconosciuto che, per prevenire la carenza, debba essere effettuata una somministrazione preventiva di vitamina D.

Da tutto ciò si può dedurre il notevole peso che, anche in ambito dermatologico, deve essere attribuito alla vitamina D. Diverse patologie cutanee si associano infatti a livelli deficitari di vitamina D e in svariate condizioni bassi livelli di vitamina D trovano correlazione con la gravità delle manifestazioni cliniche.

Interpretazione dei livelli sierici di vitamina D

Sebbene non sia stata ancora acquisita una adeguata standardizzazione dei metodi di dosaggio, la concentrazione sierica di 25(OH)D risulta il miglior parametro diagnostico di ipovitaminosi D. La 25(OH)D è, infatti, la principale forma circolante di vitamina D ed ha una emivita di circa 2-3 settimane. La 1,25(OH)₂D (calcitriolo) è la forma biologicamente attiva, ma la sua emivita in circolo è di solo 4-6 ore, i suoi livelli circolanti sono mille volte inferiori a quelli della 25(OH)D ed in caso di carenza di vitamina D sono normalizzati dall'azione del PTH (6).

In anni recenti, diversi Autori, sulla scorta di metanalisi e studi trasversali, hanno identificato il valore soglia di un adeguato stato vitaminico D con una concentrazione sierica di 25(OH)D maggiore di 30 ng/ml.

Nella Tabella 1, si definisce carenza un deficit marcato e insufficienza un deficit sfumato (o meno severo) di vitamina D, mentre le concentrazioni sie-

Table 1. Interpretazione dei livelli ematici di 25(OH)D; (7).

Definizione	Livelli sierici di 25(OH)D (ng/ml)
Carenza	<20
Insufficienza	20-30
Stato normo-vitaminico	30-100
Eccesso	>100
Intossicazione	>150

riche di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml (75 nmol/l) possono essere considerate ottimali (7).

Le funzioni della vitamina D

La funzione primaria del sistema endocrino della vitamina D è il mantenimento dell'omeostasi calcio-fosforo.

L'1,25(OH)₂D esercita i suoi effetti biologici legandosi al recettore della vitamina D (VDR) che appartiene alla superfamiglia dei recettori nucleari (8).

Tale recettore è stato inizialmente localizzato nei tessuti implicati nella regolazione della omeostasi del calcio: intestino, osso e rene.

Negli ultimi dieci anni si è appreso tuttavia che il sistema endocrino della vitamina D agisce in più di trenta aree corporee definite. Inoltre si è scoperto che l'enzima 25(OH)D-1 α -idrossilasi, che converte la 25(OH)D nella forma attiva 1,25(OH)₂D, è presente a basse concentrazioni in molti altri tipi cellulari e tessuti oltre al tubulo prossimale renale (1) (Figura 2). In particolare, la presenza di VDR in

Adipe	Rene	Ipofisi
Surrene	Fegato (nel feto)	Placenta
Osso	Polmone	Prostata
Midollo osseo	Linfociti B e T	Retina
Cervello	Muscolo cardiaco	Cute
Mammella	Muscolatura embrionale	Stomaco
Cellule neoplastiche	Muscolatura liscia	Testicolo
Cartilagine	Osteoblasta	Timo
Colon	Ovaio	Tiroide
Epididimo	Cellula beta pancreatica	Utero
Follicolo pilifero	Paratiroide	
Intestino	Parotide	

Figure 2. Tessuti che esprimono recettori della vitamina D

tessuti che non partecipano all'omeostasi minerale ha portato alla scoperta di una miriade di altre funzioni controllate dall'ormone (4), come il possibile ruolo di regolare l'attività immunitaria sia innata (9-11) che adattiva. Questa regolazione è mediata dall'azione della vitamina D su fattori di trascrizione nucleare come NF-AT e NF-kB o per diretta

interazione con VDRE (elementi che rispondono alla vitamina D) nelle regioni promotrici dei geni delle citochine. La 1,25(OH)₂D modula il sistema immunitario (12):

- determinando effetti regolatori diretti sulle funzioni dei linfociti B e T (azione inibitoria sul sistema immunitario adattivo);

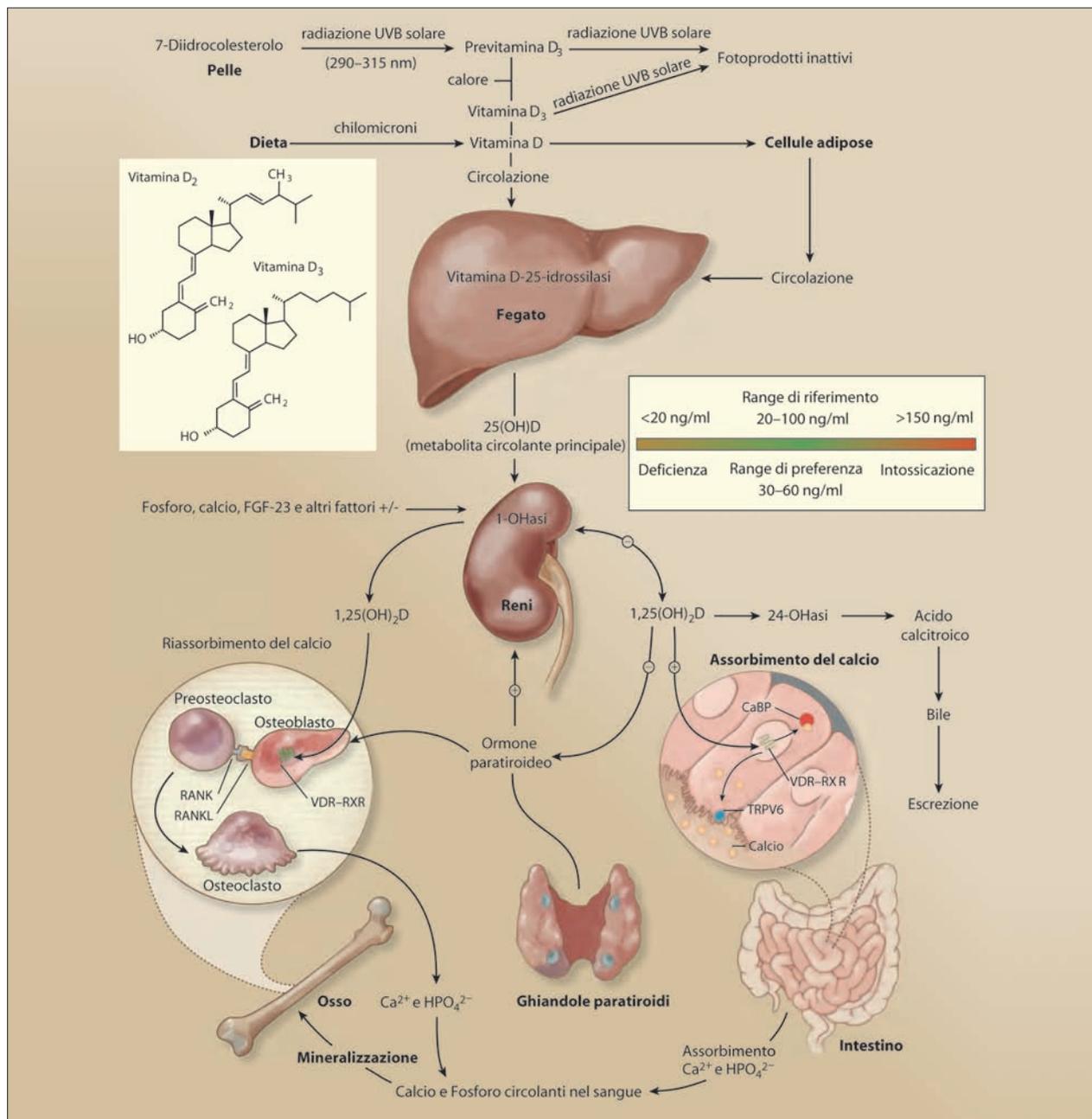


Figure 3. Sintesi e metabolismo della vitamina D

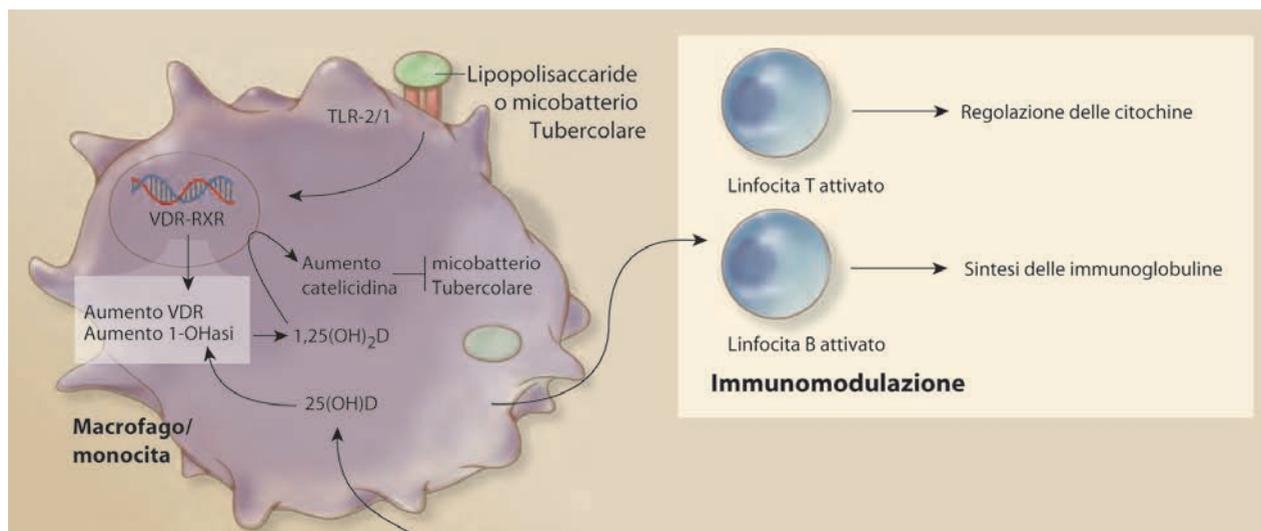


Figura 4. Gli effetti immunitari della vitamina D

- promuovendo proprietà tollerogeniche che favoriscono l'induzione dei T regolatori (linfociti T capaci di contrastare gli effetti pro-infiammatori) al posto dei T effettori;
- influenzando il fenotipo e la funzione delle cellule presentanti l'antigene (APC).

Le cellule dendritiche (CD), in particolare, sembrano essere il bersaglio principale della $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a livello delle cellule del sistema immunitario. Le CD costituiscono un sistema altamente specializzato di cellule presentanti l'antigene (APC), critico per l'iniziazione della risposta T; sono presenti in diversi stadi maturativi in circolo come pure negli organi linfoidi e non linfoidi, dove esercitano una funzione di sentinella. Dopo il contatto con l'antigene, migrano verso le aree T dipendenti dei linfonodi afferenti, dove possono trasformare i T nativi in T effettori. Diversi studi condotti su monociti umani o su modelli animali hanno dimostrato che la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ favorisce la proliferazione di CD con proprietà di tolleranza (13) arrestandone la differenziazione e la maturazione, diminuendo l'espressione delle molecole co-stimolatorie CD40, CD80 e CD86 e la produzione di IL-12 e aumentando la produzione di IL-10.

La vitamina D, inoltre, è prodotta dagli stessi macrofagi, dalle cellule dendritiche, dai linfociti T e

B, e pertanto è capace di contribuire fisiologicamente, attraverso VDR espressi nel loro nucleo, alla regolazione autocrina e paracrina sia dell'immunità innata che di quella adattiva (14) (Figura 4).

Carenza di vitamina D nelle patologie dermatologiche estese

Spesso viene da pensare alla nostra pelle semplicemente come ad una barriera che protegge l'organismo da agenti esterni, ma forse non tutti sanno che la pelle -unitamente a molteplici altre funzioni- è anche l'organo deputato alla produzione di vitamina D, che a sua volta è ad oggi considerata come una sostanza coinvolta nel mantenimento dell'integrità e della salute della nostra pelle.

La vitamina D, nella forma del colecalciferolo (vitamina D_3), viene prodotta nella cute (Figura 3) a partire dal 7-deidrocolesterolo per influenza diretta dei raggi solari ultravioletti di tipo B (UVB). Studi recenti hanno però mostrato il legame tra pelle e vitamina D non solo in merito a molte funzioni cutanee in cui questa vitamina è coinvolta, ma anche in relazione al fatto che in presenza di diverse patologie dermatologiche, quali ad esempio psoriasi, dermatite atopica, vitiligine, la percentuale di individui con

livelli carenti o insufficienti di vitamina D aumenta (15).

La psoriasi, la dermatite atopica e la vitiligine sono da considerare patologie cutanee “estese” in quanto condividono il coinvolgimento di vaste aree corporee, hanno un andamento cronico-ricidivante, una tendenza spontanea alla progressione e alterano profondamente la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti.

La *psoriasi* è una patologia dermatologica molto comune (si stima che circa il 3% della popolazione mondiale ne sia affetta), a decorso cronico-ricidivante, caratterizzata da placche infiltrate, a limiti netti con squame argentee tipiche che si localizzano nelle aree estensorie. Oltre a questa espressione clinica, la più comune, tanto da essere definita psoriasi volgare, si identificano una serie di altre manifestazioni cliniche in base alla dimensione delle lesioni:

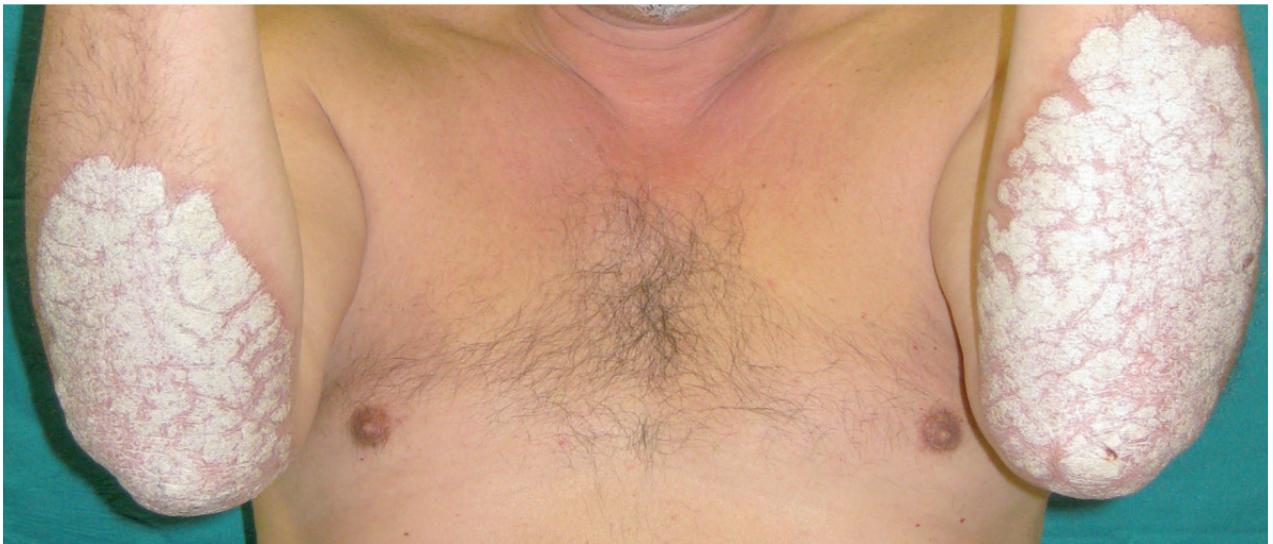


Figura 5. Immagine clinica di psoriasi a placche localizzata ai gomiti



Figura 6. Immagine clinica di psoriasi a localizzazione plantare

- psoriasi guttata, psoriasi nummulare, psoriasi puntata, psoriasi minima atipica, psoriasi a carta geografica.

La psoriasi volgare si può localizzare in aree corporee specifiche definendo quadri clinici particolari: psoriasi delle pieghe o inversa, psoriasi dei genitali, psoriasi palmo-plantare, sebo-psoriasi, psoriasi delle unghie, psoriasi delle mucose (Figura 5 e 6).

Esistono poi forme speciali di psoriasi: psoriasi artropatica, psoriasi pustolosa (localizzata e generalizzata), psoriasi eritrodermica.

La psoriasi è determinata da fattori genetici predisponenti e da fattori ambientali scatenanti. Sia l'immunità innata che adattiva giocano un ruolo importante nella patogenesi della malattia.

Il concetto nuovo riguardo alla psoriasi è che si tratta di una malattia sistemica per il coinvolgimento di numerosi organi e apparati.

Un recente studio condotto in Italia ha indagato la possibile correlazione esistente tra livelli di vitamina D e psoriasi. Per ogni paziente arruolato è stata valutata la gravità di malattia, i livelli sierici di vitamina D, le abitudini alimentari e il tempo medio di esposizione solare. I dati raccolti hanno evidenziato che il 97% dei pazienti presentava livelli insufficienti di vitamina D (16). In un altro studio italiano condotto su 145 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche, 112 affetti da artrite reumatoide e 141 controlli è stato osservato che la prevalenza di pazienti con livelli di vitamina D < 20 ng/ml (carenza) era maggiore tra

i pazienti affetti da psoriasi rispetto a quelli affetti da artrite reumatoide e nei controlli ($p < 0.001$) (Figura 7). Inoltre, i dati hanno evidenziato come, durante i mesi invernali, la proporzione di soggetti carenti tra la popolazione psoriasica raggiungesse l'80,9% rispetto al 37% del periodo estivo (15) (Figura 8).

La *dermatite atopica*, di cui esistono vari sinonimi: eczema costituzionale, eczema allergico costituzionale, eczema atopico, prurito di Besnier, è largamente diffusa nella popolazione con picchi più frequenti nell'infanzia.

Le lesioni cutanee variano a seconda che siano acute o croniche; le acute sono lesioni eritemato-edematose a limiti sfumati con formazione di vescicole superficiali a contenuto sieroso, la cui rottura porta alla formazione di croste sierose. Le lesioni croniche sono caratterizzate da papule lichenoidi infiltrate con talvolta squamo-croste.

Il prurito è un sintomo costante e spesso patognomonico in tutte le fasi della dermatite atopica, accompagnato da lesioni da grattamento, fatta eccezione per la dermatite del lattante, in cui il riflesso del grattamento non è ancora sviluppato. La localizzazione delle lesioni è in accordo con l'età in cui insorge la patologia.

La dermatite atopica è una patologia complessa, alla cui patogenesi contribuiscono sia fattori genetici che ambientali. Accanto alla reazione immunologica specifica mediata prevalentemente da linfociti Th2, gioca un ruolo enorme l'alterazione delle barriera

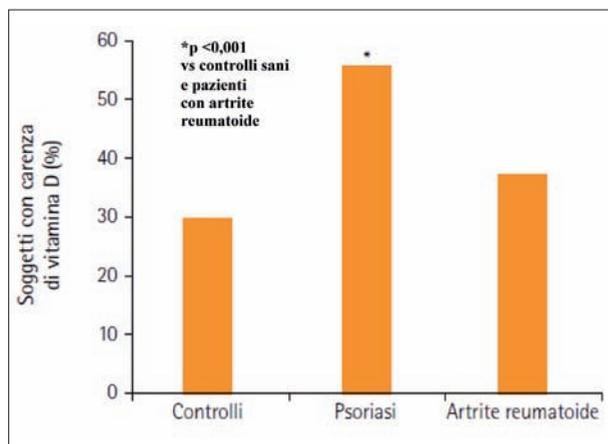


Figura 7. Percentuale di soggetti con carenza di vitamina D

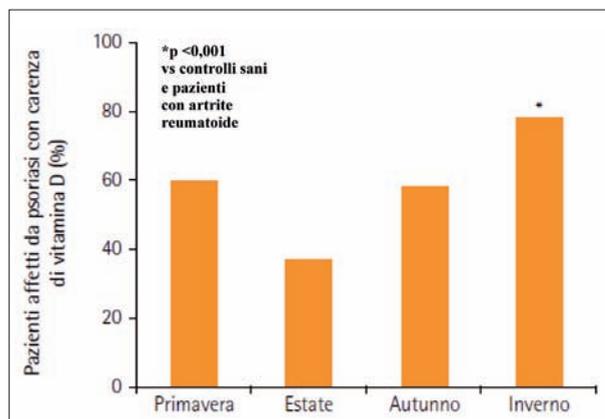


Figura 8. Percentuale di pazienti affetti da psoriasi con carenza di vitamina D nelle diverse stagioni

epidermica, che risulta essere profondamente modificata negli atopici.

Diversi studi hanno analizzato i livelli di vitamina D nei soggetti affetti da dermatite atopica e i dati evidenziano come la percentuale dei soggetti carenti sia maggiore nei soggetti atopici rispetto ai soggetti sani (17,18).

La *vitiligine* è un disturbo acquisito della pigmentazione cutanea, caratterizzata dalla presenza di chiazze acromiche circoscritte e con la tendenza alla progressione. È una patologia relativamente frequente, che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale.

Esordisce con macchie bianco-avorio di varia forma e dimensione, spesso circondate da un bordo iperpigmentato. Le sedi iniziali sono le aree fotoesposte e periorifiziari, nonché le ascelle, i genitali (Figura 9).

L'eziologia della vitiligine è poco chiara ma lo stress ossidativo e l'accumulo di radicali liberi è stato proposto, proprio dalla nostra scuola, come un importante meccanismo patogenetico. I cheratinociti della cute perilesionale mostrano significative alterazioni biochimiche (aumentata produzione dei radicali liberi dell'ossigeno, lipoperossidazione e alterazioni mito-

condriali); i markers apoptotici sono espressi prevalentemente dai cheratinociti perilesionali piuttosto che da quelli della cute lesionale o sana. Questi dati ci inducono ad ipotizzare che siano proprio i cheratinociti perilesionali ad innescare il danno e la morte dei melanociti, sottolineando la rilevanza biologica dell'unità cheratinocito-melanocitaria.

La vitiligine è un disordine della pigmentazione su base prevalentemente autoimmune. I risultati di uno studio pilota pubblicato nel 2010 hanno evidenziato come i livelli di vitamina D nei pazienti affetti da vitiligine siano risultati nella norma (>30 ng/ml) solo nel 31,1% dei pazienti. Il 55,6% dei pazienti risultava invece avere bassi livelli di vitamina D (<30 ng/ml) e il 13,3% livelli molto bassi (<15 ng/ml). Uno stato vitaminico D carente è stato riscontrato soprattutto nei pazienti con fototipo I o II.

Conclusioni

La vitamina D e il suo recettore giocano un ruolo importante per la nostra salute, in particolare, nel mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica.



Figura 9. Immagine clinica di vitiligine: chiazza acromica a livello ascellare

Il dott. Michael Holick, già dermatologo della Boston University Medical Center e principale autorità mondiale sulla vitamina D, sostiene che il rischio di carenza di vitamina D si presenta quando l'esposizione al sole è scarsa. L'irradiazione solare dovrebbe avvenire nelle ore più calde della giornata, da maggio a settembre, con braccia e gambe scoperte.

Anche la fototerapia (UVB a banda stretta) si è dimostrata utile per innalzare i livelli di vitamina D e, contemporaneamente, migliorare l'aspetto clinico di alcune malattie cutanee correlate al deficit di tale vitamina, come la psoriasi e la dermatite atopica (19).

Sulla base di tali evidenze, un gruppo di esperti raccomanda di mantenere i livelli di vitamina D al di sopra dei 30 ng/ml evitando di superare i 100 ng/ml, limite che corrisponde all'eccesso/intossicazione.

Numerosi sono gli studi volti a stabilire se esista una correlazione tra livelli di vitamina D e malattie cutanee e quali siano i meccanismi fisiopatologici alla base di questo rapporto. Ad oggi è noto che la vitamina D risulta implicata nei processi di regolazione del sistema immunitario, nel differenziamento dei cheratinociti e nella soppressione dei geni coinvolti nei processi di proliferazione, differenziazione.

Le evidenze disponibili mostrano che, nel caso specifico di alcune patologie dermatologiche estese, quali ad esempio la psoriasi, la dermatite atopica e la vitiligine, la carenza di vitamina D è presente in una percentuale molto alta di soggetti (18, 19) e che la prevenzione della carenza di vitamina D è consigliata in tutte quelle condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno.

Ringraziamenti

I miei più sentiti ringraziamenti alla dottoressa Federica Ricceri per la preziosa collaborazione a questo manoscritto e ai dottori Leonardo Pescitelli, Lara Tripo, Linda Lazzeri, Alice Garzitto e Antonella Di Cesare per l'entusiasmante e fattivo contributo quotidiano alle attività cliniche e di ricerca.

Bibliografia

1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S-9S.
2. Peelen E1, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review *Autoimmun Rev.* 2011; 10(12): 733-43.
3. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K A systematic review of vitamin D status in populations worldwide *Br J Nutr.* 2014 J; 111(1): 23-45
4. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin--facts, contradictions and hypotheses *Exp Dermatol.* 2009; 18(2): 97-108
5. Holick MF Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3): 362-71
6. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
7. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency *Reumatismo.* 2011; 63(3): 129-47
8. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol* 2005; 289: F8-F28.
9. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3
10. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173: 2909-12
11. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117: 803-11
12. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2009; 48: 210-2
13. Adorini L, Giarratana N, Penna G. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Semin Immunol* 2004; 16: 127-34.
14. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93-101.
15. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni G. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis *Br J Dermatol.* 2012; 166(3): 505-10.
16. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(3): 511-2.
17. Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency

- is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 30-5.
18. Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, Snellman E, Alenius H, Schaubert J, Reunala T. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 321-328
19. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 937-41.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof.ssa Francesca Prignano
Azienda Sanitaria Firenze - Clinica Dermatologica
Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale
Università degli Studi di Firenze
E-mail: francesca.prignano@unifi.it