



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Deficit di Vitamina D in Dermatologia

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMAST

2015

PACINI
EDITORE
MEDICINA



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Deficit di Vitamina D in Dermatologia

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMAST

2015



Autori

Paolo Gisondi

Dipartimento di Medicina, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona

Marco Romanelli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità Operativa Complessa di Dermatologia, Università di Pisa

Valentina Dini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità Operativa Complessa di Dermatologia, Università di Pisa

Francesca Prignano

Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale Clinica Dermatologica, Università di Firenze

Marco Vinceti

Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia

Giovanni Pellacani

Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche, Università di Modena e Reggio Emilia

Giampiero Girolomoni

Dipartimento di Medicina, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona

Indice

Introduzione.....	5
Sintesi e metabolismo della Vitamina D	5
Interpretazione dei livelli ematici di Vitamina D.....	6
Soggetti a rischio d'ipovitaminosi D.....	7
Conseguenze cliniche del deficit di Vitamina D.....	7
Vitamina D e neoplasie.....	9
Vitamina D e malattie autoimmuni	9
Vitamina D e patologie dermatologiche	10
Considerazioni sul fabbisogno e supplementazione di Vitamina D.....	12
Conclusioni	13

© Copyright 2015 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca – 56121 Pisa

www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

Fotolito e Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Il presente manuale è destinato solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Publicato nel mese di Marzo 2015 in formato elettronico

Introduzione

La Vitamina D è di estremo interesse per il dermatologo perché è sintetizzata nella cute dopo esposizione ai raggi ultravioletti, la sua carenza è stata riportata in molte malattie della pelle e i farmaci topici derivati dalla Vitamina D si usano comunemente nel trattamento della psoriasi e di altre patologie dermatologiche. Il ruolo principale della Vitamina D è quello di regolare il metabolismo del calcio e del fosfato e preservare la mineralizzazione del tessuto osseo. Più recentemente sono state molto valorizzate anche le funzioni extra-scheletriche della Vitamina D, inclusa quella immuno-modulante e anti-proliferativa e il suo possibile ruolo nelle malattie infiammatorie croniche e neoplastiche. In ambito dermatologico è stato documentato un deficit di Vitamina D nella psoriasi, vitiligine, dermatite atopica, melanoma e nei tumori epiteliali della cute. Il significato clinico dell'ipovitaminosi D in queste condizioni e l'importanza della sua supplementazione sono oggetto di studio e di discussione.

Sintesi e metabolismo della Vitamina D

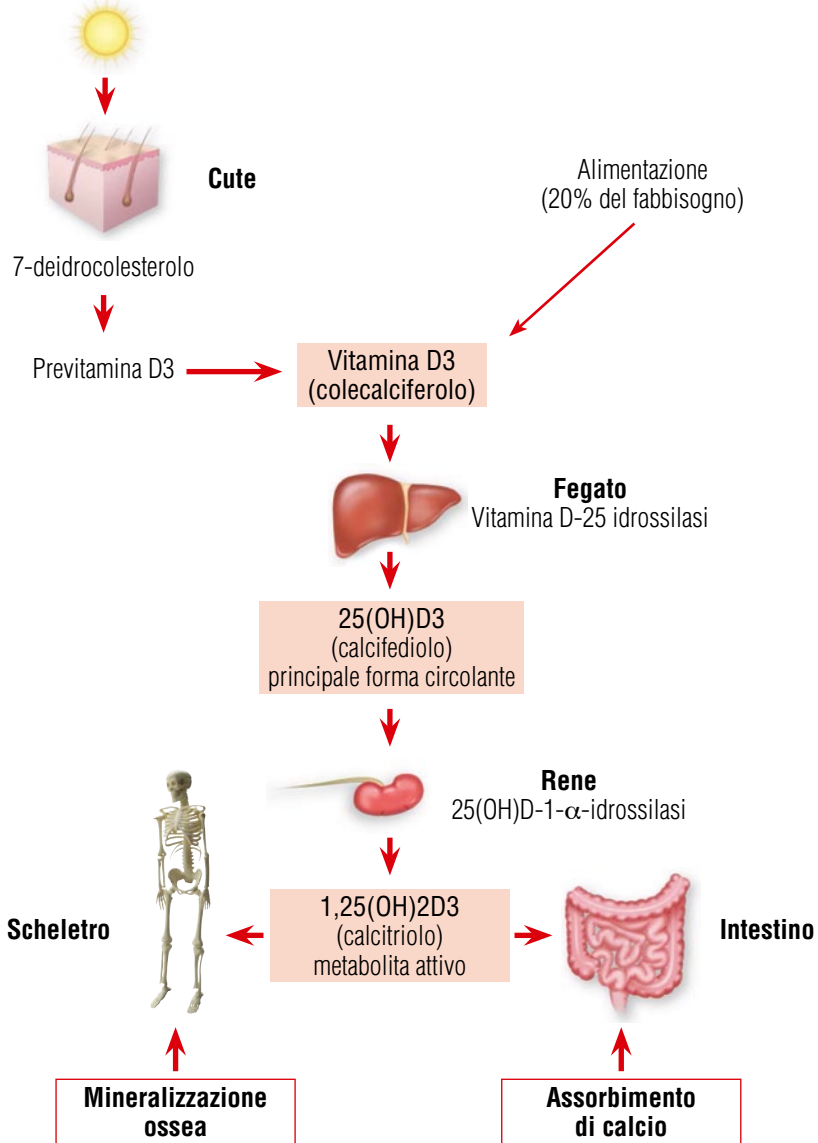
Vitamina D e paratormone regolano l'omeostasi del calcio e del fosfato, agendo su intestino, tessuto osseo e rene. In seguito all'esposizione solare, il 7-deidrocolesterolo (7-DHC o provitamina D) viene convertito a livello cutaneo in previtamina D3 la quale entro poche ore subisce l'isomerizzazione a Vitamina D3 (colecalfiferolo)¹ (Fig. 1). La sintesi cutanea di Vitamina D3 è influenzata da vari fattori quali il fenotipo, l'età, l'uso di schermanti solari, la stagionalità, la latitudine, la superficie corporea esposta e il tempo d'esposizione alla luce solare (Tab. I)². La Vitamina D3 sintetizzata a livello cutaneo e assunta con gli alimenti è metabolizzata a livello epatico dall'enzima 25-idrossilasi in 25-idrossi-vitamina D3 [25(OH)D3 o calcifediolo], che rappresenta il principale metabolita in circolo della Vitamina D. La 25(OH)D3 viene a sua volta convertita a livello renale, grazie all'enzima 25(OH)D-1 α -idrossilasi, nella sua forma metabolicamente attiva, l'1,25-diidrossicolecalfiferolo [1,25(OH)2D3]. La produzione renale di 1,25(OH)2D3 è regolata principalmente dal paratormone. Una volta attivata a 1,25(OH)2D3, la Vitamina D esplica la sua attività biologica attivando il suo recettore nucleare ad alta affinità. I recettori per la Vitamina D sono ubiquitari nell'organismo e questo spiega perché essa possa svolgere funzioni extra-scheletriche. Alla nostra latitudine, l'80% del fabbisogno di Vitamina D è fornito dall'esposizione solare e il 20% dall'alimentazione. La Vitamina D è poco presente nei cibi³. La maggiore fonte alimentare di Vitamina D è costituita dai grassi animali contenuti soprattutto nei pesci grassi, quali il salmone e l'aringa⁴.

TABELLA I. *Fattori che influenzano la sintesi cutanea di Vitamina D.*

Fenotipo
Età
Superficie cutanea esposta
Uso di schermi solari
Stagionalità
Latitudine
Tempo di esposizione alla luce solare

FIGURA 1. Sintesi e metabolismo della Vitamina D.

L'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dall'**irradiazione solare UVB** (290-315 nm)



Interpretazione dei livelli ematici di Vitamina D

Il 25(OH)D o calcifediolo sierico rappresenta il miglior indicatore dello stato generale di Vitamina D perché riflette la Vitamina D che deriva dall'esposizione solare e dall'alimentazione (Tab. II). Valori di 25(OH)D compresi tra 30 e 100 ng/ml indicano uno stato vitaminico D

TABELLA II. Interpretazione dei livelli ematici di Vitamina D in base ai livelli sierici di 25(OH)D o calcifediolo.

CONDIZIONE	NG/ML	NMOL/L
Normale	30-100	75-250
Deficit	< 20	< 50
Insufficienza	20-30	50-75
Eccesso	> 100	> 250
Intossicazione	> 150	> 375

1 ng/ml x 2,5 = 1 nmol/L

adeguato. Valori di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml (50 nmol/l) configurano uno stato di deficit di Vitamina D che può essere associato a debolezza muscolare, dolore osseo e aumentato rischio di fratture ossee. Valori compresi tra 20 e 30 ng/ml (50-75 nmol/l) indicano uno stato di insufficienza⁵. Si parla di eccesso quando i livelli superano 100 ng/ml e d'intossicazione se superiori a 150 ng/ml (375 nmol/l). La carenza di Vitamina D è ancora particolarmente frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali⁶. È stato stimato che il 76% delle donne italiane tra 60 e 80 anni presenta livelli ematici di 25(OH)D inferiori ai 12 ng/ml in inverno⁷. Vari fattori possono giustificare questa carenza incluso lo scarso introito alimentare e la ridotta biosintesi cutanea in età senile, specie nei soggetti istituzionalizzati⁸.

Soggetti a rischio d'ipovitaminosi D

Soggetti a rischio d'ipovitaminosi D sono gli anziani, i soggetti con fototipo scuro e chi vive in latitudini con scarsa irradiazione solare (Tab. III). In particolare, gli anziani hanno una ridotta sintesi di Vitamina D sia sulla cute sia a livello renale e in genere si espongono poco al sole. I soggetti afro-americani presentano una fotosintesi ridotta di Vitamina D perché la melanina compete nell'assorbimento dei raggi ultravioletti. Nelle latitudini superiori al 35° parallelo (come New York, Parigi e Mosca) la luce solare in inverno manca di UVB ed è incapace di produrre previtamina D3. È oggetto di discussione ancora aperta se e quanto l'uso degli schermi solari possa essere in grado di inibire la fotosintesi cutanea di Vitamina D⁹.

Conseguenze cliniche del deficit di Vitamina D

Il deficit di Vitamina D è stato associato a malattie muscolo-scheletriche (miopatia, osteomalacia, osteoporosi), malattie cardiovascolari, autoimmuni e alcune neoplasie (Tab. IV)¹⁰.

TABELLA III. Fattori di rischio per il deficit di Vitamina D.

Razza nera
Età avanzata
Diete a povero contenuto di grassi riducono anche l'introito di vitamine liposolubili
Obesità
Sindromi da malassorbimento: malattie croniche infiammatorie intestinali, celiachia, gastroresezione, malattie biliari
Insufficienza renale
Farmaci inclusi antiepilettici, glucocorticoidi, farmaci per HIV, antifungini, colestiramina, citostatici

TABELLA IV. Patologie associate al deficit di Vitamina D.

Rachitismo, osteoporosi, osteomalacia, aumentato rischio di fratture ossee
Miopatie
Malattie cardiovascolari (infarto, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, ictus)
Malattie metaboliche (diabete mellito, dislipidemia, sindrome metabolica)
Neoplasie (colon, prostata, mammella)
Malattie immuno-mediate (sclerosi multipla, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, artrite reumatoide, Lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, vitiligine, dermatite atopica, psoriasi)
Malattie psichiatriche (depressione, autismo, schizofrenia)

Vitamina D e osteoporosi

La carenza di Vitamina D può causare rachitismo nell'infanzia, osteomalacia e/o osteoporosi nell'adulto e un aumentato rischio di fratture, in particolare del femore. L'introito di calcio e Vitamina D determina la massa minerale ossea¹¹. Compensando la carenza di Vitamina D si può migliorare lo stato di mineralizzazione ossea¹². Con la supplementazione di calcio e Vitamina D sono stati recentemente riportati anche effetti, su alcune caratteristiche strutturali dell'osso, indipendenti dalla sua massa, correlate alla sua resistenza. L'evidenza più convincente dell'utilità della somministrazione di supplementi di Vitamina D nei pazienti anziani è la capacità di ridurre il rischio di frattura. Una recente metanalisi ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di fratture femorali (-30% circa) e di quelle non-vertebrali (-14% circa) per dosi giornaliere di Vitamina D maggiori o uguali alle 800 UI¹³.

Vitamina D e miopatie

I recettori per la Vitamina D sono presenti anche sulle cellule muscolari e la loro espressione tende a diminuire con l'invecchiamento. La Vitamina D stimola la produzione di proteine muscolari, ma è in grado soprattutto di facilitare il trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, processo essenziale per la contrazione muscolare. In condizioni d'ipovitaminosi D sono stati descritti quadri di miopatia e di sarcopenia che si manifestano con difficoltà ad alzarsi dalla sedia, riduzione della forza muscolare, disturbi dell'equilibrio e conseguente aumento del rischio di cadute e quindi di fratture, specie in età senile¹⁴. La supplementazione di Vitamina D nei soggetti carenti è in grado di migliorare la forza muscolare. In un recente trial clinico randomizzato e controllato è stato osservato che la somministrazione giornaliera di 1000 UI di Vitamina D a donne anziane aumenta la forza muscolare nel gruppo di pazienti con tono muscolare più debole¹⁵.

Vitamina D e malattie cardiovascolari

La relazione tra Vitamina D e malattie cardiovascolari è controversa. I risultati di alcuni studi osservazionali mostrano una relazione significativa tra deficit di Vitamina D e aumentata mortalità per eventi cardiovascolari di varia natura¹⁶. Le malattie cardiovascolari sono eterogenee ed è possibile che gli effetti della Vitamina D siano diversi nel caso dell'ipertensione rispetto all'infarto del miocardio, lo scompenso o l'ictus. La plausibilità biologica dell'associazione tra carenza di Vitamina D e malattie cardiovascolari è data dal

fatto che il tessuto muscolare cardiaco e l'endotelio esprimono il recettore della Vitamina D. Il deficit di Vitamina D può indurre disfunzione endoteliale, riduzione della compliance vascolare e promuove l'infiammazione che è alla base dell'aterosclerosi. Tuttavia, non è stato dimostrato che ristabilire i livelli fisiologici di Vitamina D riduca il rischio cardiovascolare. Al contrario, sembra che la supplementazione di calcio possa aumentare il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari¹⁷. È stato inoltre recentemente osservato che condizioni geneticamente determinate che inducono deficit di Vitamina D sono associate ad aumentata mortalità per neoplasie ma non per eventi cardiovascolari¹⁸.

Vitamina D e neoplasie

Il deficit di Vitamina D è stato documentato in pazienti affetti da varie forme di neoplasia incluso il carcinoma della mammella, del colon e della prostata¹⁹. Nonostante la plausibilità biologica che la Vitamina D possa avere un ruolo nell'oncogenesi, le evidenze che la supplementazione di Vitamina D possa ridurre l'incidenza o la mortalità per neoplasia sono ancora limitate e controverse²⁰.

Vitamina D e neoplasie cutanee

La possibile relazione tra deficit di Vitamina D e aumentato rischio di neoplasie cutanee è stato oggetto di molti studi nel corso degli ultimi anni²¹. La Vitamina D ha un ruolo importante nel modulare il ciclo cellulare, l'apoptosi, riparare il DNA e sopprimere l'oncogenesi cutanea agendo sul suo recettore che è espresso dalle cellule neoplastiche dei carcinomi baso- e spino-cellulare²². È stato osservato che il calcitriolo topico, un derivato della Vitamina D per uso topico, può reprimere il meccanismo di trasduzione del segnale legato al pathway Hedgehog nelle cellule neoplastiche di basalioma nel topo, esercitando quindi un'attività oncosoppressiva²³. Diversi studi epidemiologici hanno documentato deficit di Vitamina D sia nei pazienti con melanoma, sia in quelli affetti da neoplasie cutanee non-melanoma (NMSC)²¹. Questi studi sono stati generalmente condotti in Paesi caratterizzati da elevate incidenze di neoplasie cutanee quali Australia, Stati Uniti ed Europa settentrionale, anche se non mancano studi condotti in Italia²⁴. Il limite di tali studi è dato dalla difficoltà di tenere in opportuna considerazione un importante fattore di confondimento rappresentato dall'esposizione al sole, che è la principale fonte di Vitamina D e allo stesso tempo un fattore di rischio per le neoplasie cutanee²⁵. L'effetto della supplementazione di Vitamina D nella prevenzione delle neoplasie cutanee non sembra clinicamente rilevante. Il trial clinico randomizzato "Women's Health Initiative" condotto su un campione di 36.282 donne di età compresa tra 50 e 79 anni in follow-up per 7 anni ha escluso che la supplementazione giornaliera di 1.000 mg di calcio e di 400 UI di Vitamina D3 possano ridurre la incidenza di melanoma e il cancro della pelle senza melanoma (NMSC)²⁶.

Vitamina D e malattie autoimmuni

Il deficit di Vitamina D è stato riportato anche in associazione con molte malattie autoimmuni, quali la sclerosi multipla, il diabete mellito tipo 1, la tiroidite di Hashimoto, le malattie

infiammatorie croniche dell'intestino, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico e la sindrome di Sjögren's (Tab. IV)²⁷.

Vitamina D e artrite reumatoide

Il deficit di Vitamina D è stato riportato in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR)²⁸. È stato osservato che il rischio di ammalarsi di AR è inversamente correlato all'esposizione solare, all'introito alimentare di Vitamina D e ai suoi livelli sierici²⁹. L'ipovitaminosi D in pazienti affetti da AR è frequente in Italia anche nelle regioni del Sud esposte a una maggiore insolazione³⁰. Si ipotizza che il deficit di Vitamina D possa essere la conseguenza della disabilità fisica, che causa una ridotta mobilità e, di conseguenza, una ridotta esposizione solare. È stata osservata anche una correlazione positiva tra livelli sierici di Vitamina D e probabilità di remissione e/o di risposta favorevole alla terapia³¹. La supplementazione di Vitamina D nei pazienti carenti con AR può essere indicata anche per la prevenzione dell'osteoporosi secondaria in chi è in terapia cronica cortisonica.

Vitamina D e Lupus Eritematoso Sistemico

Il fatto che l'ipovitaminosi D sia piuttosto comune nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) non sorprende considerando che l'esposizione solare è notoriamente controindicata in questi pazienti perché è un fattore di rischio per la riacutizzazione del LES. A sostenere l'ipotesi di un possibile ruolo patogenetico della Vitamina D nel LES vi sono le associazioni con alcuni polimorfismi dei geni del recettore per la Vitamina D³². Come per l'AR, anche nel LES vi sono studi che correlano inversamente i livelli di Vitamina D con l'attività di malattia, anche in pazienti pediatrici³³. È stato anche osservato che riacutizzazioni di LES possono essere associate a riduzioni stagionali dei livelli sierici di Vitamina D³⁴.

Vitamina D e patologie dermatologiche

I cheratinociti sono le uniche cellule che, grazie ai raggi ultravioletti B, sono in grado di sintetizzare Vitamina D₃ (colecalciferolo) a partire dal 7-deidrocolesterolo. I cheratinociti, oltre al recettore per la Vitamina D, possiedono sia la 25- sia l'1 α -idrossilasi e sono pertanto in grado di produrre il metabolita attivo della Vitamina D (calcitriolo) che, agendo in modo autocrino e paracrino, stimola la loro proliferazione e il loro differenziamento³⁵. Il corretto differenziamento dei cheratinociti è importante per l'integrità e la funzione di barriera epidermica. I peptidi antimicrobici sono mediatori dell'immunità innata della cute e la proteggono dalle infezioni. Le catelecidine sono peptidi antimicrobici prodotti dai granulociti neutrofili e dai cheratinociti che esercitano sia un'azione microbicida diretta, sia di stimolo sulla risposta immune cellulo-mediata contro gli agenti patogeni³⁶. Sono state descritte delle alterazioni dell'espressione e dell'attività della catelecidina sia nella psoriasi sia nella dermatite atopica, in cui il deficit di catelecidina facilita le sovra-infezioni microbiche e virali³⁷. Nella rosacea è stato ipotizzato un ruolo della catelecidina nel promuovere l'infiammazione e la risposta vasomotoria³⁸. I meccanismi che regolano l'espressione della catelecidina sono in gran parte sconosciuti, anche se recentemente è stato valorizzato il ruolo della Vitamina D

come principale regolatore dell'espressione della catelicidina LL-37. Il pathway della Vitamina D può quindi essere rilevante nella difesa contro le infezioni mediante la regolazione dell'espressione dei peptidi antimicrobici³⁹. La Vitamina D ha un ruolo quindi anche nella regolazione del sistema immunitario cutaneo⁴⁰. In particolare, essa è in grado di inibire la produzione linfocitaria dell'interleuchina (IL)-1, IL-6, TNF- α e interferone- γ (INF- γ), potenti mediatori della risposta infiammatoria^{41,42}. Le principali patologie dermatologiche immuno-mediate associate a deficit di Vitamina D sono la vitiligine, la dermatite atopica e la psoriasi.

Vitiligine

La vitiligine è un disordine acquisito della pigmentazione su base autoimmune. La Vitamina D stimola la melanogenesi e l'attività della tirosinasi dei melanociti umani⁴³. Sono stati descritti dei polimorfismi del gene del recettore della Vitamina D che conferiscono maggiore suscettibilità a sviluppare la vitiligine. In particolare, in uno studio condotto in Cina su 749 pazienti affetti da vitiligine e 763 controlli è stato riscontrato che gli alleli Bsm1-B, Apal-A e Taq1-t conferiscono una minore suscettibilità a sviluppare vitiligine e il genotipo FokI ff o Apal AA si associa a livelli sierici di Vitamina D significativamente più alti rispetto al genotipo FF o aa⁴⁴. Alcuni studi epidemiologici osservazionali hanno evidenziato un'associazione significativa tra deficit di Vitamina D e vitiligine. Uno studio recentemente pubblicato ha riscontrato livelli di Vitamina D < 20 ng/ml nel 97,5% dei soggetti affetti da vitiligine⁴⁵. In un ulteriore studio condotto in Croazia da Ustun et al. è stato osservato che il 52% dei pazienti aveva valori di Vitamina D inferiori ai 15 ng/mL⁴⁶. Va tuttavia anche riportato che Xu et al. hanno osservato una carenza di Vitamina D con una frequenza simile sia in 171 pazienti con vitiligine sia nei 51 controlli sani in Cina⁴⁷.

Dermatite atopica

La dermatite atopica è una malattia infiammatoria cronica della cute molto frequente, specie in età pediatrica, che presenta un andamento remittente recidivante e migliora generalmente con l'esposizione ai raggi ultravioletti. La dermatite atopica è stata associata a deficit di Vitamina D sia in età pediatrica sia adulta. Uno studio osservazionale condotto su una popolazione coreana di 15.212 soggetti ha confermato che bassi livelli di Vitamina D sono osservabili nei pazienti adulti con dermatite atopica, ma non con rinite allergica, asma o altre forme di sensibilizzazione allergica⁴⁸. Tale carenza è stata confermata anche in età pediatrica. In particolare, in uno studio condotto in Cina su una popolazione di 498 bambini di età media 10 anni, è stato riportato che il 48% circa dei bambini presentava livelli sierici di 25(OH)D inferiori a 10 ng/ml⁴⁹. È stata anche descritta una correlazione inversa tra i livelli di Vitamina D e la gravità della dermatite atopica, misurata con lo SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), in 73 pazienti in età infantile (età media 33 mesi)⁵⁰. Non è stata, invece, riscontrata una correlazione tra livelli di 25(OH)D e IgE⁵¹. Molto interesse ha suscitato il riscontro di una correlazione inversa tra i livelli di Vitamina D nel cordone ombelicale materno e il rischio di sviluppare broncospasmo e dermatite atopica all'età di 5 anni⁵². Il ruolo della supplementazione di Vitamina D è stato studiato con risultati controversi. In particolare, è stato condotto uno studio multicentrico, placebo-controllato su 30 pazienti adulti con dermatite atopica che sono stati trattati con 4000 UI al giorno di colecalciferolo per 21 giorni.

Al termine dello studio è stato riscontrato un aumento significativo del 25(OH)D sierico, ma non ci sono state modificazioni della gravità della dermatite atopica, misurata con lo score EASI (*Eczema Area and Severity Index*), né dei livelli di catelicidina, beta defensina-3 e IL-13⁵³. È stato, inoltre, condotto uno studio clinico placebo-controllato randomizzato su 107 bambini di 9 anni di età in Mongolia, in cui la supplementazione di 1.000 UI al giorno per 1 mese ha indotto un miglioramento clinicamente significativo della dermatite atopica. Sono stati inclusi pazienti con dermatite atopica con riferito peggioramento durante il periodo di transizione autunno-inverno⁵⁴.

Psoriasi

Il deficit di Vitamina D è stato riportato anche nei pazienti con psoriasi in diversi studi osservazionali. In particolare, in uno studio condotto a Firenze, Ricceri et al. hanno osservato che il 97% dei pazienti con psoriasi presentava livelli di Vitamina D inferiori a 30 ng/ml⁵⁵. In un altro studio condotto a Verona su 145 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche, 112 da artrite reumatoide e 141 controlli, sani abbiamo osservato che il deficit di Vitamina D [livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml] era significativamente maggiore nei pazienti affetti da psoriasi rispetto a quelli affetti da AR o nei controlli⁵⁶. Tale carenza nella popolazione psoriasica era particolarmente frequente nel periodo invernale rispetto a quello estivo (81% vs. 37%). Un altro studio condotto in Spagna ha mostrato che il deficit di Vitamina D interessa più frequentemente i pazienti con psoriasi e sindrome metabolica che i controlli e vi è una correlazione inversa tra 25(OH)D e glicemia e lipidi⁵⁷. Sono stati condotti sette trial clinici in aperto che hanno studiato l'efficacia della supplementazione della Vitamina D3 nella psoriasi e due nell'artrite psoriasica. Nell'unico trial randomizzato, placebo-controllato, 9 su 20 pazienti (45%) trattati con 1 µg/die di 1-idrossivitamina D3 hanno mostrato un debole miglioramento rispetto agli 8 su 21 (38%) trattati con placebo. Tale differenza non era statisticamente significativa⁵⁸. Menzione a parte merita l'impiego dei derivati topici della Vitamina D nella psoriasi per uso topico che includono il calcipotriolo, il tacalcitolo e il calcitriolo. Essi agiscono inibendo la proliferazione dei cheratinociti e stimolandone la differenziazione; inoltre, esercitano un'attività antinfiammatoria e immunomodulatrice riducendo la proliferazione di beta defensina 2 e 3, IL17A, IL17F e IL8. Non inducono ipercalcemia se somministrati per dosaggi settimanali inferiori a 100 g. A differenza del cortisone, l'applicazione prolungata non induce atrofia cutanea. Il principale effetto collaterale è l'irritazione cutanea, per cui tali farmaci sono inadeguati al trattamento delle lesioni del volto o delle pieghe⁵⁹.

Considerazioni sul fabbisogno e supplementazione di Vitamina D

Il fabbisogno di Vitamina D varia a seconda dell'età del soggetto e delle sue eventuali comorbidità. Il fabbisogno minimo raccomandato di Vitamina D è di 400 UI (pari a 10 µg) dal secondo mese di vita fino all'adolescenza, 600 UI (pari a 15 µg) in età adulta e 800 UI (20 µg) sopra i 70 anni⁶⁰. In condizioni di ridotta esposizione solare, d'ipovitaminosi D, di precarie condizioni nutrizionali o malassorbimento, in caso di terapia cronica con corti-

sonici o di malattie immuno-mediate, incluse quelle della cute, il fabbisogno è maggiore. In particolare, le linee guida italiane della Società Italiana di Reumatologia raccomanda l'assunzione giornaliera di 1.200-2.000 UI di Vitamina D⁶¹. Studi recenti hanno, infatti, mostrato che la supplementazione giornaliera di 800 UI di Vitamina D e 1 g di calcio normalmente suggerita per l'osteoporosi sono incapaci di normalizzare il paratormone sierico⁶². Si ritiene che il livello auspicabile di 25(OH)D, che finora era considerato superiore alle 50 nmol/l (20 ng/ml), debba in realtà essere ulteriormente innalzato a 75 nmol/l (30 ng/ml). In condizioni di carenza di Vitamina D si raccomanda una dose di carico per ripristinare i depositi e una dose di mantenimento se persiste il rischio di carenza di 800-2.000 UI al giorno con dei controlli periodici della Vitamina D. La Vitamina D è poco presente nei cibi. La maggiore fonte è costituita dai grassi animali contenuti soprattutto nei pesci grassi (ad esempio il salmone) e nei latticini. Per poter garantire un apporto adeguato di Vitamina D con la dieta, specie nei soggetti anziani, sarebbe necessario aggiungere ulteriormente con Vitamina D i prodotti lattiero-caseari, cosa che avviene per ora solo nei paesi del nord Europa. L'impossibilità di assicurare un apporto adeguato di Vitamina D con la dieta rende indispensabile attuare programmi di prevenzione d'ipovitaminosi D che prevedano la somministrazione di supplementi soprattutto negli anziani e nei soggetti a rischio. È opportuno assicurare sul possibile rischio di sovradosaggio in caso di supplementazione. La supplementazione di Vitamina D in forma di coledaliferolo è del tutto sicura perché solo la quantità necessaria all'organismo (rigidamente regolata secondo i livelli di paratormone, calcemia e fosforemia) verrà idrossilata e quindi trasformata nell'ormone attivo (calcitriolo). L'unica condizione in cui è opportuno essere prudenti nella supplementazione di Vitamina D è la sarcoidosi per il rischio d'ipercalcemia⁶³. La tollerabilità ottimale e i costi molto contenuti fanno del coledaliferolo una risorsa terapeutica indicata per programmi di prevenzione anche su larga scala e la sua somministrazione può essere raccomandata anche senza aver preliminarmente controllato i livelli sierici di 25(OH)D. Al contrario l'uso dei metaboliti già idrossilati (ormone già attivo) sfugge a tutti i meccanismi fisiologici di controllo già descritti e quindi può esporre al rischio di ipercalcemia. Di conseguenza la prevenzione della carenza di Vitamina D con metaboliti attivi (tranne che nei pazienti con insufficienza renale medio-grave) è del tutto ingiustificata.

Conclusioni

Il deficit di Vitamina D è una condizione comune nella popolazione italiana e la sua prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età, con l'obesità, con la scarsa esposizione al sole e la stagione invernale. I dati epidemiologici suggeriscono di presumere carenti tutti gli anziani che non stiano assumendo supplementi. In ambito dermatologico vi sono evidenze che sia patologie immuno-mediate, quali la vitiligine, dermatite atopica e psoriasi, sia neoplastiche, come gli epitelomi e il melanoma, si possano associare a deficit di Vitamina D. Il significato clinico dell'ipovitaminosi D in queste patologie e l'importanza della supplementazione sono ancora oggetto di studio. Il dosaggio della 25(OH)D sierica rappresenta il metodo più appropriato e raccomandabile per stimare lo stato di replezione vitaminica D in queste condizioni. In presenza di carenza o insufficienza è indicato supplementare con dosi opportune di Vitamina D₃ tali a compensare il deficit vitaminico.

Bibliografia

- 1 Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. *The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement*. *Endocr Rev* 2012;33:456-92.
- 2 Holick MF. *Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need?* *Adv Exp Med Biol* 2014;810:1-16.
- 3 Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, et al. *Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review*. *Eur J Nutr* 2014;53:367-74.
- 4 van der Velde RY, Brouwers JR, Geusens PP, et al. *Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice*. *Food Nutr Res* 2014 Aug 7;58.
- 5 Holick MF. *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
- 6 Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, et al. *Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients*. *Br J Nutr* 1999;81:133-7.
- 7 Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. *Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors*. *Osteoporos Int* 2003;14:577-82.
- 8 Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. *Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences*. *Osteoporos Int* 2001;12:1026-30.
- 9 Kannan S, Lim HW. *Photoprotection and vitamin D: a review*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014;30:137-45.
- 10 Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. *Vitamin D: beyond bone*. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
- 11 Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. *Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare*. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331-47.
- 12 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. *A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention*. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- 13 Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. *Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med* 2011;155:827-38.
- 14 Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. *The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism*. *Endocr Rev* 2013;34:33-83.
- 15 Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al. *Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis*. *Osteoporos Int* 2011;22:859-71.
- 16 Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. *Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality*. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
- 17 Pines A, Langer RD. *The cardiovascular safety aspects of calcium supplementations: where does the truth lie? A personal perspective*. *Climacteric* 2015;18:6-10.
- 18 Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, et al. *Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts*. *BMJ* 2014;349:doi: 10.1136/bmj.g6330.
- 19 Pereira F, Larriba MJ, Muñoz A. *Vitamin D and colon cancer*. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:R51-71.
- 20 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. *Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007469.
- 21 Caini S, Boniol M, Tosti G, et al. *Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis*. *Eur J Cancer* 2014;50:2649-58.
- 22 Nemazannikova N, Antonas K, Dass CR. *Vitamin D: metabolism, molecular mechanisms, and mutations to malignancies*. *Mol Carcinog* 2014;53:421-31.

- 23 Albert B, Hahn H. *Interaction of hedgehog and vitamin D signaling pathways in basal cell carcinomas*. Adv Exp Med Biol 2014;810:329-41.
- 24 Vinceti M, Malagoli C, Fiorentini C, et al. *Inverse association between dietary vitamin D and risk of cutaneous melanoma in a northern Italy population*. Nutr Cancer 2011;63:506-13.
- 25 Mason RS, Reichrath J. *Sunlight vitamin D and skin cancer*. Anticancer Agents Med Chem 2013;13:83-97.
- 26 Tang JY, Fu T, Leblanc E, et al. *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial*. J Clin Oncol 2011;29:3078-84.
- 27 Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, et al. *Vitamin D and autoimmunity. Second part: Clinical aspects*. Rev Med Interne 2012;33:87-93.
- 28 Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. Arthritis Rheum 2004;50:72-77.
- 29 Arkema EV, Hart JE, Bertrand KA, et al. *Exposure to ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Study*. Ann Rheum Dis 2013;72:506-11.
- 30 Rossini M, D'Avola G, Muratore M, et al. *Regional differences of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis patients in Italy*. Reumatismo 2013;65:113-20.
- 31 Varenna M, Manara M, Cantatore FP, et al. *Determinants and effects of vitamin supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol 2012;30:714-9.
- 32 Zhou TB, Jiang ZP, Lin ZJ, et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of systemic lupus erythematosus*. J Recept Signal Transduct Res 2014;22:1-7.
- 33 Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, et al. *Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy*. Lupus Sci Med 2014;1:e000011.
- 34 Mok CC. *Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update*. Expert Rev Clin Immunol 2013;9:453-63.
- 35 Bikle DD. *Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology*. Rev Endocr Metab Disord 2012;13:3-19.
- 36 Ryu S, Song PI, Seo CH, et al. *Colonization and infection of the skin by S. aureus: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides*. Int J Mol Sci 2014;15:8753-72.
- 37 Kopfnagel V, Harder J, Werfel T. *Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:531-6.
- 38 Kim JY, Kim YJ, Lim BJ, et al. *Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea*. Yonsei Med J 2014;55:1648-55.
- 39 Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, et al. *Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3*. Arch Dermatol Res 2010;302:401-8.
- 40 Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, et al. *Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review*. Autoimmun Rev 2011;10: 733-43.
- 41 Griffin MD, Xing N, Kumar R. *Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation*. Annu Rev Nutr 2003;23:117-45.
- 42 Karthaus N, van Spriel A, Looman WG N, et al. *Vitamin D Controls Murine and Human Plasmacytoid Dendritic Cell Function*. J Invest Dermatol 2014;134:1255-64.
- 43 Al Ghamdi K, Kumar A, Moussa N. *The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013;79:750-8.
- 44 Li K, Shi Q, Yang L, et al. *The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo*. Br J Dermatol 2012;167:815-21.

- 45 Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. *Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:34-40.
- 46 Ustun I, Seraslan G, Gokce C, et al. *Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris*. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22:110-3.
- 47 Xu X, Fu WW, Wu WY. *Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study*. *PLoS One* 2012;7:e52778.
- 48 Cheng HM, Kim S, Park GH, et al. *Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1048-55.
- 49 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.
- 50 Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. *Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations*. *Pediatr Dermatol* 2013;30:359-63.
- 51 Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship*. *Allergy* 2009;64:613-620.
- 52 Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al. *Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-53.
- 53 Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. *A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:781-9.
- 54 Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:831-5.e1.
- 55 Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, et al. *Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis*. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:511-2.
- 56 Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, et al. *Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis*. *Br J Dermatol* 2012;166:505-10.
- 57 Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, et al. *Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study*. *Acta Derm Venereol* 2014;94:142-5.
- 58 Siddiqui MA, Al-Khawajah MM. *Vitamin D3 and psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled study*. *J Dermatolog Treat* 1990;1:243-5.
- 59 Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, et al. *Combination treatments for psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Dermatol* 2012;148:511-22.
- 60 Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington, DC: National Academies Press (US) 2011.
- 61 Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. *Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases*. *Reumatismo* 2011;63:129-47.
- 62 Rossini M, Viapiana O, Gatti D, et al. *The long term correction of vitamin D deficiency: comparison between different treatments with vitamin D in clinical practice*. *Minerva Med* 2005;96(2 Suppl 2):1-7.
- 63 Sage RJ, Rao DS, Burke RR, et al. *Preventing vitamin D toxicity in patients with sarcoidosis*. *J Am Ac Dermatol* 2011;64:795-6.

