

# Journal of Plastic Dermatology

ISSN 2035-0686

Official Journal of the ISPLAD



Reprint from Vol. 7, n. 2, 2011

International-Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology

ISPLAD

## **Vitamina D e cute: metabolismo, fisiologia, patologia**

Adele Sparavigna

Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale  
45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano  
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

Indexed in: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE



## Journal of Plastic Dermatology

---

Volume 7, n. 2, 2011



**Scripta Manent s.n.c.**  
Via Bassini, 41 - 20133 Milano  
Tel. 0270608091/0270608060 - Fax 0270606917  
E-mail: [scriman@tin.it](mailto:scriman@tin.it)  
Registr. Tribunale di Milano n. 102 del 14/02/2005

Direttore Responsabile *Pietro Cazzola*  
Direzione Generale *Armando Mazzù*  
Direzione Marketing *Antonio Di Maio*  
Consulenza grafica *Piero Merlini*  
Impaginazione *Stefania Cacciaglia*

È vietata la riproduzione totale o parziale,  
con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni  
e fotografie senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori  
degli articoli.

# Vitamina D e cute: metabolismo, fisiologia, patologia

Adele Sparavigna

## SUMMARY

Vitamin D and the skin: metabolism in health and disease

*Recent studies underline the importance of extramusculoskeletal effects of vitamin D. In fact, impairment of vitamin D is linked to some solid tumors, autoimmune disease and inflammation. Vitamin D can be photoconverted in the skin or administered orally: the many variables which can interfere with both mechanisms are discussed. Skin is at the same time a site of production and a target organ for this steroidal hormone.*

**KEY WORDS:** Vitamin D, Vitamin D synthesis, Ultraviolet irradiation, Sun exposure, Sunfilters

Adele Sparavigna



## Metabolismo della vitamina D

La vitamina D è un ormone steroideo dotato di azioni pleiotropiche sulla maggior parte dei tessuti. La forma attiva della vitamina, 1,25-diidrossicolecalciferolo gioca un ruolo essenziale nell'omeostasi calcio/fosforo, nella mineralizzazione dell'osso e nella crescita scheletrica ma recentemente anche altri importanti ruoli sono stati scoperti. Una definizione esatta di un tasso fisiologico di vitamina D rimane controverso ma in generale livelli circolanti della forma predominante della vitamina, il 25-idrossicolecalciferolo, < 50 nmol/l possono rappresentare un problema per la salute pubblica, mentre livelli di 50-75 nmol/l sono considerati adeguati e > 75 nmol/l (30 ng/ml) ottimali.

La scoperta che la vitamina D può essere sintetizzata nell'organismo dei mammiferi a livello della cute esposta alle radiazioni ultraviolette risale agli anni venti, ma il meccanismo e la sequenza delle reazioni chimiche coinvolte in questo processo sono stati chiariti a partire dal 1980. La fotoproduzione di vitamina D avviene con la sintesi della provitamina D<sub>3</sub>, a partire dal 7-deidrocolesterolo. Nella maggior parte dei vertebrati, compreso l'uomo, questa molecola è prodotta in grandi quantità nella cute ed incorporata nei bilayer lipidici di membrana di cellule del derma e dell'epidermide. Quando la cute è esposta alla luce solare, il 7-deidrocolesterolo

assorbe la radiazione UVB nel range di lunghezza d'onda 290-315 nm. L'energia assorbita rompe i legami chimici presenti nella molecola e li riarrangia, dando origine alla formazione della provitamina D<sub>3</sub>. Nella cute, la provitamina D<sub>3</sub> viene sottoposta ad una trasformazione rapida, termoindotta, in vitamina D<sub>3</sub>. Una volta sintetizzate, la provitamina D<sub>3</sub> e la vitamina D<sub>3</sub> continuano ad assorbire radiazioni UV in un ampio range di lunghezze d'onda. Questo può portare alla frammentazione di queste molecole in prodotti biologicamente inerti. Per questo motivo, durante la prolungata esposizione agli UV, si raggiunge uno stato di equilibrio in cui solo il 10-15% del 7-deidrocolesterolo cutaneo viene convertito in provitamina D<sub>3</sub>.

Verosimilmente questo processo di fotoregolazione assicura che non vengano raggiunti livelli tossici di vitamina D<sub>3</sub> in seguito ad una esposizione solare eccessiva. La vitamina D<sub>3</sub> sintetizzata a livello cutaneo, è rilasciata dalla membrana plasmatica ed entra nel torrente circolatorio legata alla *vitamin D-binding protein* (DBP). Le concentrazioni sieriche di vitamina D<sub>3</sub> raggiungono il massimo dalle 24 alle 48 ore dopo l'esposizione alle radiazioni ultraviolette. Successivamente tali livelli decrescono esponenzialmente con una emivita sierica variabile dalle 36 alle 78 ore. La vitamina D<sub>3</sub> in quanto molecola liposolubile può

essere immagazzinata a livello degli adipociti del tessuto sottocutaneo o del grasso omentale per poter essere utilizzata successivamente e questo prolunga l'emivita della vitamina nell'organismo fino a circa due mesi. La vitamina  $D_3$  circolante è convertita nel fegato, dall'enzima D-25-idrossilasi, in  $25(OH)D_3$ , la principale forma circolante della vitamina D e la molecola misurata tipicamente dalle analisi di laboratorio. I livelli e la durata dell'incremento della vitamina  $25(OH)D_3$  in seguito ad irradiazione ultravioletta o in seguito all'ingestione della stessa dipendono dalla regolazione dell'enzima D-25-idrossilasi e sono quindi variabili.

L'emivita della  $25(OH)D_3$  è di circa 15 giorni ed essa rappresenta una forma pressoché biologicamente inattiva a livelli fisiologici.

La sua attivazione richiede la conversione in  $1,25(OH)_2D_3$  a livello soprattutto del rene da parte dell'enzima  $25(OH)D-1\alpha$ -idrossilasi. La produzione di  $1,25(OH)_2D_3$  è strettamente regolata da una serie di fattori, i più importanti dei quali sono il fosforo sierico ed i livelli di paratormone (PTH). Anche il suo catabolismo è strettamente regolato ma il turnover è rapido con un'emivita stimata dalle 3 alle 21 ore.

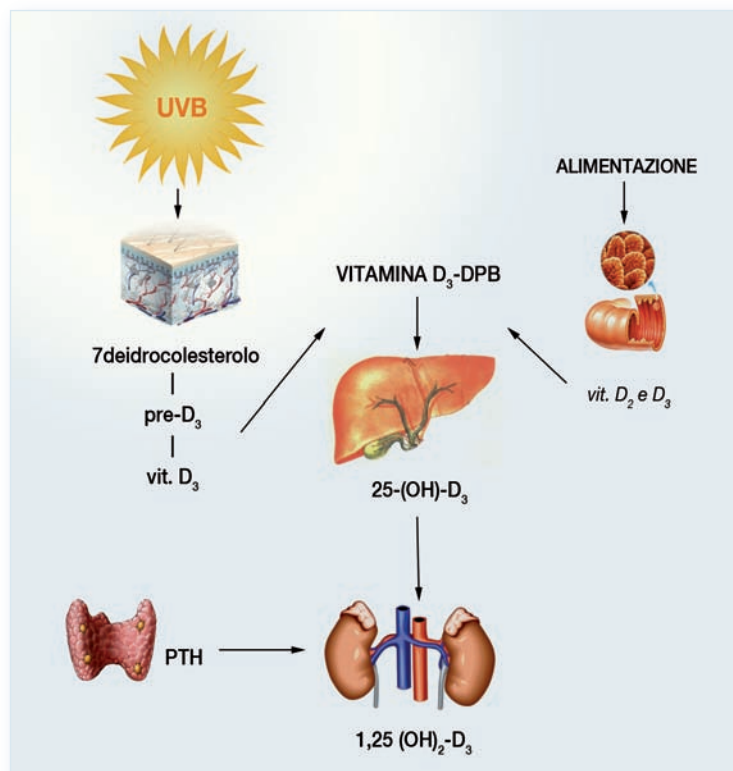
## Fattori che influenzano la sintesi di vitamina D

### Esposizione alle radiazioni ultraviolette

Qualsiasi processo in grado di interferire sulla quantità di UVB che agisce sulla pelle può alterare significativamente la produzione di vitamina  $D_3$ . L'UVB è la porzione dello spettro elettromagnetico che va da 280 a 320 nm. Lo spettro d'azione dell'UV dimostra una relativa efficacia delle radiazioni UV di differente lunghezza d'onda nel produrre una risposta biologica. Per la sintesi cutanea di vitamina  $D_3$ , lo spettro d'azione cade nell'UVB. Lunghezze d'onda ottimali per la produzione di vitamina  $D_3$  risiedono tra i 295 nm ed i 300 nm, con un picco di attività a 297 nm. La quantità di radiazione UVB che raggiunge la superficie terrestre è influenzata da una serie di fattori. Dato che la radiazione UV deve passare attraverso lo strato di ozono atmosferico, questo è in grado di assorbire tutte le lunghezze d'onda inferiori ai 280 nm. Una riduzione del 12,5% dell'ozono atmosferico, quale quello che si sta verificando in determinate regioni, risulterebbe in un incremento approssimativo del 15% di radiazione UVB. L'UVB può essere assorbito, ri-

**Figura 1.**

Metabolismo della vitamina D.



fratto o riflesso dalle particelle presenti nell'atmosfera terrestre, incluso ossigeno, nitrati, aerosol, vapore acqueo, particelle inquinanti e materiale delle nuvole. Per esempio, le particelle di carbone nero generate dalla combustione degli oli fossili e la biomassa sono in grado di ridurre la radiazione a livello della superficie terrestre fino al 5% in un ambiente tipicamente urbano, mentre una combustione di biomasse, quale quella che si verifica nelle foreste pluviali del Brasile, può comportare una locale riduzione di UVB fino all'81%. Persino in assenza di un inquinamento significativo, le colonne di vapore acqueo nelle nuvole spesse può ridurre l'UVB all'1% rispetto alle quote riscontrabili nel cielo terso, causando una completa cessazione della produzione di vitamina  $D_3$  persino all'equatore. Un altro importante fattore in grado di influenzare la radiazione UVB è l'angolo solare allo Zenith, che è l'angolo compreso tra la linea verticale locale ed una linea tracciata tra l'osservatore ed il sole. Più questo angolo è piccolo (quando il sole è alto nel cielo) più intensa è la radiazione UV. Ciò è dovuto a due distinti processi. Primo, quando l'UV colpisce una superficie con una

determinata angolatura, la sua energia incidente si diffonde su una superficie più ampia. Secondo, un angolo allo zenith maggiore forza la radiazione UV a viaggiare attraverso una porzione più ampia dell'atmosfera. L'ora del giorno, la data e la latitudine si combinano per stabilire un angolo solare allo zenith per uno specifico punto ed un dato momento. In generale, i livelli di radiazione UVB raggiungono un massimo a mezzogiorno d'estate. Al di sotto di una latitudine di 35° nord, la radiazione UVB è sufficiente per una corretta sintesi di vitamina D<sub>3</sub> tutto l'anno. A latitudini maggiori la produzione di vitamina D<sub>3</sub> è fortemente ostacolata durante l'inverno. Per esempio, a Roma (latitudine 41.9° nord) la sintesi cutanea di vitamina D<sub>3</sub> è molto ridotta da novembre a febbraio. Dieci gradi più a nord, a Berlino (latitudine 52.5° nord) o ad Amsterdam (latitudine 52.4° nord) la sintesi di vitamina D<sub>3</sub> praticamente cessa da ottobre ad aprile. Il gran numero di variabili in grado di influenzare l'esposizione agli UVB rende difficoltoso stimare la produzione di vitamina D<sub>3</sub> in un dato posto in un determinato momento. Per avere un'idea di tale complessità, i ricercatori hanno sviluppato metodi per tradurre l'esposizione alla radiazione UV sotto diverse condizioni in termini di vitamina D prodotta. Le dosi efficaci di UV vengono espresse in termini di vitamina D<sub>3</sub> orale basandosi sulla stima che l'esposizione del 25% della superficie corporea al 25% della MED individuale incrementa i livelli di vitamina D allo stesso modo di una dose di 1.000 UI. Questa stima non è però esente da critiche, in quanto è stata approntata su un numero esiguo di soggetti, di cui non si è tenuto conto dell'età, del sesso, dell'indice di massa corporea, del veicolo in cui era disciolta la vitamina somministrata per os. Tutti i modelli di calcolo fin qui pubblicati sono stati generati basandosi su condizioni di base specifiche e calcolando l'irradiazione UV su di una superficie orizzontale, mentre è ben noto che le esposizioni UV variano minuto per minuto a causa delle condizioni atmosferiche e della posizione corporea del soggetto. Alla luce di questi fattori e delle variazioni molto ampie nella correlazione dose-risposta, risulta veramente difficile quantificare lo stato del metabolismo della vitamina D senza eseguire un dosaggio diretto dei livelli di vitamina D nel sangue. Uno studio pubblicato su BMC Public Health ha preso in considerazione eventuali effetti dell'inquinamento atmosferico sull'irradiazione ultravioletta e le relative conseguenze sul metabolismo della vitamina D in 200 donne iraniane. In

particolare, sono stati confrontati i livelli di vitamina D nel sangue di donne provenienti da un'area urbana fortemente inquinata (Teheran) e da un'area a basso inquinamento (Ghazvin). Effettivamente, si sono riscontrate importanti e significative differenze nei livelli sierici di vitamina D attiva tra i due gruppi, essendo i valori delle donne provenienti dall'area a basso inquinamento maggiori. Pertanto, vivere in un'area inquinata gioca un ruolo molto importante nelle carenze di vitamina D.

### Fattori cutanei

Prima di interagire con il 7-deidrocolesterolo, i livelli di energia UVB in grado di raggiungere le sedi in cui la vitamina D viene sintetizzata sono ulteriormente attenuati da fattori quali abbigliamento, filtri solari, contenuto di melanina dell'epidermide. La capacità dei tessuti di interferire con le radiazioni UV dipende da molteplici caratteristiche. Le fibre leggere, non sintetiche come il cotone ed il lino sono meno efficaci nel bloccare gli UV rispetto a lana, seta, nylon e poliestere. Lo sbiancamento del cotone risulta in una trasmissione della radiazione UV incidente del 24%, mentre un medesimo tessuto non sbiancato lascia passare solo il 14.4%. Come prevedibile, trame più fitte trasmettono meno radiazioni di quelle più larghe.

Ciascuna di queste caratteristiche dei tessuti ha quindi la potenzialità di influenzare la quota di radiazioni UVB efficace sulla produzione di vitamina D nella pelle. Per quanto riguarda il colore dei tessuti, una lana nera riduce l'irradianza dell'UVB del 98,6% mentre il cotone bianco la riduce del 47,7%. In ogni caso, entrambi i tipi di tessuti si sono dimostrati in grado di sopprimere la sintesi di vitamina D<sub>3</sub> in vitro in seguito a 40 minuti di luce solare simulata o in volontari sottoposti su tutto il corpo ad una irradiazione UV pari a 6MED. I prodotti solari interferiscono con le interazioni UVB-7-deidrocolesterolo assorbendo, riflettendo o trasmettendo la radiazione UV incidente. In vitro, l'applicazione di acido para-aminobenzoico (PABA) al 5% su campioni di cute è in grado di sopprimere la foto conversione in vitamina D<sub>3</sub>. Una singola applicazione su tutto il corpo di un filtro PABA con fattore di protezione 8 è in grado di bloccare l'incremento dei livelli di vitamina D<sub>3</sub> in seguito all'esposizione ad 1MED. Anche la quantità di prodotto solare applicata è importante. La determinazione del fattore di protezione solare viene eseguita applicando 2mg/cm<sup>2</sup> di prodotto ma è noto che in normali

condizioni d'uso di solito si applicano quantità considerevolmente minori. In uno studio sull'argomento si è trovato che la tipica applicazione non supera 0.5 mg/cm<sup>2</sup> e che solo il 43% dei soggetti riapplica il prodotto ad intervalli di tempo adeguati. Studi a lungo termine sull'utilizzo dei prodotti solari hanno invece fornito risultati controversi sulla loro capacità di influenzare i livelli sierici di vitamina 25(OH)D<sub>3</sub>: in un caso, 20 soggetti presentavano un tasso di 40 nm/l verso 90 nm/l di soggetti di controllo, non utilizzatori di prodotti solari, equiparabili per sesso età ed esposizione al sole. Un altro studio, condotto in Australia, evidenziava invece piccole differenze dei livelli sierici della vitamina tra i due gruppi.

La melanina è un grosso polimero opaco la cui produzione è un fattore costituzionale di risposta all'assorbimento di UV da parte dei melanociti. La melanina assorbe efficacemente le radiazioni elettromagnetiche lungo l'intero spettro visibile-UV e quindi compete con il 7-deidrocolesterolo nell'assorbimento dei fotoni UVB. I soggetti con elevato contenuto di melanina (ad esempio le popolazioni africane) richiedono esposizioni UV più prolungate per generare dosaggi di vitamina 25(OH)D<sub>3</sub> equivalenti a quelli di soggetti con cute chiara. Ad esempio, donne afroamericane sono risultate 20 volte maggiormente esposte al rischio di ipovitaminosi D.

Anche i livelli di 7-deidrocolesterolo influenzano in maniera importante la sintesi cutanea di vitamina D<sub>3</sub>. Il tessuto cicatriziale post-ustione contiene solo circa il 40% del 7-deidrocolesterolo riscontrabile nella cute normale ed in assenza di somministrazione di vitamina D<sub>3</sub> i grandi ustionati sviluppano una progressiva ipovitaminosi D. C'è anche un declino dei livelli del 7-deidrocolesterolo nella cute correlato all'età. La concentrazione media di 7-deidrocolesterolo nell'epidermide di soggetti nel range di età 77-88 anni è più bassa del 65% di soggetti di età 21-29 anni. Probabilmente come conseguenza di questo fatto, uno studio successivo riportava che la produzione di vitamina D<sub>3</sub> in seguito all'esposizione di tutto il corpo alle radiazioni UV risultava essere inferiore del 78% in soggetti di età 62-80 anni rispetto a giovani di età 20-30 anni.

Infine, anche la temperatura cutanea svolge un importante ruolo nella sintesi di vitamina D. La conversione della provitamina D<sub>3</sub> in vitamina D<sub>3</sub> è un processo di isomerizzazione dipendente dalla temperatura, in quanto il tasso di isomerizzazione si correla direttamente con la temperatura cutanea. Uno studio eseguito sulla lucertola

Iguana iguana, il cui tasso di conversione è simile a quello della cute umana, ha dimostrato che l'isomerizzazione è 9 volte più rapida a 25° che a 5°C (50% di provitamina convertita in vitamina rispettivamente in 8 e 72 ore). A 37°C, il tempo di conversione del 50% di provitamina in vitamina nella cute umana scende a 2,5 ore. La temperatura cutanea a qualsiasi sede cutanea dipende da una serie di variabili compresi il flusso sanguigno, la conduttività termica, l'attività metabolica, la copertura dei vestiti, la temperatura ambiente, il flusso la pressione e l'umidità dell'aria. In condizioni normali, la temperatura cutanea è più alta della temperatura corporea e varia all'incirca tra 29° e 35°C.

## **B**iodisponibilità della vitamina D dopo ingestione orale o sintesi cutanea

### **Assorbimento gastrointestinale della vitamina D**

Sia che provenga dalla sintesi cutanea o dal consumo orale, la biodisponibilità della vitamina D dipende dall'assorbimento intestinale, dall'immagazzinamento a livello delle cellule adipose e dal metabolismo. La vitamina D della dieta è costituita da vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolo) contenuto in specie invertebrate, funghi e piante e dalla vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferolo) contenuta nei vertebrati. Ne sono ricchi il pesce azzurro, gamberetti, salmone, uova, formaggio, fegato e carne. Le vitamine D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> differiscono solo leggermente nella struttura chimica, tuttavia non è ancora definitivamente dimostrata l'equivalenza biologica tra le due forme. Entrambe sono molecole relativamente non polari e devono pertanto essere solubilizzate attraverso l'incorporazione nelle soluzioni micellari dei sali biliari prima di poter essere assorbite nella fase acquosa. L'assorbimento avviene primariamente nella parte prossimale del piccolo intestino ed è influenzato dalle secrezioni gastriche, pancreatiche e biliari, dalla formazione delle micelle, dalla captazione da parte dell'orletto delle membrane cellulari e dal trasporto attraverso le cellule intestinali. Qualsiasi processo in grado di provocare malassorbimento dei grassi a livello intestinale può interferire sull'assorbimento della vitamina D. In uno studio, ad esempio, l'assorbimento di vitamina D tritiata in soggetti normali era del 62.4%-91.3% della dose iniziale orale. In pazienti con celiachia, ostruzione

biliare, pancreatite cronica scendeva rispettivamente al 50%, < 28% e < 18%. In ciascuno di questi casi, il malassorbimento della vitamina D si correlava con la steatorrea.

Altre condizioni di alterato assorbimento della vitamina D includono l'insufficienza epatica, la fibrosi cistica, il morbo di Crohn ed il by-pass gastrico. Anche l'assunzione di agenti sequestranti i sali biliari (ad es. colestiramina) altera l'assorbimento della vitamina.

### Obesità

La vitamina D ottenuta sia dalla dieta che dalla sintesi cutanea è prontamente captata dal tessuto adiposo, il quale la immagazzina per il suo successivo rilascio ed utilizzo nei periodi di ridotta produzione, come ad esempio durante i mesi invernali. Ciononostante, la massa adiposa sembra essere inversamente correlata allo stato della vitamina D. Diversi studi hanno dimostrato che gli individui obesi tendono ad avere concentrazioni più basse di vitamina D<sub>3</sub> e 25(OH) D<sub>3</sub> rispetto ai soggetti normopeso. Ad esempio, in uno studio l'irradiazione UV di tutto il corpo ha prodotto un incremento del livelli di vitamina D<sub>3</sub> in misura del 57% in meno in soggetti obesi (BMI > 30) rispetto ai controlli normopeso (BMI 25). Nello stesso studio, i picchi sierici di vitamina D<sub>2</sub>, dopo ingestione di una dose pari a 50.000 UI risultavano inversamente correlati al BMI. Quindi, l'obesità è associata con una ridotta biodisponibilità della vitamina D ingerita e di quella sintetizzata a livello della cute. Un pannicolo adiposo eccessivo dimostra possedere un'attività sequestrante sulla vitamina.

### Regolazione della vitamina D

Gli enzimi coinvolti nel metabolismo della vitamina D, 25(OH)D e 1,25(OH)D giocano un ruolo importante nella regolazione della biodisponibilità di queste molecole. La forma attiva di vitamina D, l'1,25(OH)D è prodotta dall'enzima 25(OH)D-1 $\alpha$ -idrossilasi. Questo enzima è strettamente regolato dai livelli di fosforo e di PTH al punto che i livelli sierici di 1,25(OH)D sono stabili entro range molto ampi di vitamina D ingerita o sintetizzata. Ad esempio, nell'ipovitaminosi D, diagnosticata mediante il dosaggio di 25(OH)D, i livelli di 1,25(OH)D possono essere normali o addirittura aumentati a causa del paratiroidismo secondario. La conversione della vitamina D in 25(OH)D è catalizzata dall'enzima vitamina D-25-idrossilasi. L'attività di questo enzima è direttamente inibita dalla 25(OH)D.

Questo feedback negativo aiuta a mantenere le concentrazioni sieriche della 25(OH)D in un range fisiologico ristretto (75-220 nmol/l). Il catabolismo di 25(OH)D e 1,25(OH)D è mediato principalmente da due enzimi del citocromo P-450 a livello dei reni (enzima CYP24, 25(OH)-24-idrossilasi) e, in minor misura, del fegato e del piccolo intestino (CYP3A4).

È importante ricordare che l'utilizzo a lungo termine di farmaci quali fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, rifampicina ed antiretrovirali, causa una sovra regolazione del CYP3A4 che determina livelli ridotti di 25(OH)D e 1,25(OH)D, con possibile conseguente osteomalacia.

## Altre malattie in grado di alterare lo stato della vitamina D

### Malattie renali

La maggior parte della conversione a 1,25(OH)D avviene a livello dei tubuli prossimali renali. Di conseguenza, la patologia renale è in grado di alterare significativamente il metabolismo della vitamina D. La malattia renale cronica, definita come anomalia strutturale o funzionale del rene della durata di almeno 3 mesi, colpisce all'incirca 20 milioni di adulti negli USA. Nella malattia cronica renale la clearance della creatinina è direttamente correlata con il livelli di 1,25(OH)D. Con la progressione della malattia, la riduzione della filtrazione glomerulare è associata ad una riduzione corrispondente della 1,25(OH)D al punto che i livelli di tale vitamina sono addirittura non misurabili nella malattia renale all'ultimo stadio. La regolazione dell'attività dell'enzima 25(OH)D-1 $\alpha$ -idrossilasi avviene mediante l'induzione della sintesi dell'enzima da parte del PTH e la stimolazione diretta dell'attività dell'enzima da parte del PTH e della ipofosfatemia.

L'insufficienza renale cronica causa iperfosfatemia e questo inibisce marcatamente l'attività della 25(OH)D-1 $\alpha$ -idrossilasi. Anche la perdita di parenchima renale contribuisce alla riduzione dell'enzima. In caso di sindrome nefrosica la vitamina 25(OH)D legata alla proteina di trasporto viene eliminata a causa della proteinuria.

### Malattie epatiche

Il fegato gioca un ruolo importante nel mantenimento del metabolismo della vitamina D e la malattia epatobiliare è spesso associata con bassi

livelli di 25(OH)D ed alterato metabolismo osseo. Nella malattia colestatica vi è una ridotta disponibilità di sali biliari a livello intestinale. Questo provoca malassorbimento delle vitamine liposolubili come la vitamina D.

Quando la malattia interessa il parenchima epatico, vi è sia malassorbimento che ridotta 25-idrossilazione. In uno studio su 100 pazienti con malattia epatica non colestatica, l'86,3% dei pazienti cirrotici presentava ipovitaminosi D. Il fegato è anche la sede della sintesi della proteina DBP carrier principale 25(OH)D e 1,25(OH)D nel sangue. Il legame con la DBP prolunga l'emivita della vitamina D e ne facilita la captazione da parte dei tessuti bersaglio. Livelli bassi di DBP sono stati osservati nel siero di pazienti con insufficienza epatica acuta e cronica.

### Malattie granulomatoze e tumori maligni

Nelle malattie granulomatoze quali sarcoidosi, tubercolosi, granulomi fungini e berilliosi frequentemente si osserva ipercalcemia secondaria a livelli elevati di 1,25(OH)D, derivante da una conversione extrarenale della 25(OH)D in 1,25(OH)D nei macrofagi attivati. L'incidenza dell'ipercalcemia nelle malattie granulomatoze varia ampiamente, in quanto è spesso transitoria e dipendente dall'attività della malattia.

Ad esempio, nella sarcoidosi l'incidenza dell'ipercalcemia può variare dal 2% al 63% mentre la gran parte degli studi riporta incidenze di circa il 10%. Osteomalacia indotta dai tumori (altresi nota come osteomalacia oncogenica ipofosfatemica) è una sindrome paraneoplastica caratterizzata da ipofosfatemica secondaria alla dispersione renale di fosfati. Una caratteristica biochimica di questa sindrome è il livello basso di 1,25(OH)D, nonostante la ipofosfatemica pronunciata, che causa rachitismo ed osteomalacia. La sindrome è tipicamente associata a tumori di origine mesenchimale, ma è stata osservata anche in tumori epiteliali quale il carcinoma della mammella e della prostata. È causata dalla secrezione da parte del tumore del fattore di crescita dei fibroblasti FGF23.

Sebbene il preciso meccanismo attraverso il quale l'FGF-23 induce osteomalacia non è noto, si è visto che esso riduce la sintesi dei cotrasportatori sodio-fosfato, incrementando la dispersione di fosfati attraverso il rene. È stato anche osservato che sopprime l'espressione della espressione renale della 25(OH)-1 $\alpha$  e che sovra regola l'espressione dell'enzima CYP24 con conseguente ridotta produzione ed aumento della degradazio-

ne di 1,25(OH)D. La rimozione chirurgica del tumore produttore di FGF-23 esita in una rapida (circa 30 minuti) riduzione dell'FGF-23 circolante e, a seconda della severità della malattia ossea, una più lenta normalizzazione del fosfato sierico e dei livelli di 1,25(OH)D.

## Prevalenza dell'ipovitaminosi D

I risultati di una serie di studi suggeriscono che la concentrazione ottimale sierica di 25(OH)D per il benessere scheletrico ed extra-scheletrico è di circa 75 nmol/l (sebbene questo valore possa variare a seconda delle caratteristiche del paziente).

Lipovitaminosi D è comunemente definita come una concentrazione sierica di 25(OH)D inferiore a 20-25nmol/l. Il fabbisogno maggiore della vitamina si manifesta ovviamente nelle donne in gravidanza ed in allattamento, nei neonati e negli anziani. Un'analisi della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) relativa agli anni 2001-2004, condotta su più di ventimila soggetti statunitensi ha evidenziato che circa il 30% di questi presentava ipovitaminosi D sotto forma di deficit o di insufficienza della vitamina.

Nell'infanzia, la deficienza severa di vitamina D causa il rachitismo, una malattia nella quale l'osso in crescita non mineralizza dando origine ad anomalie scheletriche, bassa statura, ritardo nello sviluppo. La prevalenza di rachitismo nutrizionale negli USA è stimata tra i 5 ed i 9 casi su un milione di bambini. Recentemente, il 9% della popolazione pediatrica statunitense, nella fattispecie 7.6 milioni di bambini ed adolescenti, presenta concentrazioni sieriche di 25(OH)D più basse di 37.5 nmol/l, ponendoli a rischio potenziale di sviluppare un rachitismo.

Nell'adulto, bassi livelli di vitamina D sono associati con osteomalacia e la comparsa o l'esaacerbazione di osteopenia ed osteoporosi, così come un aumentato rischio di fratture. Gli adulti più anziani sono spesso considerati a più alto rischio ipovitaminosi D a causa della limitata esposizione solare, della ridotta capacità di sintesi della vitamina D e del ridotto apporto di vitamina D con la dieta. Sempre secondo l'analisi NHAES 2001-2004, circa il 30% degli adulti statunitensi al di sopra dei 50 anni presentano livelli di 25(OH)D inferiori a 50 nmol/l.

Alle latitudini più alte e/o nei soggetti con fototipo scuro è più probabile riscontrare livelli più



bassi di vitamina D a causa della ridotta conversione della vitamina D<sub>3</sub> nella pelle. Uno studio condotto nel Maine (latitudine di circa 44° nord) ha riscontrato che il 48% ed il 17% delle bambine preadolescenti avevano livelli di 25(OH)D < 75 nmol/l rispettivamente alla fine dell'inverno ed al termine dell'estate. Nelle vicinanze di Boston, Massachusetts (latitudine 42° nord), il 36% degli adolescenti afroamericani ed il 22% di quelli ispanici presentavano livelli di 25(OH)D < 37.5 nmol/l. In uno studio su donne gravide in Olanda (a 52° nord) la minoranza delle donne musulmane presentava livelli di 25(OH)D significativamente minori delle donne occidentali, probabilmente a causa delle differenze sia di fototipo che di esposizione UV. Il problema dell'ipovitaminosi D [livello sierico di 25-vitamina D < 30 ng/ml], è particolarmente importante per i fototipi più scuri, tuttavia essa è spesso sotto-diagnosticata soprattutto nei paesi in cui la radiazione UV è abbondante.

In un lavoro eseguito sulla popolazione brasiliana sono stati determinati prospettivamente la prevalenza ed i predittori del livello sierico di 25-vitamina D (s25(OH)D) dopo l'inverno e dopo l'estate. 603 (118 maschi e 485 femmine) volontari sani brasiliani di età compresa fra i 18 e i 90 anni provenienti da un ospedale universitario sono stati selezionati dopo la stagione invernale. Del campione iniziale, 209 volontari (31 maschi e 178 femmine) hanno accettato di partecipare ad un secondo controllo dopo l'estate seguente. Dopo l'inverno, il livello medio di s25(OH)D era di 21.4 ng/mL ed il 77.4% della popolazione presentava ipovitaminosi D. Il livello di s25(OH)D era significativamente correlato all'età, all'indice di massa corporea, ai livelli di paratormone ed alla razza.

### Vitamina D e cute

Numerosi fattori sono in grado di influenzare i livelli di vitamina D ed è probabile che ve ne siano altri ancora non identificati.

Ulteriori ricerche sono necessarie per valutarne appieno il ruolo. In particolare, non è ancora ben chiara la strategia per ottimizzare i livelli ed il metabolismo della vitamina D. Alcuni esperti raccomandano che un buon livello di esposizione al sole rappresenta ancora un metodo naturale, fisiologico e gratuito per mantenere livelli adeguati di vitamina D, sebbene le radiazioni UV siano riconosciute come cancerogene e correlate allo sviluppo di cancro cutaneo melanoma e non-melanoma. I filtri solari sono stati indagati

quali possibili fattori inibenti la sintesi della vitamina D e, sebbene i risultati non siano conclusivi, questi portano a pensare che possa essere più utile, al fine di incrementare la vitamina D, esporsi a piccole dosi suberitemigene di radiazioni solari senza protezione piuttosto che a dosi più importanti ma con la protezione (ad esempio, in estate meglio svolgere attività all'aperto per un massimo di due ore alla settimana in maglietta e pantaloncini corti che esporsi al sole in costume 10-20 minuti al giorno). La relazione tra vitamina D e pelle non si ferma alla necessità della vitamina D di essere attivata a livello della cute. Infatti, numerosi sono gli effetti benefici extra-ossei di questa specifica vitamina anche a livello della pelle attraverso la sua azione sul sistema immunitario, sui processi di infiammazione e sul microambiente tumorale (inibizione della proliferazione e dell'angiogenesi, induzione della differenziazione). Basti pensare che nell'organismo umano, il recettore per la vitamina D è espresso da più di sessanta popolazioni cellulari diverse e che l'espressione di almeno duecento geni possa essere modulata direttamente o indirettamente dalla vitamina D.

Negli ultimi anni, inoltre, si stanno accumulando evidenze scientifiche sul suo effetto benefico svariate patologie dermatologiche, quali psoriasi, dermatite atopica, vitiligine. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> è in grado di influenzare la proliferazione, la differenziazione, l'apoptosi, protegge il DNA contro il danno ossidativo con conseguente effetto tumorstatico ed anticarcinogenico. Essa agisce attraverso uno specifico recettore nucleare ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Una ricerca recentissima ha messo in evidenza, mediante metodica immunostochimica, che tale recettore viene espresso in maniera significativamente ridotta e decrescente nell'ordine in nevi melanocitari, nelle cellule di melanoma e nelle metastasi di melanoma. Tale correlazione inversa si osserva anche nei confronti della progressione del melanoma e della mortalità dei pazienti. Queste alterazioni nell'espressione del recettore per la vitamina D nelle lesioni melanocitarie potrebbero aprire la strada ad un ruolo prognostico ma anche terapeutico della vitamina D e/o di suoi analoghi. Altre recenti ricerche sottolineano l'azione della vitamina D sui processi di riparazione cutanea, attraverso la promozione della produzione della catelicidina, proteina antimicrobica ad ampio spettro alla quale viene riconosciuta anche un'importante azione riepitelizzante.

La vitamina D<sub>3</sub> ed il suo analogo calcipotriolo

inducono direttamente la trascrizione del gene hCAP18 per la catelicidina. La cute è la fonte principale di vitamina D<sub>3</sub> nell'uomo ed in seguito all'esposizione ad un'irradiazione UVB sufficiente alla produzione di tale vitamina si osserva una sovraregolazione della trascrizione del gene per la catelicidina. In presenza di una ferita, la sovraregolazione del gene hCAP18/LL-37 presente nei linfociti viene incrementata dall'utilizzo topico del calcipotriolo.

## Conclusioni

Numerose evidenze scientifiche comprovano l'importanza della vitamina D e di un suo corretto metabolismo ai fini della salute dell'intero organismo in generale e della cute in particolare. La cute, infatti, sede delle tappe iniziali della sua sintesi, rappresenta anche un importante organo bersaglio di questo ormone steroideo. I livelli circolanti ottimali della vitamina (> 75 nmol/ml) sono ben lungi dall'essere raggiunti dalla gran parte della popolazione mondiale, a prescindere dalle latitudini, dalle razze, dalle condizioni di benessere economico. Bisognerà quindi individuare ed adottare strategie ad hoc per superare questa allarmante tendenza, visto che la vitamina svolge un insostituibile ruolo anche nella prevenzione dei tumori, delle malattie infiammatorie ed immunitarie. Un adeguato livello di esposizione al sole rappresenta ancora un metodo naturale, fisiologico e gratuito per mantenere livelli adeguati di vitamina D.

Purtroppo, le lunghezze d'onda responsabili della sintesi cutanea della vitamina D, dell'eritema, dell'ustione solare e del danno al DNA sono tutte nel range UVB, per cui la produzione di tale vitamina non è slegata dai processi di fotodanno e fotocarcinogenesi. Attualmente disponiamo di prodotti solari efficaci e di alta qualità. L'uso di questi prodotti viene raccomandato dalle campagne di prevenzione del melanoma, e di altre forme di cancro cutaneo causate da errata esposizione al sole, nel tentativo di ridurre il rischio di sviluppare questa grave patologia. Nonostante gli sforzi dell'industria cosmetica e delle campagne d'informazione, la tendenza a sviluppare il cancro della pelle risulta ancora in aumento. Mantenere in equilibrio gli effetti nocivi e quelli benefici del sole è la sfida che si

pone davanti a quanti formulano, producono, prescrivono e consigliano prodotti per la protezione solare. Anche se ormai è a tutti chiaro che il fattore di protezione deve essere scelto in base al fototipo ed in base all'intensità delle radiazioni solari (latitudine, ora del giorno, condizioni meteorologiche, tipo di superficie riflettente) non sempre si riesce ad utilizzare il fattore di protezione più appropriato. Ad esempio, se il soggetto si sposta in zone a differenti latitudini, esotiche, con differenti condizioni meteorologiche e di suolo riflettente tale previsione risulta più difficile e risulta quindi più sicuro abbondare nella cautela e prescrivere prodotti ad efficacia protettiva molto elevata. Altra cosa sarebbe poter misurare di volta in volta l'intensità del sole al momento dell'esposizione e porla in rapporto alle condizioni attuali della cute, anch'esse rilevate oggettivamente.

## Letture consigliate

1. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 92:115-124.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
3. Diffey BL. Is casual exposure to summer sunlight effective at maintaining adequate vitamin D status?. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 2010; 26:172-176.
4. Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient but not the proposed optimal levels at UK latitude. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1411-1418.
5. Hosseinpanah F, Hashemi S, Heibatollahi M, et al. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: A cross sectional study. *BMC Public Health* 2010; 10:519doi:10.1186/1471-2458-10-519.
6. Ungera MD, Cupparib L, Titana SM, et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone?. *Clinical Nutrition* 2010; 29:784-788.
7. Norval M, Wulff HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels. *Br J Dermatol* 2009; 161:732-736.
8. Brozyna AA, Jozwicki W, Janjetovic Z, et al. Expression of vitamin D receptor decreases during progression of pigmented skin lesions. *Human Pathology* (10.1016/j.humpath.2010.09.014).
9. Heilborn JD, Weber G, Grönberg A, et al. Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo. *Experimental Dermatology* 2011; 19:332-338.

---

# Progetto Dermosailing: la Dermonautica per lo studio della pelle in navigazione

Il danno provocato alla cute dall'esposizione cronica alle radiazioni solari è di natura cumulativa e pressoché irreversibile soprattutto in quei soggetti che sono molto esposti al sole per motivi professionali, sportivi e/o di leisure come i marinai, i velisti, i pescatori e quanti vivono il mare come passione. Il nostro Paese è circondato dal mare: 7.500 chilometri di coste. Non poteva che nascere dall'Italia l'idea di un monitoraggio attento della cute in condizioni di sovraesposizione solare in ambiente marino ma anche dei parametri climatici e dei fattori di inquinamento, che stanno cambiando inesorabilmente l'intero ecosistema pelagico, in particolare del Mediterraneo. Per quanto riguarda la cute, una protezione solare adeguata alle necessità deve essere sempre raccomandata dal dermatologo, in modo da prevenire danni a breve (eritema, fotodermatiti) e lungo termine (invecchiamento cutaneo precoce, cancro della pelle). La materia è però complessa e controversa. Infatti, il sole esercita anche effetti benefici sulla pelle: psicologici, metabolici, addirittura terapeutici. La sintesi fotoindotta di vitamina D rappresenta l'esempio più eclatante del ruolo fondamentale dell'azione del sole sulla pelle, anche ai fini degli insostituibili effetti extraossei della vitamina, sui quali negli ultimi anni si stanno accumulando importantissime scoperte. L'allarmante riscontro di una generale tendenza alla riduzione dei livelli di vitamina D nel sangue della popolazione mondiale, sta ridestando l'interesse sulla possibilità di utilizzare la fotoesposizione quale fonte naturale e gratuita della vitamina riducendo però al minimo il rischio fotocarcinogenico. Del resto, se è vero che i nostri pazienti desiderano abbronzarsi, pur consapevoli dei danni derivanti da incaute esposizioni al sole, è anche vero che il dermatologo tende ad adottare un atteggiamento cautelativo prescrivendo prodotti a fattore di protezione spesso più elevati di quelli necessari, anche in ragione del fatto che nelle normali condizioni d'uso il fattore di protezione solare dei prodotti tende a ridursi. Il paziente, dal canto suo, nella maggior parte dei casi desidera abbronzarsi in tutta sicurezza e non di non abbronzarsi. È esperienza comune che un atteggiamento di chiusura da parte del dermatologo su questo argomento rischia di creare l'effetto opposto: il paziente che decide di tralasciare completamente la fotoprotezione. È lecito quindi porsi delle domande. Sappiamo davvero tutto sul sole e sulla protezione solare? Qual'è il modo migliore per proteggere la pelle? Qual'è il ruolo dell'ambiente e quale quello dell'inquinamento sulla complessa interazione tra cute e sole? A questi e ad altri interrogativi cercheremo di trovare delle risposte grazie al "Progetto Dermonautica", promosso dall'Istituto di Ricerca Derming sotto l'egida di ISPLAD e DDI, che comprende una serie di iniziative di sensibilizzazione e di ricerca sulla cute ed il sole. Il

progetto diventerà una realtà concreta “*salpando*” letteralmente da Napoli a bordo di un catamarano, anzi “*Il catamarano della salute*” che solcherà il Tirreno e sosterrà nei principali porti turistici offrendo un test dermatologico gratuito a quanti vorranno aderire all’iniziativa. Non è tutto: durante la navigazione studieremo la cute, attraverso sofisticate apparecchiature di diagnostica non invasiva. Lo studio dei parametri climatici e delle condizioni delle acque dei nostri mari ci forniranno ulteriori informazioni sul complesso rapporto tra la cute, l’organismo e l’ambiente circostante. Sono previste anche giornate di studio ed approfondimento. Il primo appuntamento è il 26 Maggio a Napoli, presso la Scuola Vela Mascalzone Latino, una scuola gratuita per ragazzi dagli 8 ai 16 anni in particolari condizioni sociali ed economiche fondata da Vincenzo Onorato ed a cui “*Il catamarano della salute*” offre il suo sostegno. Tutti i colleghi sono invitati. Un personale, sentito grazie va alle aziende che hanno creduto nel nostro progetto rendendo realizzabile l’idea: *Lierac prodotti solari, Somatoline Cosmetics Snellenti, Bioscalin sole*. Ancora, un grazie particolare allo studio legale *Gorreta & Galimberti* per la preziosa collaborazione. Sono inoltre riconoscente a quanti, tra Colleghi ed Amici non ci hanno fatto mancare il loro apprezzamento ed hanno accettato di prestare il loro contributo professionale alla riuscita dell’iniziativa. Non mi resta che darvi appuntamento al 26 maggio, data in cui il catamarano della salute salperà. Buon vento!

Adele Sparavigna



Per adesioni ed ulteriori informazioni: [www.ilcatamaranodellasalute.it](http://www.ilcatamaranodellasalute.it)



