

Il ruolo della vitamina D nelle malattie dermatologiche

VITAMIN D

UpDates

2023;6(3):86-89

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-5>

Mattia Mazzariol, Paolo Gisondi

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

INTRODUZIONE

La vitamina D è di grande interesse anche in ambito dermatologico. Tra questa e la cute esiste un duplice rapporto, infatti, da un lato è sintetizzata dai cheratinociti in risposta all'esposizione solare e dall'altro agisce attivamente sulla cute stessa. A tale processo bidirezionale è stato dato il nome di sistema fotoendocrino della vitamina D¹.

Da un punto di vista biochimico la cute sintetizza il pro-ormone vitamina D₃ (colecalfiferolo) attraverso l'interazione tra 7-deidrocolesterolo e la luce ultravioletta. Tale processo riesce a soddisfare fino all'80% del nostro fabbisogno giornaliero. Numerosi sono i fattori che influenzano la capacità della cute di sintetizzare la vitamina D e tra i più importanti ci sono latitudine, stagionalità, fototipo e modalità di esposizione solare². Una percentuale minoritaria del fabbisogno, pari al 20%, è assunta tramite l'alimentazione in forma di vitamina D₂ (ergocalciferolo), presente in frutta e verdura, e vitamina D₃, contenuta in quantità elevate soprattutto in salmone e aringa. La vitamina D₃, biologicamente inattiva, viene convertita a livello epatico in 25-idrossi-vitamina D₃ (calcifediolo), la forma maggiormente presente nel circolo sistemico. Il calcifediolo è nuovamente idrossilato a livello renale in 1,25-diidrossi-vitamina D₃ (calcitriolo) la quale, interagendo con specifici recettori nucleari, denominati *Vitamin D Receptor* (VDR), è il principale mediatore degli effetti biologici di questa molecola (Fig. 1)³.

La vitamina D svolge attività fondamentali sul tessuto osseo, regolando l'omeostasi fosfo-calcica e una carenza della stessa causa osteomalacia, osteoporosi e maggiore predisposizione a fratture ossee.

Gli effetti di questa vitamina non sono tuttavia limitati allo scheletro e si hanno crescenti evidenze sulle sue ubiquitarie proprietà antiproliferative e immunomodulanti. Una carenza di vitamina D è stata documentata in diverse patologie cardiovascolari, oncologiche, neurologiche, autoimmuni e infettive^{2,4}.

Di particolare interesse sono le molteplici funzioni che la vitamina D esplica a livello cutaneo. Agendo sui cheratinociti mediante un meccanismo autocrino e paracrino, ne controlla la differenziazione e la proliferazione e ne stimola la produzione di ceramidi, che sono dei lipidi essenziali per mantenere l'idratazione cutanea¹. La vitamina D svolge, inoltre, un ruolo importante nella difesa contro le infezioni cutanee inducendo la produzione di peptidi antimicrobici, quali catelicidina LL-37 e beta-defensina⁵. La vitamina D esercita una rilevante funzione immunomodulatoria, inibendo la presentazione antigenica da parte delle cellule di Langerhans e la proliferazione sia di linfociti B che T, inducendo complessivamente uno *shift* da una risposta di tipo Th1 a una risposta Th2. Inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie, quali IL-1, -6, -8, -12, TNF-alfa e interferon-gamma, inducendo invece la produzione di citochine antinfiammatorie, quali IL-10, e la differenziazione di cellule T regolatorie¹.

Tra le principali patologie dermatologiche associate a deficit di vitamina D sono comprese sia le neoplasie della cute sia alcune tra le più frequenti patologie immunomediatae, quali la dermatite atopica, la psoriasi e la vitiligine.

NEOPLASIE CUTANEE

La vitamina D è coinvolta nella differenziazione, maturazione e senescenza cellulare e ha un effetto inibitorio sulla neoangiogenesi e oncogenesi⁶. Tuttavia, l'associazione tra deficit di vitamina D e neoplasie cutanee è controversa perché i dati raccolti dagli studi sono contrastanti³. L'esposizione solare è allo stesso tempo uno dei principali fattori di rischio per questo tipo di neoplasia ma anche la principale fonte di colecalfiferolo. Per lo stesso motivo la fotoprotezione raccomandata dalle linee guida dermatologiche con lo scopo di prevenire fotoinvecchiamento e fotocarcinogenesi potrebbe, in linea teorica, determinare una minore produzione di vitamina D a livello cutaneo¹. Le evidenze attuali sembrano suggerire che tale fenomeno sia improbabile con

Corrispondenza

Paolo Gisondi

paolo.gisondi@univr.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Mazzariol M, Gisondi P. Il ruolo della vitamina D nelle malattie dermatologiche. *Vitamin D – Updates* 2023;6(3):86-89. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2023-5>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

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

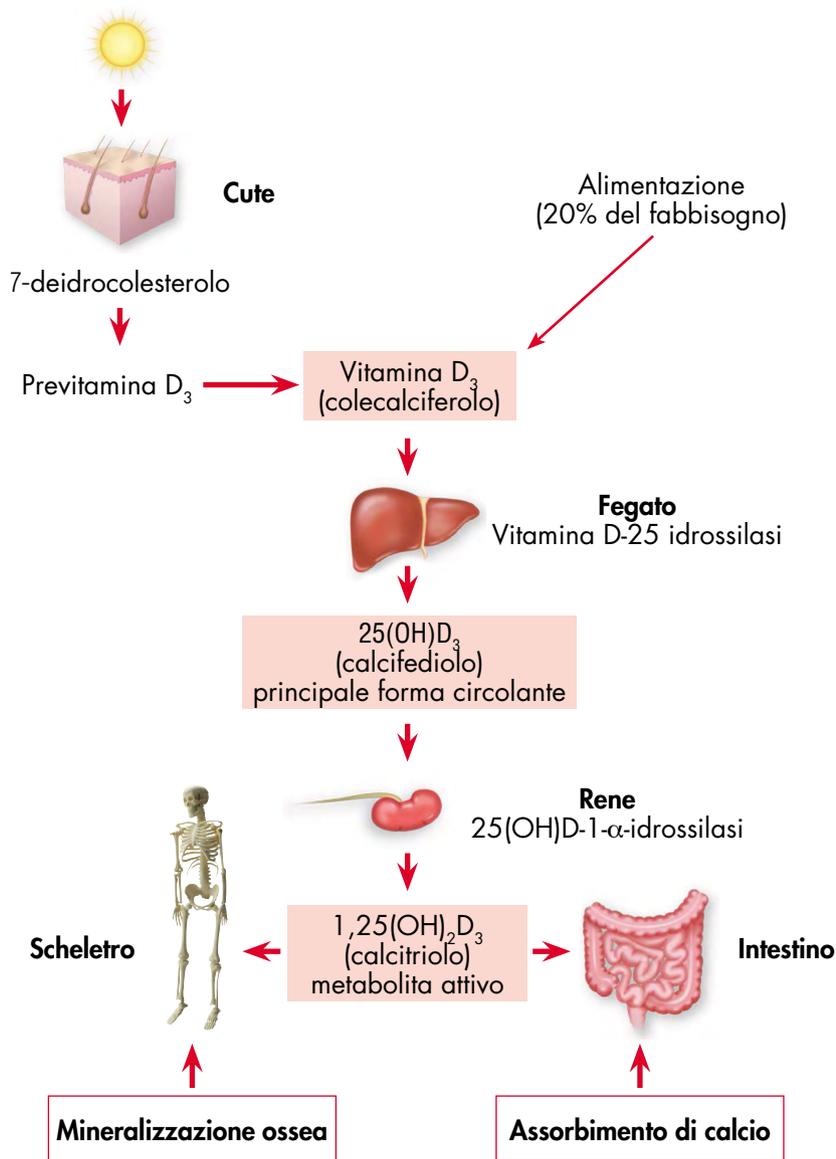


FIGURA 1. Sintesi e metabolismo della vitamina D³.

in comuni filtri solari. Non sono disponibili validi studi che abbiano definito il rapporto tra esposizione solare, fotoprotezione, livelli di vitamina D e rischio di neoplasie². La vitamina D potrebbe essere coinvolta nello sviluppo di *Non Melanoma Skin Cancer* (NMSC), tumori che hanno come cellula di origine il cheratinocita e si manifestano come noduli eritematosi, talora ulcerati, in genere nelle zone fotoesposte (volto, cuoio capelluto, dorso). Più specificatamente è stato osservato che la vitamina D ha la

proprietà di inibire la via di segnale Hedgehog, la quale ha un ruolo chiave nello sviluppo di carcinomi basocellulari (BCC)². I dati clinici presenti in letteratura sono tuttavia contrastanti, talora associando positivamente e talvolta negativamente livelli sierici di vitamina D e incidenza di NMSC, sia BCC che carcinomi squamocellulari. È stata persino osservata un'associazione positiva tra NMSC ed elevati livelli sierici di vitamina D, ma non tra NMSC e supplementazione orale⁷.

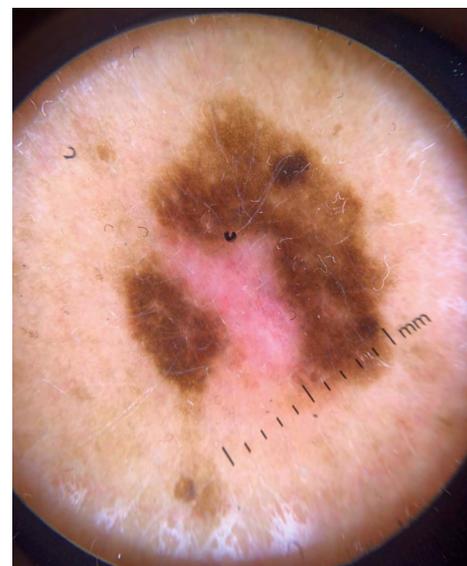


FIGURA 2. Melanoma maligno della cute. Immagine in epiluminescenza (ingrandimento ottico 10X).

Il melanoma cutaneo (Fig. 2) è un tumore che deriva dalla trasformazione neoplastica dei melanociti che fanno parte, insieme ai cheratinociti, dell'epidermide e hanno il compito di produrre melanina, un pigmento che protegge dagli effetti dannosi dei raggi ultravioletti solari. Per quanto riguarda il melanoma studi in vitro hanno dimostrato che la vitamina D e i suoi metaboliti sono in grado di inibire la proliferazione di cellule di melanoma sia in modelli animali che umani⁶. Tale effetto sembra in parte dipendere dall'espressione di VDR all'interno delle cellule neoplastiche e dalla presenza di specifici polimorfismi di singolo nucleotide a livello del gene codificante⁶. I risultati, sebbene talvolta contrastanti, sembrano suggerire un'associazione clinica tra bassi livelli sierici di vitamina D e insorgenza, progressione e outcome del melanoma^{8,9}. In particolare, l'ipovitaminosi sembra rivestire un ruolo significativo per i melanomi insorti in sedi non fotoesposte, i quali spesso presentano una prognosi peggiore. Tale risultato potrebbe dipendere non solo da un ritardo diagnostico ma anche da un effetto protettivo mediato dalla vitamina D a livello delle aree fotoesposte¹⁰. Non sono ancora disponibili dati conclusivi su possibili effetti di prevenzione delle neoplasie cutanee mediante supplementazione orale di vitamina D^{1,2}.

DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica (DA) è la più frequente malattia infiammatoria cutanea. È caratterizzata da un'eziologia multifattoriale comprendente fattori di predisposizione genetica, alterazione della funzione di barriera cutanea, tra cui un difetto della filaggrina, e risposta immunitaria Th2. La vitamina D possiede capacità sia immunomodulatoria che di stimolazione della produzione di filaggrina. La DA è stata associata a ipovitaminosi D sia nell'adulto che nel bambino⁵. Questo dato è coerente con il dato epidemiologico che entrambe queste condizioni presentano un'incidenza maggiore all'aumentare della latitudine e di conseguenza con una ridotta esposizione solare. È stato inoltre osservato che bambini affetti da DA presentano un miglioramento clinico in seguito a migrazione verso latitudini inferiori¹¹. La scarsa esposizione alla luce solare durante i mesi invernali potrebbe in parte spiegare le esacerbazioni di malattia che avvengono comunemente nei mesi freddi, mentre in genere la DA tende a migliorare in estate. Inoltre, la DA presenta un aumentato rischio di infezioni da *Staphylococcus aureus* correlato a minori livelli cutanei di peptide LL-37, la cui sintesi è indotta dalla vitamina D². Nella DA la supplementazione orale ha mostrato un miglioramento degli indici di gravità della malattia e anche una diminuzione della colonizzazione cutanea da parte di *Staphylococcus aureus*⁵.

PSORIASI

La psoriasi è una patologia cutanea infiammatoria cronica che trova i suoi caratteri anatomopatologici distintivi in un'eccessiva proliferazione cheratinocitaria, una differenziazione anomala degli stessi e la compresenza di un importante infiltrato infiammatorio (Fig. 3). Tutti processi in cui la vitamina D riveste un ruolo biologicamente importante¹². Numerosi studi hanno identificato un'associazione tra bassi livelli sierici di calcifediolo e psoriasi con una correlazione inversa statisticamente significativa tra l'entità del deficit e la gravità della psoriasi^{12,13}. Altri studi hanno riscontrato una diminuzione del rischio di sviluppare psoriasi con l'aumentare dei livelli sierici di vitamina D¹⁴. Il suo effetto terapeutico in questa patologia è noto da decenni e infatti farmaci analoghi topici della vitamina D, quali calcipotriolo e calcitriolo, sono comunemente utilizzati nel trattamento locale della psoriasi spesso in combinazione con



FIGURA 3.

Placca eritemato-squamosa a margini netti di forma rotondeggiante localizzata al gomito, in una paziente con psoriasi.

un corticosteroide. Tali farmaci hanno la proprietà non solo di inibire la proliferazione e aumentare la differenziazione dei cheratinociti ma anche quella di modulare la risposta immunitaria, agendo direttamente sull'eziopatogenesi della placca psoriasica su più livelli¹. L'evidenza che una supplementazione orale di vitamina D possa essere di beneficio per il paziente psoriasico è ancora dibattuta¹².

VITILIGINE

La vitiligine è una patologia acquisita di natura autoimmunitaria che ha come bersaglio i melanociti epidermici. Si manifesta con delle macule acromiche, prive di pigmento melanico (Fig. 4). La vitamina D₃ aumenta l'attività della tirosinasi e la melanogenesi tramite il recettore nucleare dell'ormone – il recettore della vitamina D nei melanociti. La tirosinasi catalizza la trasformazione ossidativa della tiroxina in diidrossifenilalanina, da cui poi si formano le melanine. È stato anche riportato che la forma attiva della vitamina D diminuisce l'attività apoptotica nei melanociti indotta dai raggi ultravioletti di tipo B. Come molte altre patologie autoimmuni, anche la vitiligine è associata a bassi livelli di vita-



FIGURA 4.

Macule acromiche a margini netti della coscia dx da riferire a vitiligine.

mina D, sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo alla base^{1,15}. Non è stata dimostrata una correlazione diretta tra la carenza della vitamina D e la gravità e/o estensione della vitiligine sulla superficie corporea. È stato invece osservato che la supplementazione di vitamina D in pazienti carenti con vitiligine ha portato a una diminuzione delle dimensioni delle lesioni dopo 6 mesi di trattamento rispetto al controllo, ovvero pazienti che hanno ricevuto solo terapia topica cortisonica. Ci sono dei dati preliminari che suggeriscono che l'applicazione topica degli analoghi della vitamina D possa esercitare un effetto terapeutico nei pazienti con vitiligine. Infatti, è stato osservato che l'uso aggiuntivo di calcipotriolo o tacalcitolo topico rispetto a NB-UVB può esercitare un effetto terapeutico sinergico nella vitiligine¹⁶. Altre possibili associazioni tra patologie cutanee e vitamina D sono in fase di studio per quanto riguarda ad esempio il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi sistemica, l'alopecia areata, la micosi fungoide, l'eruzione polimorfa solare e l'ittiosi¹.

CONCLUSIONI

La vitamina D svolge un ruolo fondamentale nella salute della pelle e il suo deficit può concorrere nella patogenesi di alcune malattie cutanee, sia neoplastiche che immuno-mediate ¹⁴.

L'esposizione al sole sicuramente può incrementare i livelli di vitamina D ma al contempo costituisce un fattore di rischio e pertanto la fotoprotezione rimane un elemento fondamentale nel prevenire i tumori cutanei ². L'esposizione solare rappresenta uno strumento utile se utilizzato correttamente, tramite il ricorso a filtri solari ed evitando il conseguente eritema, il quale è un noto marker di danno al DNA ².

La carenza di vitamina D è associata a una sopravvivenza complessiva significativamente peggiore dei pazienti affetti da melanoma. La sopravvivenza a 5 anni è del 90% se i livelli sierici di vitamina D superano la soglia di 10 ng/ml, ma scende all'84% se i livelli scendono sotto la soglia.

Particolarmente interessanti sono anche gli studi con gli eczemi, come la DA, perché essi sono molto frequenti nella popolazione adulta e pediatrica. Livelli elevati di vitamina D nel sangue del cordone ombelicale sono stati associati a una ridotta prevalenza di eczema a/vicino all'età di un anno ¹⁶.

La supplementazione orale di vitamina D è indicata per la correzione e la prevenzione della ipovitaminosi D nella popolazione generale e nei pazienti con malattie della pelle. Non ci sono ancora dati consolidati che confermino il suo ruolo nel trattamento di patologie dermatologiche in assenza di una carenza documentata ¹².

Bibliografia

¹ Bergqvist C, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:669-

680. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06433-2>

² Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:223-235. <https://doi.org/10.1007/S40257-017-0323-8>

³ Gisondi P, Romanelli M, Dini V, et al. Deficit di vitamina D in dermatologia - Linee guida e raccomandazioni Sidemast. Published online 2015.

⁴ Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:986-1004. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)

⁵ Bellinato F, Gisondi P. The role of vitamin D in atopic dermatitis. *Vitamin D UpDates* 2021;4:4-7. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-1e>

⁶ Paolino G, Moliterni E, Corsetti P, et al. Vitamin D and melanoma: state of the art and possible therapeutic uses. *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:64-71. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05801-1>

⁷ Liang G, Nan H, Qureshi AA, et al. Pre-diagnostic plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of non-melanoma skin cancer in women. *PLoS One* 2012;7(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0035211>

⁸ Ombra MN, Paliogiannis P, Doneddu V, et al. Vitamin D status and risk for malignant cutaneous melanoma: recent advances. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:532-541. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000334>

⁹ 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 Can-*

cer 2014;50:2649-2658. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2014.06.024>

¹⁰ Paolino G, Moliterni E, Didona D, et al. Clinicopathological features, vitamin D serological levels and prognosis in cutaneous melanoma of shield-sites: an update. *Medical Oncology* 2015;32:1-7. <https://doi.org/10.1007/S12032-014-0451-4/METRICS>

¹¹ Byremo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006;61:1403-1410. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2006.01209.X>

¹² Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: an overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:195-205. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6>

¹³ Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:529-535. <https://doi.org/10.1111/CED.13381>

¹⁴ Ren Y, Liu J, Li W, et al. Causal associations between vitamin D levels and psoriasis, atopic dermatitis, and vitiligo: a bidirectional two-sample mendelian randomization analysis. *Nutrients* 2022;14:5284. <https://doi.org/10.3390/NU14245284/S1>

¹⁵ Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016;32:181-190. <https://doi.org/10.1111/PHPP.12241>

¹⁶ Liu X, Yao Z, Wang Y, Chai L, Zhou X. Vitamin D analogs combined with different types of phototherapy in the treatment of vitiligo: A systematic review of randomized trials and within-patient studies. *Int Immunopharmacol* 2022;109:108789. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108789>