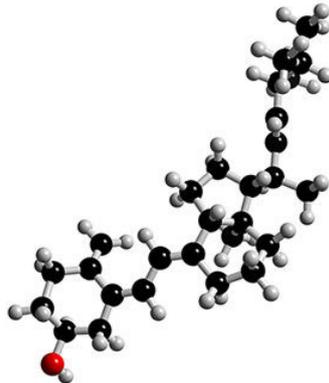


RUOLO DELLA VITAMINA D NELLE MALATTIE ATOPICHE E NELL'ASMA.

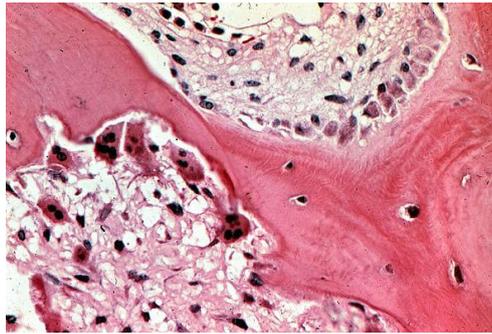
Dr Renato Ariano
ASL n. 1 - Imperiese – Ospedale di Bordighera.

In questi ultimi anni è stato preso in considerazione il ruolo della vitamina D nelle malattie allergiche e nell'asma.



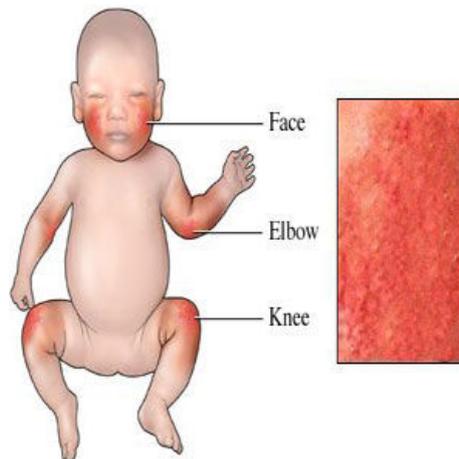
DEFINIZIONE e FUNZIONI BIOLOGICHE DELLA VITAMINA D

La **vitamina D** è costituita da un'insieme di diversi pro-ormoni liposolubili, costituito da 5 diverse vitamine: vitamina D1, D2, D3, D4 e D5. Le due più importanti forme nella quale la vitamina D si può trovare sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalfiferolo), entrambe le forme dall'attività biologica molto simile. Il **colecalfiferolo** (D₃), derivante dal colesterolo, è presente negli organismi animali, mentre l'**ergocalciferolo** (D₂) è di provenienza vegetale. La vitamina D ottenuta dall'esposizione solare o attraverso la dieta è presente in una forma biologicamente non attiva e, prima di essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo, deve subire due reazioni di idrossilazione. L'attività biologica principale della vitamina D è rappresentata dal riassorbimento del calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio. Inoltre favorisce i processi di mineralizzazione dell'osso e quelli di differenziazione di alcune linee cellulari e in alcune funzioni neuromuscolari. La vitamina D si comporta utilizzando caratteristiche simili a quelle degli ormoni steroidei. Ovvero penetra nella cellula e si lega ad un recettore nucleare che, a sua volta, stimola la produzione di diverse proteine. Esistono altri due ormoni che interagiscono con la vitamina D: la **calcitonina** ed il **paratormone**. La prima possiede azioni opposte a quelle della vitamina D, in quanto favorisce l'eliminazione urinaria e la deposizione di calcio nelle ossa. Questo determina una diminuzione dei livelli plasmatici di calcio. Il paratormone, invece, inibisce il riassorbimento renale dei fosfati, aumentando quello del calcio e stimolando il rene a produrre 24,25(OH) D. Sono i livelli plasmatici del calcio che determinano l'equilibrio tra questi ormoni: l'ipocalcemia stimola la produzione di paratormone e di 24,25(OH)D. L'ipercalcemia, invece, favorisce la produzione di calcitonina. Questo bilanciamento determina la regolarità dei processi di mineralizzazione ossea. La vitamina D, inoltre, favorisce la **differenziazione dei cheratinociti dell'epidermide** e degli **osteoclasti**. In questi ultimi anni si è andata sviluppando un serie di ricerche volte a definire la possibile attività dell' 1,25 (OH)2D3 sui processi di **differenziazione cellulare**.



VITAMINA D e MALATTIE DERMATOLOGICHE

Circa due anni fa l'equipe di Hata (1), dell'Università di San Diego, California, aveva già pubblicato un importante studio che considerava la vitamina D come un potenziale immunomodulatore nel corso di alcune malattie allergiche, grazie al suo ruolo regolatorio nell'espressione della catelicidina sulla cute dei pazienti affetti da **dermatite atopica**.



La vitamina D sembra svolgere un ruolo nei meccanismi immunitari ed è associata allo sviluppo di malattie autoimmuni. Lo studio di Hata e coll. aveva dimostrato un potenziale ruolo terapeutico della vitamina D nel sistema immunitario dei soggetti atopici, in quanto aumentava la produzione del peptide antimicrobico **catelicidina** nella cute dei pazienti, dopo somministrazione di 4000 UI di vitamina D3 per via orale per 3 settimane.

Sulla base di questo studio è pertanto verosimile ipotizzare che una somministrazione alimentare aggiuntiva di vitamina D, fornisca ai soggetti atopici la possibilità di compensare la loro inadeguata capacità a produrre peptidi antimicrobici in risposta a aggressioni cutanee. Il ruolo della vitamina D nella autoimmunità si svolgerebbe soprattutto sulle cellule dendritiche, in quanto la vitamina D inibisce la maturazione delle cellule dendritiche e mantiene il fenotipo immaturo e tollerogenico ed inoltre agirebbe anche tramite l'inibizione di IL-12 e aumentano la produzione di IL-10 da parte delle cellule dendritiche, spostando le loro risposte verso un fenotipo Th2 (2,3).

Più recentemente, nel numero di **Agosto 2010** del *Journal Allergy Clinical Immunology*, è stata pubblicata una lettera di Thorp WA e i suoi collaboratori (4), Università del Nebraska, che rilancia questo tema con dati originali e suggestivi per quanto riguarda l'orticaria cronica.



L'orticaria cronica è una dermatite allergica e malgrado siano prese in considerazione numerose cause primitive o scatenanti, la sua etiologia rimane ancora poco chiara (5).

Partendo dai suggestivi risultati dello studio di Hata che indicherebbero un'associazione della vitamina D e della dermatite atopica e da altri studi che suggerirebbero un ruolo per la vitamina D anche nell'asma (6), Thorp e collaboratori hanno cercato di determinare se esiste anche un rapporto fra la vitamina D ed l'Orticaria cronica.

Nello studio di Thorp sono stati valutati 50 oggetti adulti, presso il Centro medico di Omaha, dell'Università del Nebraska, durante un periodo di quattro settimane (settembre 2009), per ridurre l'effetto delle potenziali variazioni stagionali nei livelli di vitamina D.

Sono stati studiati venticinque soggetti con orticaria cronica (casi definiti in quanto presentavano pomfi ricorrenti almeno 3 volte alla settimana per più di 6 settimane) e venticinque soggetti con rinite allergica in corso di immunoterapia specifica, considerato come gruppo di controllo, in quanto la carenza di vitamina D non è stata associata con la rinite allergica (7).

I livelli di vitamina D sono risultati ridotti, in maniera significativa, nei soggetti con Orticaria Cronica rispetto ai soggetti di controllo. La media (\pm SD) di vitamina D era 29,4 ng / mL (\pm 13.4) nei soggetti con Orticaria Cronica rispetto a valori di 39,6 ng / mL (\pm 14.7) nei controlli ($p = 0,016$).

Il gruppo con Orticaria Cronica era composto prevalentemente da soggetti di sesso femminile, e considerando solo le donne, si riscontrava un trend di un maggior numero di donne con Orticaria Cronica che presentavano deficit di vitamina D rispetto ai controlli (CU, 48% [11/23]. Nei soggetti di controllo, il 17% [3 / 18], $P = 0,051$). Non si riscontrava differenza di età (media \pm SD anni, CU, 42,4 \pm 12,8, vs controlli, il 42,1 \pm 12,2) o indice di massa corporea (CU, 29,55 \pm 7,02, controlli vs 29,58 \pm 5,053) tra i due gruppi.

La carenza di vitamina D è, in genere, associata ad osteoporosi, malattie autoimmuni, cancro, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa ed aumento della mortalità (8). I risultati di questo studio dimostrano che i soggetti adulti affetti da Orticaria Cronica presentano ridotti livelli di vitamina D e conferma l'importanza dei risultati di Hata et coll. (1) che hanno ipotizzato che la vitamina D possa svolgere un ruolo importante come immunomodulatore nelle malattie allergiche dermatologiche. Gli studi futuri dovrebbero determinare se l'integrazione di vitamina D possa migliorare la situazione clinica di questi soggetti. A tale proposito può essere giustificato uno screening dei soggetti con Orticaria Cronica. Questi studi sottolineano l'importanza di monitorare i livelli di vitamina D in soggetti con orticaria cronica e ci confermano il sempre maggiore interesse degli studiosi verso l'importante ruolo della vitamina D sembra svolgere nel bilancio del sistema immunitario.

Non è stato stabilito il **fabbisogno giornaliero di vitamina D** nel soggetto adulto normale: tuttavia dal National Research Council degli Stati Uniti viene **raccomandato un apporto quotidiano giornaliero di 400 UI** (1 UI = 0.0252 g). Anche se è stato misurato il livello circolante della vitamina D₃, che nel soggetto adulto normale si aggira fra gli 8 e i 45 nanogr, quando si parla di stato vitaminico D dell'organismo si deve necessariamente intendere il livello nel sangue del

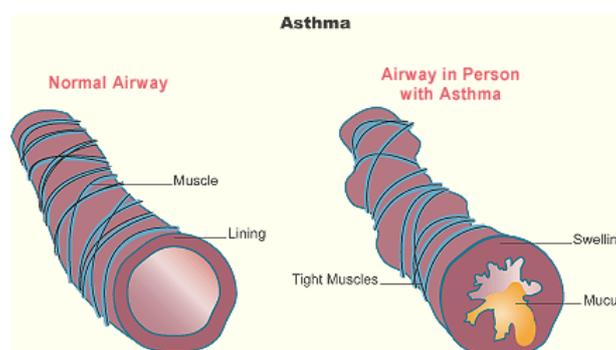
25OHD3 che è il metabolita biologicamente attivo che è presente nell'organismo in maggior concentrazione



VITAMINA e ASMA BRONCHIALE

Non è solo nelle malattie dermatologiche che la vitamina D assumerebbe un ruolo significativo. Un lavoro del 2007 pubblicato su *American Journal of Clinical Nutrition* di Camargo CA e collaboratori (9), dimostrava che un supplemento di vitamina D somministrata alla madre, durante la gravidanza, può diminuire il rischio di broncospasmo ricorrente nei primi anni di età. Inoltre un lavoro più recente, di Sandhu e Casale (10), pubblicato su *Annals Allergy Asthma Immunol* del **settembre 2010**, passa in rassegna il ruolo della vitamina D nell'asma. Gli autori hanno preso in considerazione, utilizzando il data base **Pub Med** i lavori sull'argomento che vanno dal 1950 al 2009. I risultati dello studio, che sintetizziamo qui di seguito, sono molto suggestivi, anche in questo ambito pneumologico.

Gli autori sottolineano come la letteratura scientifica presenta oramai numerose evidenze che suggerirebbero legittimamente un possibile ruolo della vitamina D nella patogenesi dell'asma e , conseguentemente, sulle potenziali conseguenze delle situazioni di carenza della medesima vitamina.



La carenza di vitamina D sembra più comune negli obesi, nei soggetti di origine etnica afroamericana e nei paesi occidentali.

I dati di letteratura indicherebbero, inoltre, che la carenza di vitamina D sia associata con **iperresponsività bronchiale, ridotti volumi polmonari, scarso controllo dell'asma bronchiale con resistenza alla terapia steroidea.**

Le cellule epiteliali del polmone esprimono elevati livelli di base di 1alfa-idrossilasi. Questo permette la conversione del calcidiolo inattivo al calcitriolo attivo localmente all'interno del

polmone. Il calcitriolo inibisce, a livello delle cellule delle cellule lisce muscolari dei bronchi, la sintesi ed il rilascio di determinate citochine, quali RANTES (una citochina che fa parte della superfamiglia della interleuchina-8), il fattore di crescita delle piastrine e le metalloproteasi, favorendo la flogosi bronchiale e la proliferazione delle cellule lisce muscolari.

La vitamina D inoltre aumenta la sintesi di interleuchina-10 (+) dalle cellule T-regolatrici CD4 (+) CD25 (+) Foxp3 e dalle cellule dendritiche, mentre simultaneamente inibisce l'attivazione dendritica e l'espressione delle molecole CD40 e CD80/86. Come già segnalato in precedenza, è importante ricordare la funzione della vitamina D nell'indurre l'espressione di diverse molecole antinfettive, come la ben nota **catelicidina**.

Una possibilità più agevole di assumere la vitamina D è inoltre stata segnalata di recente. Uno studio, pubblicato **nel Luglio 2010** dall'équipe di **Salvatore Minisola** (11), dell'Università La Sapienza di Roma, ha verificato che è possibile semplificare la supplementazione di vitamina D con la somministrazione di dosi massicce limitate a tre quattro volte l'anno. Questo studio ha dimostrato che è sufficiente assumere per bocca una **monodose di 600 mila Unità (UI)** di Colecalciferolo (la forma della vitamina sintetizzata dal nostro organismo), per determinare, anche in soggetti carenti, un aumento significativo, rapido e duraturo dei livelli di vitamina D. Il trattamento con una monodose elevata di vitamina si rivela dunque efficace per contrastare tutte le conseguenze metaboliche derivate dalla carenza di vitamina D.

Quindi, per **concludere**, la vitamina D è recentemente balzata all'attenzione degli Allergologi Clinici in quanto sono stati meglio studiati alcuni suoi effetti biologici che intervengono in alcuni meccanismi chiave di regolazione nell'**asma** e di alcune forme di **dermatosi allergiche**. Sulla base delle attuali conoscenze, si suppone che un supplemento di vitamina D nella dieta possa condurre a controllo migliore dell'asma e delle dermatosi allergiche, inibendo l'afflusso di citochine infiammatorie ed aumentando la secrezione di interleuchina-10 dalle cellule T-regolarici e dalle cellule dendritiche. Questa ipotesi necessiterà comunque di ulteriori conferme sul campo, documentate da nuovi studi clinici controllati.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. **Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals.** *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:829–831
- 2) Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. **Dendritic cell modulation by 1alpha,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:6800–6805

- 3) Széles L, Keresztes G, Töröcsik D, Balajthy Z, Krenács L, Póliska S, et al. **1,25-Dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype.** *J Immunol.* 2009;182:2074–2083
- 4) Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. **Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria.** *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:413
- 5) Khan DA. **Chronic urticaria: diagnosis and management.** *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:439–446
- 6) Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. **Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use.** *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:995–1000
- 7) Wjst M, Hypponen E. **Vitamin D serum levels and allergic rhinitis.** *Allergy.* 2007;62:1085–1086
- 8) Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. **Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation.** *Am J Med.* 2009;122:793–802
- 9) Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. **Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age.** *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar;85(3):788-95.
- 10) Sandhu MS, Casale TB **The role of vitamin D in asthma** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105:191-199
- 11) Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A, Chiodini I, Clerico R, Carnevale V, Mascia ML, Battista C, Viti R, Pileri M, Eller-Vainicher C, Minisola S. **Effect of a Single Oral Dose of 600,000 IU of Cholecalciferol on Serum Calcitropic Hormones in Young Subjects with Vitamin D Deficiency: A Prospective Intervention Study.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul 21.