



RAPPORTI ISTISAN 25|10

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Esposizione alla radiazione solare e vitamina D

A cura di R. Pozzi, S. Morelli, M.C. Gauzzi



TECNOLOGIE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Esposizione alla radiazione solare e vitamina D

A cura di
Roberta Pozzi (a), Sandra Morelli (b), Maria Cristina Gauzzi (c)

(a) Centro Nazionale Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale
(b) Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica
(c) Centro Nazionale Salute Globale

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
25/10

Istituto Superiore di Sanità
Esposizione alla radiazione solare e vitamina D.
A cura di Roberta Pozzi, Sandra Morelli, Maria Cristina Gauzzi
2025, 73 p. Rapporti ISTISAN 25/10

Il presente rapporto ha lo scopo di aggregare competenze multidisciplinari sul tema dei rischi e benefici dell'esposizione alla radiazione ultravioletta solare, con un focus sulla vitamina D sintetizzata dall'organismo in seguito ad esposizione al sole. Saranno introdotti e discussi: il ruolo della vitamina D per la salute e in due patologie, la sclerosi multipla in cui il ruolo causale della carenza di vitamina D è più definito e accettato, e il COVID-19 in cui i dati sul possibile ruolo della vitamina D sono ancora controversi; alcuni metodi di misura della radiazione solare; i problemi aperti relativi alla stima della vitamina D prodotta in seguito ad esposizione alla radiazione solare; il ruolo delle applicazioni su *smartphone* per la salute pubblica e l'utilità di applicazioni che collegano la misura dell'indice UV con la sintesi cutanea di vitamina D.

Parole chiave: Vitamina D; Radiazione solare UV; Applicazioni per dispositivi mobili

Istituto Superiore di Sanità
Exposure to solar radiation and vitamin D.
Edited by Roberta Pozzi, Sandra Morelli, Maria Cristina Gauzzi
2025, 73 p. Rapporti ISTISAN 25/10 (in Italian)

This report aims to bring together multidisciplinary expertise on risks and benefits of exposure to solar ultraviolet radiation, with a focus on vitamin D synthesized by the body following exposure to the sun. The following issues will be introduced and discussed: the role of vitamin D for health and in two pathologies, multiple sclerosis in which the causal role of vitamin D deficiency is more defined and accepted and COVID-19 where data on the possible role of vitamin D are still controversial; some solar radiation measurement methods; open problems relating to the estimation of vitamin D produced following exposure to solar radiation; the role of smartphone applications for public health and the usefulness of applications linking the UV index measurement with vitamin D cutaneous synthesis.

Key words: Vitamin D; Solar UV radiation; Smartphone App

Per informazioni su questo documento scrivere a: roberta.pozzi@iss.it; sandra.morelli@iss.it; mariacristina.gauzzi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Pozzi R, Morelli S, Gauzzi MC (Ed.). *Esposizione alla radiazione solare e vitamina D*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2025. (Rapporti ISTISAN 25/10).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*

Redazione: *Sandra Salinetto*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Introduzione

Roberta Pozzi, Sandra Morelli, Maria Cristina Gauzzi..... 1

Esposizione alla radiazione solare: solo effetti dannosi?

Roberta Pozzi 3

Vitamina D e COVID-19: dati e controversie

Maria Cristina Gauzzi 15

Vitamina D e sclerosi multipla

Rosella Mechelli 26

Strategie per il controllo della esposizione a radiazione ultravioletta solare nel lavoro all'aperto

Massimo Borra 35

Misura della radiazione solare ultravioletta e vitamina D

Chiara Burattini, Fabio Bisegna 46

Protezione solare e vitamina D con le App: opportunità e sfide

Sandra Morelli 54

App a supporto della sintesi di vitamina D da radiazione solare: l'esperienza del Sistema Sanitario britannico

Marco Morelli, Rowan C. Temple, Emilio Simeone 66

INTRODUZIONE

Roberta Pozzi (a), Sandra Morelli (b), Maria Cristina Gauzzi (c)

(a) Centro Nazionale Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Centro Nazionale Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La radiazione ultravioletta di origine naturale e la sintesi di vitamina D sono la matrice comune delle tematiche trattate in questo rapporto a cui hanno contribuito esperte ed esperti con competenze interdisciplinari.

Durante l'esposizione cutanea al sole, la componente ultravioletta B (UVB) può causare sia effetti benefici come la sintesi di vitamina D, che effetti dannosi sotto forma di scottature ed eritemi nel caso di esposizioni a breve termine, o sotto forma di patologie tumorali della pelle nel caso di esposizioni prolungate nel tempo.

L'attenzione dell'opinione pubblica agli effetti avversi per la salute prevale anche sulla evidenza degli effetti benefici. La comunità scientifica è impegnata non solo nello studio dei meccanismi molecolari alla base degli effetti sulla salute, sia benefici che dannosi, ma riveste anche un ruolo attivo nella comunicazione del rischio per la salute dovuto alla radiazione ultravioletta.

Gli argomenti trattati in questo rapporto sono stati proposti seguendo un percorso che parte dalle problematiche scientifiche più generali per arrivare agli aspetti applicativi di nuove tecnologie.

Nel capitolo “Esposizione alla radiazione solare: solo effetti dannosi?” sono stati curati alcuni aspetti generali e trasversali a tutti i contributi, come la descrizione della duplice azione della radiazione ultravioletta solare promotrice sia di effetti benefici come la sintesi cutanea di vitamina D, ma anche di effetti dannosi per la salute come eritemi e patologie tumorali della pelle e degli occhi. Sono stati descritti, inoltre, i fattori sia di tipo ambientale che personali che possono interferire negativamente nella sintesi cutanea della vitamina D e influire sulla sua carenza nell'organismo. È stato anche introdotto il concetto di percezione dei potenziali danni per la salute dovuti ad un eccesso di esposizione al sole e delle misure messe in campo per informare e aumentare la consapevolezza di un numero sempre più ampio di persone, il tutto con lo scopo di introdurre l'utilizzazione di indicatori come l'*UV Index* (UVI) anche attraverso App dedicate e di esplorare le potenzialità di utilizzo di questi strumenti-anche per la vitamina D.

Nel capitolo “Vitamina D e COVID-19: dati e controversie” si è cercato di fare chiarezza sul ruolo della vitamina D nell'infezione da SARS-CoV-2 e nella malattia COVID-19. In particolare, si è illustrato come è nata – sulla base delle conoscenze pre-pandemiche – l'ipotesi di un ruolo protettivo della vitamina D per questa malattia e sono state passate in rassegna le evidenze sperimentali ad oggi disponibili sull'argomento, dalla ricerca di base e preclinica agli studi epidemiologici e clinici.

Nel successivo capitolo, “Vitamina D e sclerosi multipla”, si è invece illustrato il ruolo della vitamina D in questa malattia neurodegenerativa alla cui eziologia concorrono fattori sia genetici che ambientali. La carenza di vitamina D e l'infezione con il virus di Epstein-Barr sono attualmente riconosciuti come i principali fattori di rischio ambientali (e dunque potenzialmente modificabili). Particolare attenzione è stata posta nella trattazione delle possibili interazioni a livello molecolare tra il recettore della vitamina D, le proteine virali e i fattori di rischio genetici nella definizione della patogenesi della malattia.

Il capitolo “Strategie per il controllo della esposizione a radiazione ultravioletta solare nel lavoro all’aperto” è incentrato soprattutto sugli effetti dannosi dell’esposizione al sole in ambito lavorativo. Sono state illustrate le norme tecniche e gli aspetti regolatori in ambito nazionale e internazionale per la valutazione del rischio e la messa in campo di misure di prevenzione e protezione efficaci dei lavoratori.

Nel capitolo “Misura della radiazione solare ultravioletta e vitamina D” sono riportate le indicazioni su come misurare la radiazione UV solare ricevuta dalla pelle e, in base all’attuale stato dell’arte e alla normativa su questo argomento, come calcolare quanta vitamina D può essere sintetizzata come conseguenza di questa esposizione. Durante la trattazione, inoltre, si è cercato di evidenziare quali siano le problematiche connesse a tali operazioni e le limitazioni che si incontrano operativamente anche attraverso la descrizione di un caso studio per mostrare e commentare i risultati ottenuti applicando la procedura ad una condizione reale.

Il capitolo “Protezione solare e vitamina D con le App: opportunità e sfide” getta un primo sguardo nel mondo delle tecnologie e dei sensori in grado di misurare l’indice della radiazione solare ultravioletta UVI, da cui calcolare eventualmente la quantità di vitamina D, sintetizzata con l’esposizione solare. Si è sentita l’esigenza di esplorare il mercato e la letteratura del caso, al fine di valutare l’affidabilità e la semplicità/usabilità delle soluzioni proposte, sotto forma di App, con l’obiettivo di indicare e/o proporre, con opportuni studi futuri, le possibili migliori soluzioni per diverse fasce di utenza.

Il capitolo “App a supporto della sintesi di vitamina D da radiazione solare: l’esperienza del Sistema Sanitario britannico” descrive l’App Sun4Health, basata su una tecnologia brevettata (*HappySun®*) che utilizza dati satellitari in tempo reale e algoritmi basati su Intelligenza Artificiale e consente di rilevare automaticamente e accuratamente l’esposizione al sole e di monitorare contemporaneamente la dose efficace di radiazione solare accumulata su tutta la superficie corporea, considerando sia la reazione eritemale della pelle che la sintesi di vitamina D. Viene inoltre descritta l’utilizzazione della App in uno specifico studio clinico e i risultati conseguiti.

L’insieme degli argomenti trattati propone nuove chiavi di lettura e fornisce un valore aggiunto alle singole esposizioni, riaffermando anche un messaggio antico, ma sempre valido, ossia l’importanza di una esposizione al sole “consapevole e informata” che può fare la differenza, in senso migliorativo, per il benessere non solo di muscoli e ossa, ma anche di molte patologie che vedono coinvolta la vitamina D.

Ci auspiciamo che la lettura di questo rapporto contribuisca a fornire al lettore strumenti utili al raggiungimento di una maggiore consapevolezza riguardo l’esposizione al sole.

ESPOSIZIONE ALLA RADIAZIONE SOLARE: SOLO EFFETTI DANNOSI?

Roberta Pozzi

Centro Nazionale Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale, Istituto Superiore di Sanità,
Roma

Radiazione ultravioletta

La radiazione ultravioletta (UV) – sia di origine naturale, come componente della radiazione solare che giunge al suolo, che artificiale, emessa da sorgenti e apparecchiature utilizzate in ambito industriale, medico e di ricerca – è stata classificata e inserita dalla International Agency for Research on Cancer (IARC, l'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro) nel Gruppo 1 tra gli agenti fisici, chimici e biologici che risultano essere cancerogeni certi per gli esseri umani. Le classificazioni della IARC sono basate sulle evidenze scientifiche ottenute da studi epidemiologici, da studi preclinici condotti su animali o da studi *in vitro* disponibili al momento della stesura. Periodicamente le classificazioni possono essere oggetto di aggiornamento in base alla disponibilità di nuovi dati e nuove evidenze scientifiche. La classificazione della radiazione solare ultravioletta nel Gruppo 1 è stata assegnata sulla base di studi epidemiologici che hanno stabilito il nesso causale nelle popolazioni di origine caucasica tra l'esposizione alla radiazione solare e l'insorgenza delle patologie tumorali della pelle più diffuse quali il carcinoma delle cellule basali (*Basal Cell Carcinoma*, BCC), il carcinoma delle cellule squamose (*Squamous Cell Carcinoma*, SCC) e il melanoma (1). Questa classificazione per la radiazione solare è stata confermata nella monografia del 2012 (2), nella quale è stata proposta la classificazione nel Gruppo 1 anche della radiazione UV artificiale a seguito di valutazioni di cancerogenicità indotta negli esseri umani esposti a dispositivi di abbronzatura artificiale. Sono state associate a questa tipologia di esposizione l'insorgenza del melanoma cutaneo e oculare e l'insorgenza dell'SCC.

La radiazione UV sia artificiale che naturale è suddivisa, per convenzione, in tre intervalli: UVC (180-280 nm), UVB (280-320 nm), UVA (320-400 nm). A queste lunghezze d'onda è associata anche una energia che risulta essere più alta alle lunghezze d'onda più basse e tende a diminuire con l'aumentare delle lunghezze d'onda. La radiazione UV può essere trasmessa, riflessa, dispersa o assorbita dai cromofori presenti nella pelle e negli occhi, gli organi più esterni ed esposti del corpo.

La radiazione UVC è potenzialmente la più dannosa per i tessuti biologici, ma la componente UVC solare viene pressoché totalmente bloccata dalla presenza dello strato di ozono a livello della stratosfera che impedisce che la radiazione giunga al suolo. L'esposizione umana alla componente UVC potrebbe essere dovuta alle emissioni da sorgenti di radiazione artificiale in ambito lavorativo/professionale.

La componente UVB giunge al suolo in percentuale variabile tra il 5-10% riuscendo ad attraversare in parte lo strato di ozono. Questo tipo di radiazione è in grado di modificare direttamente le basi del DNA. La comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari tra l'esposizione a UVB e inizio della cancerogenesi costituisce uno tra i maggiori *focus* nella ricerca scientifica (2).

La radiazione UVA costituisce il 95% della radiazione UV che giunge al suolo. L'UVA può interagire per via indiretta con il DNA, ma può penetrare il derma dove interagisce direttamente con lipidi e proteine provocando invecchiamento precoce della pelle.

A livelli fisiologici la radiazione UV stimola la crescita e la differenziazione cellulare, la formazione della melanina nei melanociti dell'epidermide e la stimolazione, da parte dell'UVB, a livello cutaneo della sintesi di vitamina D (Figura 1). L'esposizione eccessiva alla radiazione ultravioletta può favorire l'insorgenza di risposte di tipo acuto come gli eritemi e le scottature e favorire l'iperplasia della pelle o nel caso di esposizioni di tipo cronico può favorire l'insorgenza di patologie tumorali (3).

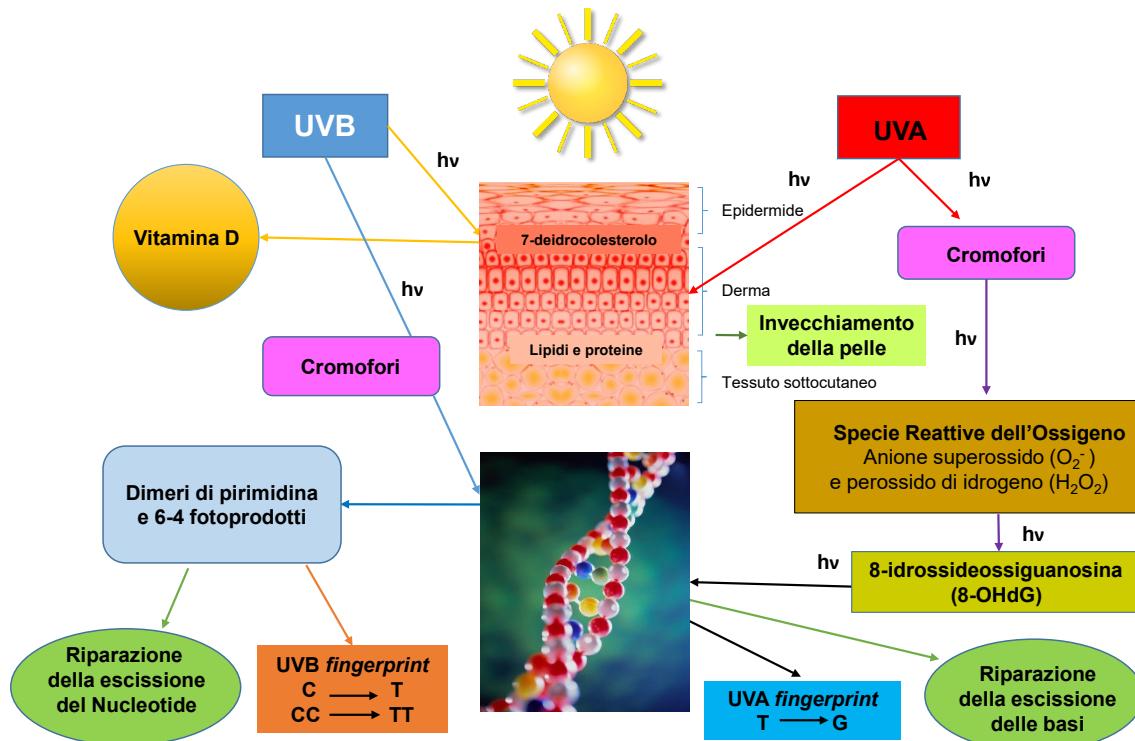


Figura 1. Principali effetti indotti da UVB e UVA sulla pelle e sul DNA

La radiazione UVB induce danni diretti e specifici a livello del DNA quali i dimeri di pirimidina e i 6-4-fotoaddotti. Alcuni danni possono essere riparati dal meccanismo definito *Nucleotide Excision Repair* (NER). Se il meccanismo fallisce la riparazione, le mutazioni possono essere trasmesse attraverso la divisione cellulare e sono identificate come impronta genetica UVB (*fingerprint*) di tipo C→T e CC→TT.

La radiazione UVA non agisce direttamente sul DNA ma indirettamente con la formazione di specie reattive dell'ossigeno (*Reactive Oxigen Species*, ROS) o dell'azoto (*Reactive Nitrogen Species*, RNS) che sono in grado di trasferire l'energia dell'UVA generando forme ossidative mutagene quali l'8-idrossideossiguanosina (8-OHdG). Anche per l'UVA la mutazione tipica viene anche essa definita impronta genetica (*fingerprint*) ma di tipo T→G e anche per l'UVA alcune mutazioni possono essere riparate, in questo caso attraverso il *Base Excision Repair* (BER) (4) come mostrato in Figura 1.

Gli effetti appena descritti a livello molecolare possono tradursi in patologie della pelle e degli occhi sia tra la popolazione generale che si espone al sole mediamente in modo occasionale, ma soprattutto per molte categorie di lavoratori che possono essere esposti per motivi professionali alla radiazione UV solare (lavoratori all'aperto) e altre categorie di lavoratori che possono essere esposti a sorgenti UV artificiali. Alcune Commissioni Scientifiche a livello internazionale hanno

proposto linee guida o elaborati tecnici che analizzano le tipologie di esposizione lavorativa e propongono indicazioni/raccomandazioni sia per la formazione professionale specifica da fornire al lavoratore ma anche riguardo gli obblighi e le responsabilità del datore di lavoro circa le misure di prevenzione da intraprendere e le soluzioni da adottare per la tutela della salute dei lavoratori in questi ambiti lavorativi (5, 6).

Vitamina D

Gli effetti benefici e quelli dannosi dovuti alla esposizione al sole hanno un elemento in comune: la radiazione UVB. La reazione fotochimica per la sintesi cutanea della vitamina D ha inizio attraverso l'interazione dei fotoni di radiazione UVB con il 7-deidrocolesterolo (7-DHC, precursore del colesterolo) presenti nei cheratinociti della pelle (Figura 2).

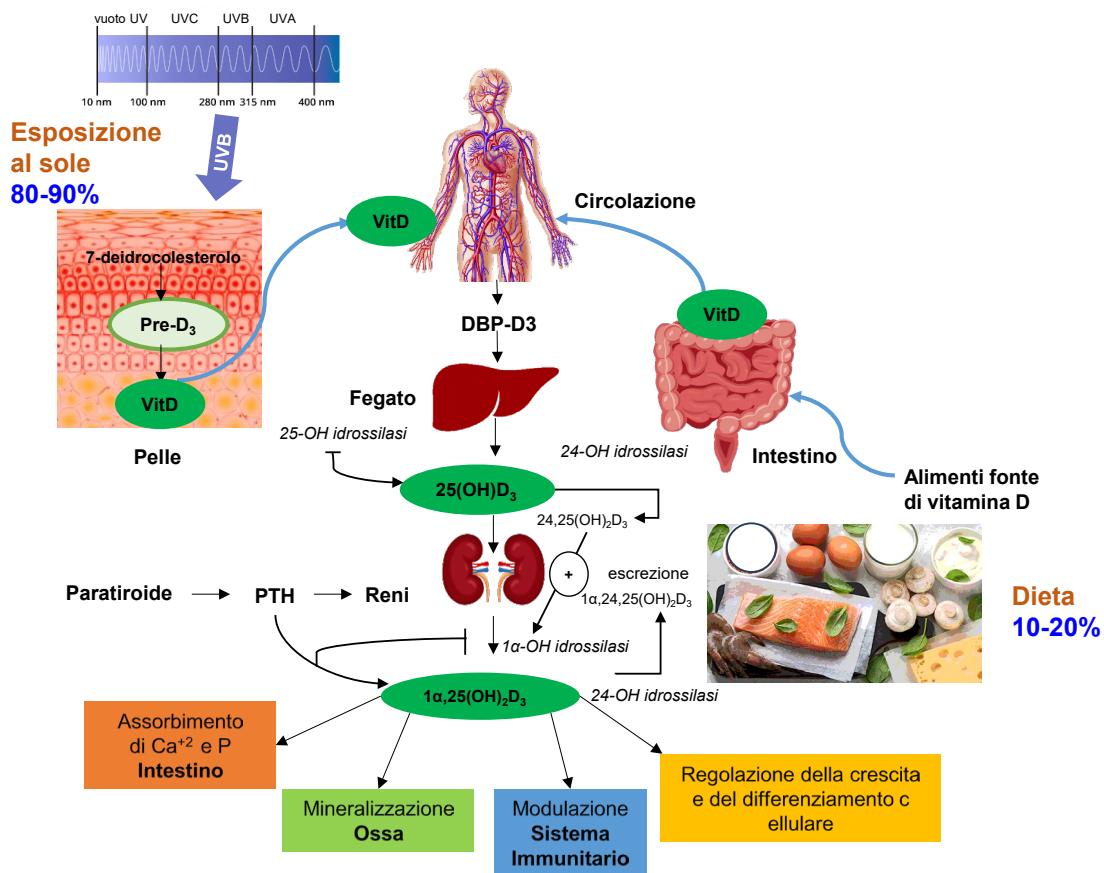


Figura 2. Principali vie biochimiche della sintesi della vitamina D

L'interazione dei fotoni UVB stimola la conversione del 7-DHC, anche noto come pro-vitamina D₃, in pre-vitamina D₃. Durante una prolungata esposizione al sole non tutto il 7-DHC cutaneo viene convertito in pre-vitamina D₃ ma è stato stimato che ne venga trasformato circa il 10-15%. Il passaggio da previtamina-D₃ in vitamina D₃ è una reazione rapida e regolata dalla temperatura che porta anche alla formazione di fotoprodotti inattivi che attraverso un meccanismo di fotoregolazione evitano, nel caso di eccessiva esposizione al sole, che si verifichi una sovra-

produzione di vitamina D i cui livelli potrebbero risultare tossici per l'organismo (7). La vitamina D₃ lasciati i cheratinociti, viene trasportata dalla vitamina D-Binding Protein (DBP) e attraverso il flusso ematico giunge al fegato dove, negli epatociti, subisce una prima reazione di idrossilazione con formazione del 25(OH)D (vedi Figura 2). Questo intermedio a sua volta viene trasportato dalla DBP attraverso il sangue ai reni nei quali subisce una seconda reazione di idrossilazione che porta alla formazione del 1,25-diidrossivitamina D ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), la forma "attiva" dell'ormone (8).

La vitamina D è essenziale nel metabolismo di calcio e fosforo e nella corretta mineralizzazione delle ossa e dello scheletro. È importante nella prevenzione e cura del rachitismo nei bambini, nella osteomalacia (rachitismo degli adulti) e della osteoporosi negli anziani. Il fabbisogno di vitamina D per le funzioni dell'organismo viene coperto per circa l'80% dalla sintesi cutanea e solo per il 20% circa dalla dieta. Gli alimenti fonte di vitamina D sono: latte, carne, burro, uova (tuorlo), salmone, alici, sgombro, tonno, fegato, funghi. Anche l'olio di fegato di merluzzo è una nota fonte di vitamina D. In alcuni Paesi, per supportare una adeguata assunzione di vitamina D da parte della popolazione, alimenti come il succo d'arancia e il latte vengono fortificati con vitamina D.

La vitamina D sintetizzata dalla pelle e quella assunta dalla dieta e dalla supplementazione seguono vie metabolic differenti descritte in Figura 3.

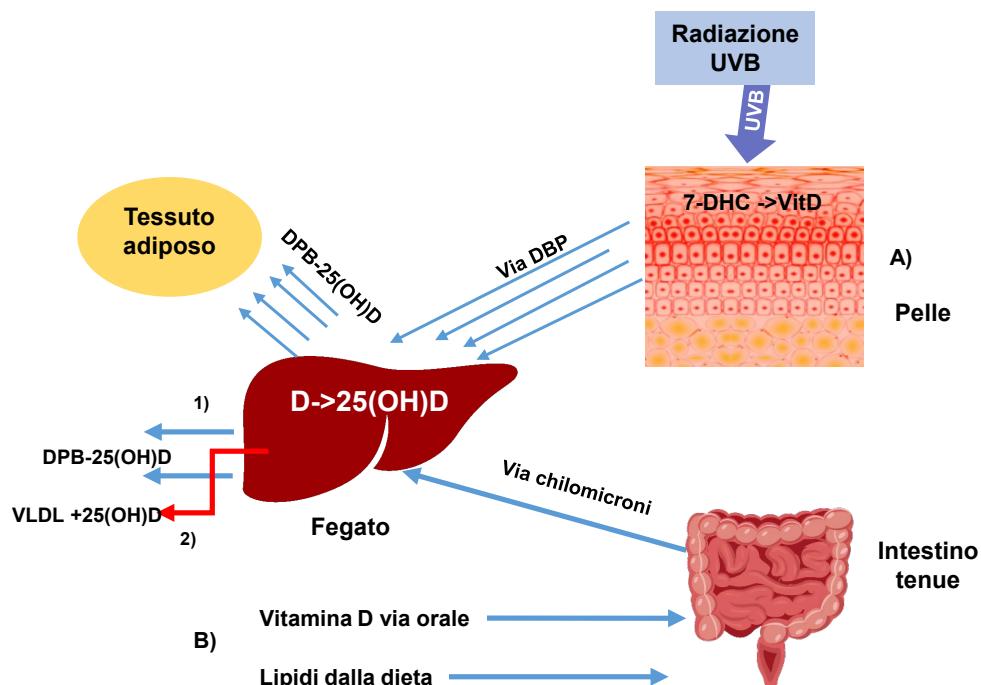


Figura 3. Differenze nelle metaboliche della vitamina D da assunzione per via orale o supplementazione

La vitamina D formatasi durante la sintesi cutanea segue la via metabolica caratterizzata da un trasporto lento e continuo mediato dalla DBP, dalla pelle al fegato dove è trasformata nel 25(OH)D.

La vitamina D, assunta tramite supplementazione e dalla dieta, presenta un rapido assorbimento a livello dell'intestino tenue. Il suo trasporto nel fegato è mediato dai chilomicroni e il 25(OH)D prodotto dal metabolismo epatico viene immesso nel circolo sanguigno sia attraverso DBP che, in minor misura, dalle lipoproteine a densità molto bassa (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) che possono depositarlo nelle pareti arteriose. Questa ultima modalità di trasporto potrebbe spiegare una particolare forma di tossicità da vitamina D riscontrata in animali da esperimento, in assenza di ipercalcemia e calcificazione dei tessuti molli (9). È importante ricordare, inoltre, che il 25(OH)D è un composto di natura lipofila e una parte di quello prodotto dall'organismo viene conservato nel tessuto adiposo e reso bio-disponibile nei mesi invernali (7) durante i quali la sintesi cutanea di vitamina D è fortemente limitata dalla minore esposizione alla luce solare.

La emivita del 25(OH)D è di circa due settimane nel flusso ematico e la sua concentrazione dell'ordine dei nanogrammi/mL mentre l'emivita di 1- α 25(OH)₂D₃, la forma attiva della vitamina, è stimata in alcune ore e la sua concentrazione dell'ordine dei picogrammi/mL. Pertanto, la determinazione ematica del 25(OH)D è da preferire per ottenere informazioni riguardo lo *status*, ossia i livelli, di vitamina D nell'organismo (10). Allo *status* di vitamina D, contribuiscono sia la sintesi cutanea che l'assunzione dalla dieta. L'apporto dietetico è generalmente basso, costituito da circa il 10-20% dell'apporto totale, e a questo possono aggiungersi scelte personali (diete vegetariane, vegane) che penalizzano ulteriormente il consumo degli alimenti che contengono naturalmente vitamina D. L'esposizione al sole, che potrebbe portare a buoni livelli di vitamina D tramite la sintesi cutanea, può essere influenzata sia da fattori ambientali che da fattori legati alle abitudini di vita. Quali siano i livelli di vitamina D sierica utili a mantenere una buona funzionalità dell'organismo è oggetto di un aperto dibattito scientifico. Specifiche agenzie governative o comitati scientifici, forniscono indicazioni riguardo i livelli di vitamina D raccomandati per la popolazione (Figura 4), al fine di mantenere i giusti livelli di concentrazione sierica di 25(OH)D nell'organismo in base all'età, al genere e a momenti particolari della vita caratterizzati da specifiche esigenze di vitamina D (gravidanza, persone anziane o a rischio di osteoporosi) (11).

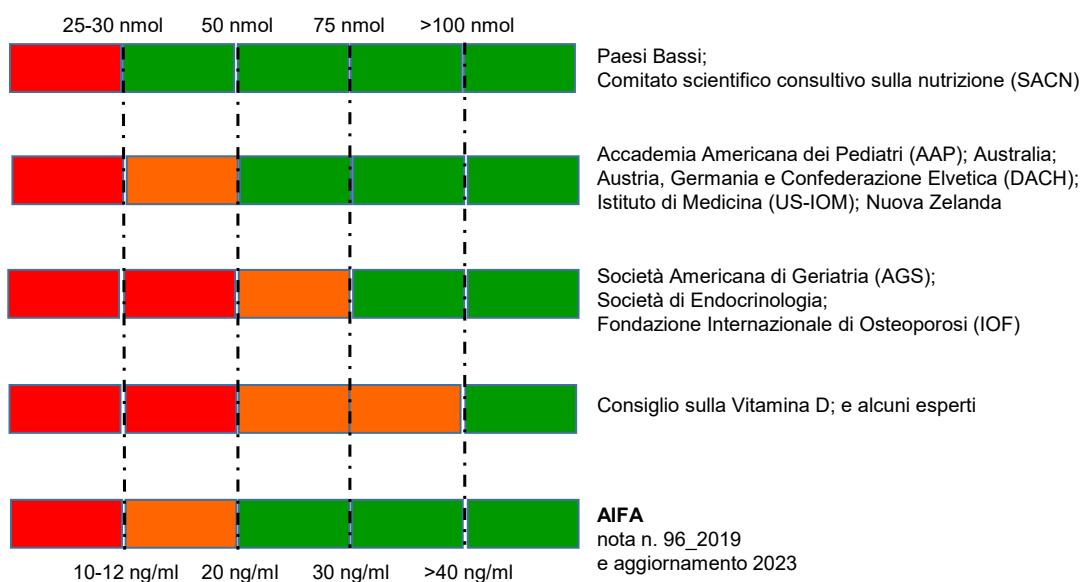


Figura 4. Livelli sierici di 25(OH)D secondo alcune agenzie e comitati scientifici di esperti a livello internazionale

Fattori ambientali e personali che influenzano la sintesi cutanea di vitamina D

La sintesi cutanea di vitamina D viene fortemente influenzata da fattori ambientali e personali (Figura 5) che interferiscono, in varia misura, con la disponibilità della radiazione UV proveniente dal sole (12).

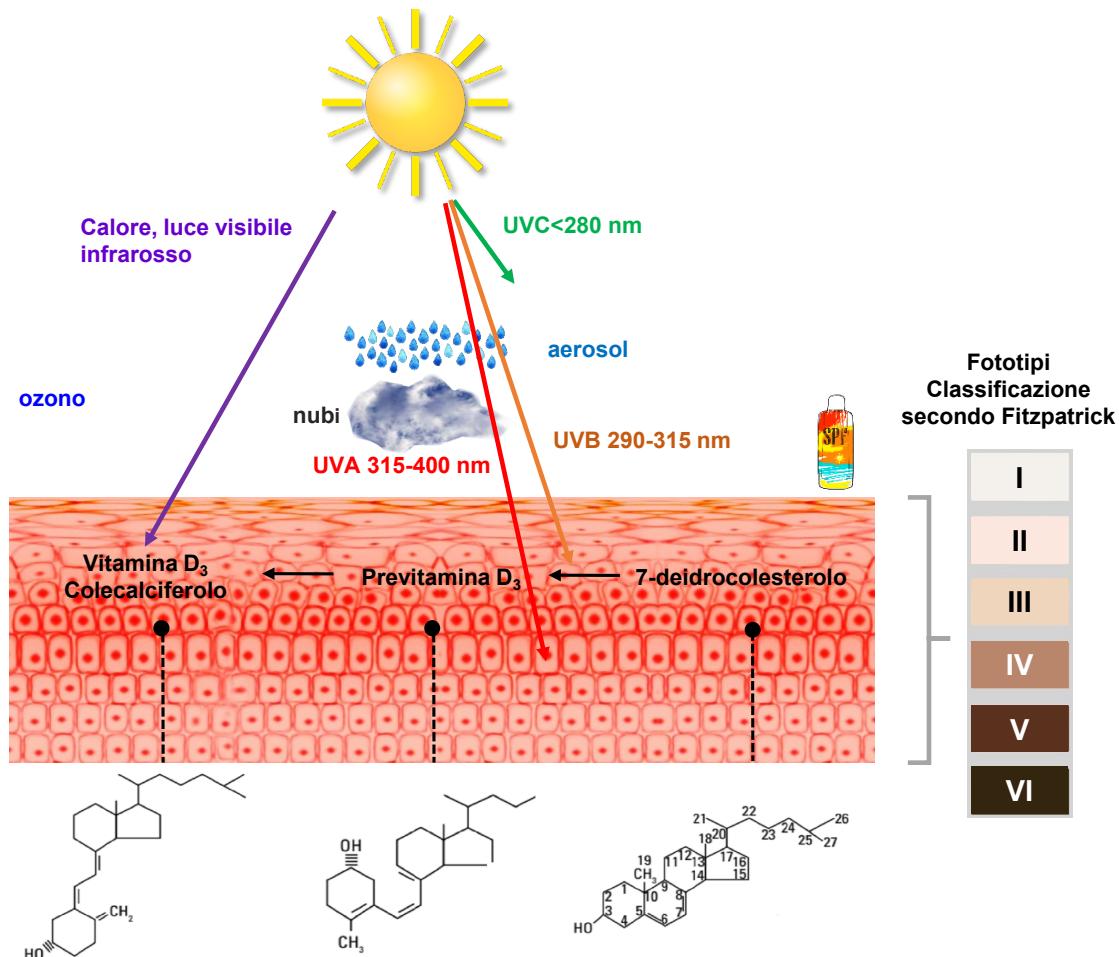


Figura 5. Fattori ambientali e personali rilevanti per la sintesi cutanea di vitamina D

Tra i fattori ambientali è importante ricordare:

- *Latitudine*

In molte località la disponibilità di radiazione UV solare, sufficiente per la sintesi cutanea, è limitata drasticamente a pochi mesi l'anno dalla latitudine come riportato da alcuni autori per località a latitudini nord (13), ma anche per città a latitudini sud (14). Questo dato, di fatto, può avere un ruolo rilevante nella carenza diffusa di vitamina D tra la popolazione.

- *Alternarsi delle stagioni*

Si hanno maggiori possibilità di sintesi cutanea di vitamina D in estate rispetto all'inverno. Nella stagione estiva, generalmente, si trascorre o si svolge più attività all'aperto.

– *Momento della giornata*

La radiazione UVB è responsabile della sintesi cutanea di vitamina D. L’azione combinata, invece, di UVB e UVA può portare all’insorgenza di arrossamenti ed eritemi della pelle. Entrambi le tipologie di radiazione presentano la massima intensità durante le ore centrali della giornata.

– *Altitudine*

L’intensità della radiazione che giunge al suolo in montagna è superiore rispetto a quella a livello del mare pertanto è importante adottare le precauzioni adatte per evitare gli effetti avversi per la salute.

– *Presenza dello strato di ozono*

Questa presenza ha una importanza fondamentale nel bloccare in alta atmosfera la radiazione UVC e consente invece (in una tipica giornata estiva) che circa il 5% di UVB e circa il 95% di UVA giungano a terra. Lo strato di ozono presente nella stratosfera è “sensibile” ai cambiamenti che le attività antropiche producono sotto forma di gas ed emissioni, al punto da veder compromessa in parte la propria integrità in alcune zone della terra (in prossimità dei poli). L’eliminazione della utilizzazione di alcuni propellenti specifici per i prodotti spray sta consentendo una lenta inversione del processo.

– *Angolo con cui la radiazione solare arriva al suolo*

Noto anche come *Solar Zenith Angle* (SZA) è l’angolo che si forma tra la verticale del luogo (Zenith) e la linea tra osservatore e il sole. Ad angoli più piccoli che si hanno quando il sole è alto in cielo (mezzogiorno) corrisponde una radiazione UV più intensa, nel caso di angoli più grandi la radiazione per giungere ad un determinato luogo deve attraversare una porzione maggiore di atmosfera perdendo parte della sua intensità. La combinazione tra momento della giornata, momento dell’anno (alternarsi delle stagioni) e latitudine, concorrono a definire un SZA specifico per località e tempo (7).

La sintesi di vitamina D può essere influenzata, inoltre, anche da fattori personali:

– *Fototipo*

Per quanto riguarda la sintesi di vitamina D i fototipi chiari sono quelli che la sintetizzano con più facilità ma che allo stesso tempo possono incorrere negli effetti dannosi della esposizione alla radiazione UV. I fototipi scuri presentano un gran contenuto di melanina nella pelle per questo motivo risultano naturalmente protetti o melano-competenti dagli effetti dannosi della radiazione UV, ma necessitano di un tempo di esposizione più lungo per sintetizzare adeguati livelli di vitamina D.

– *Età*

Per molto tempo si è ritenuto che l’invecchiamento progressivo della pelle, con conseguente ispessimento e diminuzione del quantitativo di 7-DHC potesse costituire un ostacolo alla sintesi cutanea di vitamina D soprattutto negli anziani. Lavori recenti, in letteratura scientifica, hanno approfondito questa tematica arrivando alla conclusione che anche negli anziani vi è la capacità di una buona sintesi cutanea di vitamina D (15).

– *Peso (obesità)*

la vitamina D, come già ricordato, è una sostanza lipofila e questa sua affinità fa sì che una parte della vitamina D circolante nell’organismo venga conservata nel tessuto adiposo e da questo rilasciata durante i mesi invernali nei quali la sintesi cutanea è scarsa o totalmente assente. Nei soggetti obesi invece la vitamina D che viene conservata nel tessuto adiposo rischia di essere sequestrata e non resa biodisponibile per le necessità dell’organismo. Per questo motivo le persone obese possono risultare carenti di vitamina D.

- *Altezza*
L'altezza dell'individuo contribuisce al calcolo dello sviluppo della superficie del nostro organo più esteso: la pelle. È facilmente intuibile che una persona alta avrà una maggiore superficie utile di pelle da poter esporre e la sintesi cutanea di vitamina D è direttamente proporzionale alla percentuale di superficie esposta. Non è necessario esporsi integralmente per ottenere livelli adeguati di vitamina D. Le percentuali di superficie cutanea indicate in letteratura generalmente variano tra il 25% e il 35% (16,17).
- *Utilizzazione di creme con fattore di protezione solare*
Le creme con *Sun Protection Factor* (SPF) sono utili per prevenire gli effetti dannosi dovuti alla esposizione alla radiazione UV solare. Alcuni studi scientifici hanno messo in evidenza che la loro diffusione e utilizzazione potesse interferire negativamente con la normale sintesi cutanea di vitamina D nei soggetti che utilizzavano questo tipo di protezione con una riduzione di sintesi stimata fino al 98% in meno rispetto ai non utilizzatori di creme con SPF (18). Un lavoro recente (19) ha ridimensionato l'impatto negativo sulla sintesi cutanea di vitamina D tra gli utilizzatori di creme con SPF tenendo in considerazione che nelle attuali formulazioni delle creme sono presenti filtri sia per la protezione da UVA e non solo per UVB e che la maggior parte delle persone non rispetta le indicazioni circa la frequenza e i quantitativi ottimali di applicazione dei prodotti consigliati dalle case produttrici riuscendo a sintetizzare vitamina D nonostante l'applicazione delle creme protettive.
- *Abitudini culturali e religiose*
L'utilizzazione di abiti molto coprenti può interferire con la sintesi cutanea di vitamina D.
- *Patologie croniche e carenza di vitamina D*
Alcune condizioni fisiologiche possono interferire sia con la corretta sintesi di vitamina D (patologie croniche a carico di fegato e reni) o con il suo assorbimento (es. alcune patologie a carico dell'apparato digerente, utilizzazione di alcuni farmaci). Tutti questi fattori possono contribuire alla diffusa carenza di vitamina D nella popolazione, che è stata associata a numerose patologie (Figura 6).

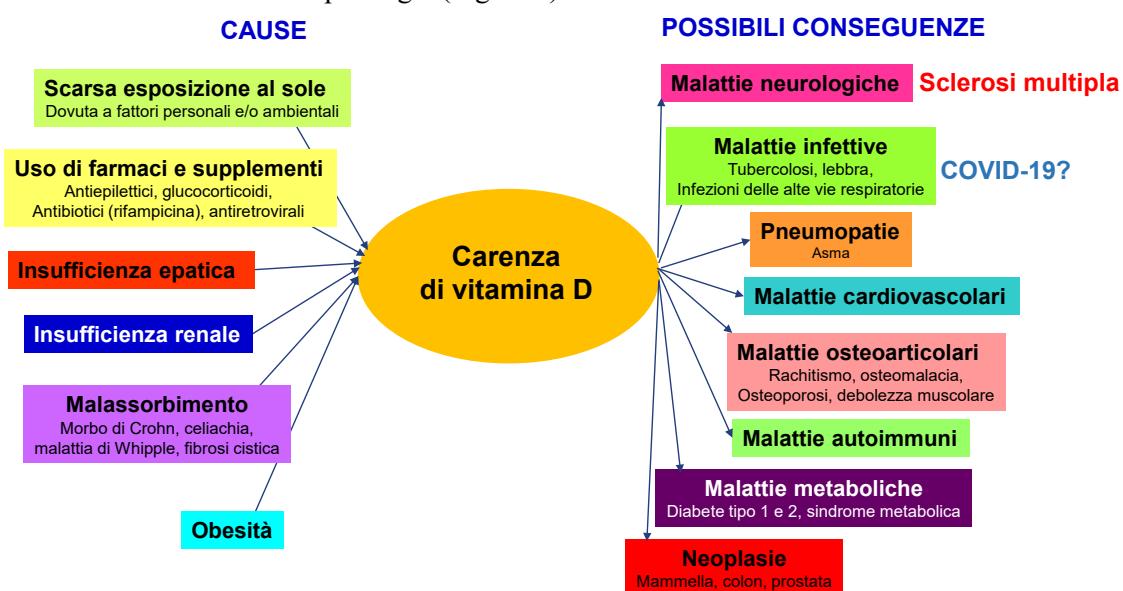


Figura 6. Cause e possibili conseguenze della carenza di vitamina D

UVI, vitamina D e App

In risposta ad un aumento dell'incidenza dei tumori cutanei dovuti alla esposizione al sole, nel 2002 un gruppo internazionale di esperti ha redatto per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) la pubblicazione "Global solar UV Index: a practical guide" (20) con l'obiettivo di fornire uno strumento utile, l'UVI, alle autorità nazionali e locali per poter sviluppare approcci integrati per una efficace comunicazione per la prevenzione e la protezione dai danni dovuti alla esposizione solare.

La WHO ha definito e standardizzato l'UVI come:

$$I_{UV} = k_{er} \int_{250nm}^{400nm} E\lambda \times S_{er}(\lambda) d\lambda \quad [1]$$

dove

I_{UV} è l'UVI,

k_{er} è una costante uguale a $40 \text{ m}^2/\text{W}$,

$E\lambda$ è l'irradianza spettrale solare ($\text{W}/\text{m}^2 \text{ nm}$) alla lunghezza d'onda λ ,

S_{er} è lo spettro d'azione di riferimento per l'eritema

L'UVI calcolato attraverso la formula [1] è un numero scalare ottenuto moltiplicando l'irradianza spettrale solare, rilevata con uno spettroradiometro, per lo spettro d'azione eritemale. L'eritema in questo caso è lo specifico effetto fisiologico provocato dall'agente fisico oggetto di studio (la radiazione UV solare) nella interazione con il tessuto bersaglio, la pelle.

In Figura 7, è riportata la grafica associata all'UVI che consiste in una scala di numeri da 1 a 11+ con colorazione dal verde al viola ad indicare una crescente situazione di potenziale pericolo dovuto alla esposizione eccessiva al sole (20). Sono associati anche messaggi di tipo operativo, per proteggersi per mezzo di dispositivi di protezione individuali quali il cappello a tesa larga importante perché consente la protezione anche di nuca e orecchie, l'utilizzazione degli occhiali da sole meglio se di tipo avvolgente che permettono la protezione dell'occhio dall'eccesso di luce diretta e diffusa; l'utilizzazione di capi di abbigliamento in quanto costituiscono una barriera fisica a tutela della pelle e la crema con fattore di protezione solare intesa come strumento di prevenzione/protezione e non come possibilità di prolungare il tempo di esposizione al sole.

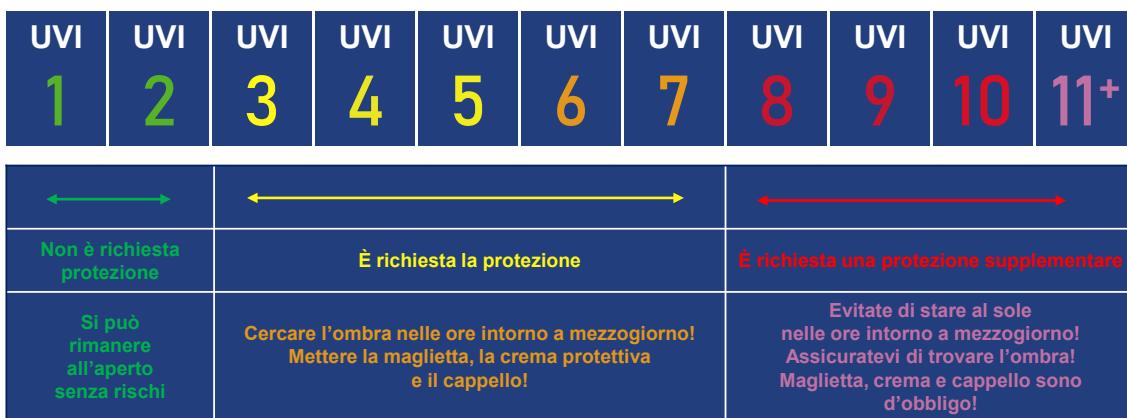


Figura 7. UVI con indicazioni operative per una corretta esposizione al sole secondo la WHO (20)

Nel documento della WHO del 2002 (20) erano proposte soluzioni per comunicare e far comprendere ad una platea più ampia possibile i contenuti scientifici in esso contenuti attraverso

comunicati stampa, interviste rilasciate da esperti, riunioni aperte al pubblico, pubblicazione di brochure, ossia attraverso i mezzi di comunicazione di massa maggiormente utilizzati e diffusi in quel periodo.

L'UVI è stato utilizzato da molte organizzazioni scientifiche a livello internazionale per effettuare campagne di informazione a tutela della salute pubblica tra le popolazioni dei propri Stati. L'esperienza messa in campo dal Cancer Council Victoria australiano è sicuramente una tra quelle che è riuscita a ottenere dei buoni risultati puntando sul cambiamento delle abitudini di esposizione al sole dei propri concittadini.¹

A giugno 2022, la WHO ha lanciato una *press-release* invitando gli utenti a scaricare una App specifica su UVI dal nome *Sunsmart*, mantenendo il nome della campagna di comunicazione del Cancer Council Victoria australiano, ma aggiornando ai giorni nostri lo strumento attraverso il quale fare comunicazione. L'App è disponibile sia su piattaforma Android che iOS e fornisce semplici indicazioni da adottare per proteggersi dalle eccessive esposizioni al sole sia durante il lavoro che nel tempo libero.

App per UVI e vitamina D

La sintesi cutanea di vitamina D da esposizione alla radiazione UV solare copre circa l'80% del fabbisogno del nostro organismo. D'altra parte una eccessiva esposizione al sole può essere causa di un aumento degli effetti dannosi sulla pelle e sugli occhi che sono gli organi più esposti del corpo. I danni associati alla radiazione UV solare, grazie alla formalizzazione dell'UVI, sono stati oggetto di ampia comunicazione a livello mediatico recentemente anche attraverso App dedicate. In questo contesto, lo sviluppo di una App scientificamente validata che riporti entrambe le informazioni, con possibilità di ampia diffusione tra la popolazione potrebbe essere uno strumento efficace e semplice da utilizzare: si avrebbero informazioni sull'UVI, con le indicazioni puntuali su come e quando proteggersi dagli eccessi della esposizione alla radiazione ultravioletta, ma anche informazioni sulla vitamina D potendo acquisire delle indicazioni utili sui momenti più appropriati della giornata per esporsi al sole beneficiando della sintesi di vitamina D. Questa sfida è *in progress* ed è chiaro che sono necessari ulteriori studi e approfondimenti (21). Una recente ricerca sul web ha portato alla individuazione di poche App che forniscono informazioni sia sull'UVI che sulla vitamina D in termini di tempi di esposizione o dose sintetizzata nel luogo geo-referenziato in cui si trova l'utilizzatore. Ulteriori aspetti riguardanti le App saranno approfonditi in specifici contributi in questo rapporto.

Conclusioni e prospettive future

Negli ultimi decenni a livello internazionale sono state condotte molte campagne di educazione e comunicazione riguardo i rischi di una eccessiva esposizione alla radiazione solare con la finalità di indurre un cambiamento nelle abitudini della popolazione e insegnare le misure più appropriate da adottare per la prevenzione degli effetti avversi per la salute come scottature ed eritemi o le patologie tumorali della pelle e degli occhi.

Questa attenzione rimane valida, come recentemente ribadito in un *Position Statement* australiano (22), sia per la popolazione che per chi lavora all'aperto. È stata posta attenzione ai diversi fototipi che costituiscono la popolazione australiana e alla loro differente capacità di sintesi cutanea di vitamina D. È importante, inoltre, riportare alla attenzione generale un concetto

¹ <https://www.cancervic.org.au/cancer-information/preventing-cancer/be-sunsmart>

che dovrebbe essere ormai acquisito e far parte del bagaglio culturale personale di ciascuno: l'esposizione al sole è importante per la sintesi cutanea di vitamina D.

Dopo anni trascorsi a comprendere come proteggersi dalla eccessiva esposizione al sole, riappropriarsi del concetto basilare che una esposizione al sole consapevole e informata ci consente di stare bene in salute non è così scontato, anche in alcuni consensi scientifici. È relativamente complesso mediare il concetto che un agente fisico come la radiazione ultravioletta possa risultare allo stesso tempo un agente cancerogeno e avere anche effetti benefici per la salute, ma è proprio questa sfida che ci consente di studiare e mettere in campo strumenti, tra cui le App, che se basati su criteri scientificamente corretti e validati potranno essere sempre di più al servizio della tutela della salute pubblica.

Bibliografia

1. International Agency Research on Cancer. *Solar and Ultraviolet Radiation*. Lyon: IARC; 1992. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 55).
2. International Agency Research on Cancer. *Radiation*. Lyon: IARC; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100D).
3. Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol* 2019;19:688-701. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0185-9>.
4. International Agency Research on Cancer. *Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. Views and expert opinions of an IARC Working Group that met in Lyon, France 27-29 June 2005*. Lyon: IARC; 2006.
5. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP Statement on protection of workers against ultraviolet radiation. *Health Phys*. 2010;99(1):66-87.
6. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold limit values for chemical substances, physical agents and biological exposures indices*. Cincinnati: ACGIH; 2009.
7. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-24. doi: 10.2340/00015555-0980.
8. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Canc*. 2007;7:684-700.
9. Fraser DR. Vitamin D toxicity related to its physiological and unphysiological supply. *Trends in Endocrinol & Metabol*. 2021;32(11):929-940.
10. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72. doi: 10.1172/JCI29449.
11. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug;13(8):466-479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31.
12. Neville JJ, Palmieri T, Young AR. Physical Determinants of vitamin D photosynthesis: a review. *JBMR Plus*. 2021;19:5(1):e10460. doi: 10.1002/jbm4.10460.
13. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:373-378.
14. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, Mautalen C. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res*. 1995;10(4):545-9. doi: 10.1002/jbm.5650100406.
15. Borecka O, Dutton JJ, Tang JCY, Fraser WD, Webb AR, Rhodes LE. Comparative study of healthy older and younger adults shows they have the same skin concentration of vitamin D3 precursor, 7-

- dehydrocholesterol, and similar response to UVR. *Nutrients.* 2024;16:1147. <https://doi.org/10.3390/nu16081147>.
16. Dowdy JC, Sayre RM, Holick MF. Holick's rule and vitamin D from sunlight. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):328-30. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.002.
 17. Elliott TM, Gordon LG, Webb A, Kift R, Foeglein A, Neale RE. Making the sunshine vitamin - How much sun exposure is needed to maintain 25-hydroxy vitamin D concentration? *Photochem Photobiol.* 2024;100(3):746-755. doi: 10.1111/php.13854.
 18. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1165-1168.
 19. Young AR, Narbutt J, Harrison GI, Lawrence KP, Bell M, O'Connor C, Olsen P, Grys K, Baczyńska KA, Rogowski-Tylman M, Wulf HC, Lesiak A, Philipsen PA. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):1052-1062. doi: 10.1111/bjd.17888.
 20. World Health Organization. *Global solar UV Index: a practical guide.* Geneva: WHO; 2002.
 21. Pozzi R, Morelli S, Lasaponara R, Polichetti A, Bisegna F, Burattini C, Gauzzi MC. Sun exposure and Vitamin D synthesis: a first look inside the usefulness of mobile Apps. In: 2024 IEEE International Conference on Environment and Electrical Engineering and 2024 IEEE Industrial and Commercial Power Systems Europe (EEEIC / I&CPS Europe); Rome, 17-20 June 2024. p. 1-6. doi: 10.1109/EEEIC/ICPSEurope61470.2024.10750949.
 22. Neale RE, Beedle V, Ebeling PR, Elliott T, Francis D, Girgis CM, Gordon L, Janda M, Jones G, Lucas RM, Mason RS, Monnington PK, Morahan J, Paxton G, Sinclair C, Shumack S, Smith J, Webb AR, Whiteman DC. Balancing the risks and benefits of sun exposure: A revised position statement for Australian adults. *Aust N Z J Public Health.* 2024 Feb;48(1):100117. doi: 10.1016/j.anzjph.2023.100117.

VITAMINA D E COVID-19: DATI E CONTROVERSIE

Maria Cristina Gauzzi
Centro Nazionale Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Concetti generali

Sin dall'inizio della pandemia di COVID-19, la vitamina D ha ricevuto una grande attenzione da parte della comunità medica e scientifica per il suo potenziale ruolo nella prevenzione o nella terapia della malattia. Dopo più di 4 anni, e più di 2000 pubblicazioni scientifiche sul tema, l'argomento è ancora controverso. In questo capitolo dopo una breve introduzione sul COVID-19 e sulle conoscenze pre-pandemiche che hanno portato all'ipotesi di un ruolo protettivo della vitamina D in questa malattia, verrà riassunto lo stato dell'arte sull'argomento, evidenziando gli argomenti su cui c'è consenso nella comunità scientifica e quelli ancora aperti o controversi.

Manifestazioni cliniche e fattori di rischio del COVID-19

L'emergenza di un nuovo beta coronavirus, denominato SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) alla fine del 2019 ha dato inizio alla pandemia di COVID-19, che – come tutti sappiamo – ha avuto un impatto globale catastrofico, causando ad oggi quasi 7,1 milioni di decessi nel mondo (<https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>; ultimo accesso 28/05/2025).

SARS-CoV-2 infetta principalmente (ma non solo) le cellule dell'apparato respiratorio e può causare un ampio spettro di manifestazioni cliniche. L'infezione può essere asintomatica, o caratterizzata da sintomi lievi o moderati, che includono tra i più comuni: febbre, tosse, respiro corto, affaticamento, mialgie, nausea, vomito, diarrea, mal di testa, debolezza, anosmia e ageusia. In alcuni casi però l'infezione si manifesta come malattia grave, con un'ampia gamma di complicazioni tra cui polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*), tromboembolia, e insufficienza multiorgano che possono avere esiti fatali (1, 2). Tra i principali fattori di rischio di insorgenza della malattia severa sono stati subito riconosciuti l'età avanzata, l'obesità, la concomitanza di malattie croniche (come il diabete), l'etnicità, il sesso maschile e la latitudine. Tutti questi fattori erano anche noti come fattori di rischio per la carenza da vitamina D (3).

Patogenesi del COVID-19 e plausibilità biologica della funzione protettiva della vitamina D

La patogenesi del COVID-19 viene generalmente descritta in 2 fasi: una fase iniziale in cui la replicazione virale è il "motore" principale della eventuale sintomatologia e una fase successiva causata principalmente da una risposta immunitaria incontrollata (chiamata anche fase della tempesta di citochine). La carica virale infatti raggiunge il picco nella prima settimana dell'infezione da SARS-CoV-2 e poi diminuisce gradualmente mentre la risposta immunitaria aumenta. Parallelamente, nei primi giorni l'infezione può variare da asintomatica a lievemente sintomatica nella maggior parte dei pazienti, con sintomi delle vie respiratorie superiori e/o una malattia sistemica simil-influenzale. Il COVID-19 grave invece si sviluppa di solito almeno dopo

una settimana dall'insorgenza della malattia, quando può subentrare una dis-regolazione della risposta immunitaria, con blocco della risposta *interferon* e iper-infiammazione che culmina nella cosiddetta tempesta di citochine (1, 2, 4) (Figure 1 e 2).

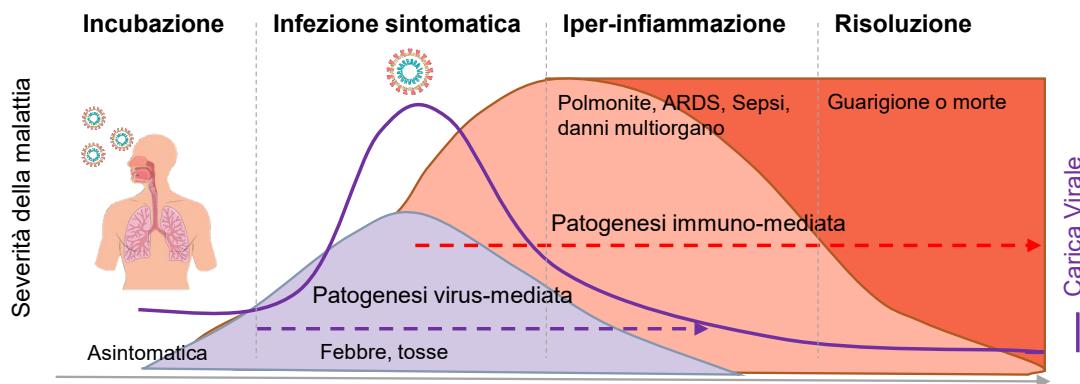


Figura 1. Patofisiologia del COVID-19 (4)

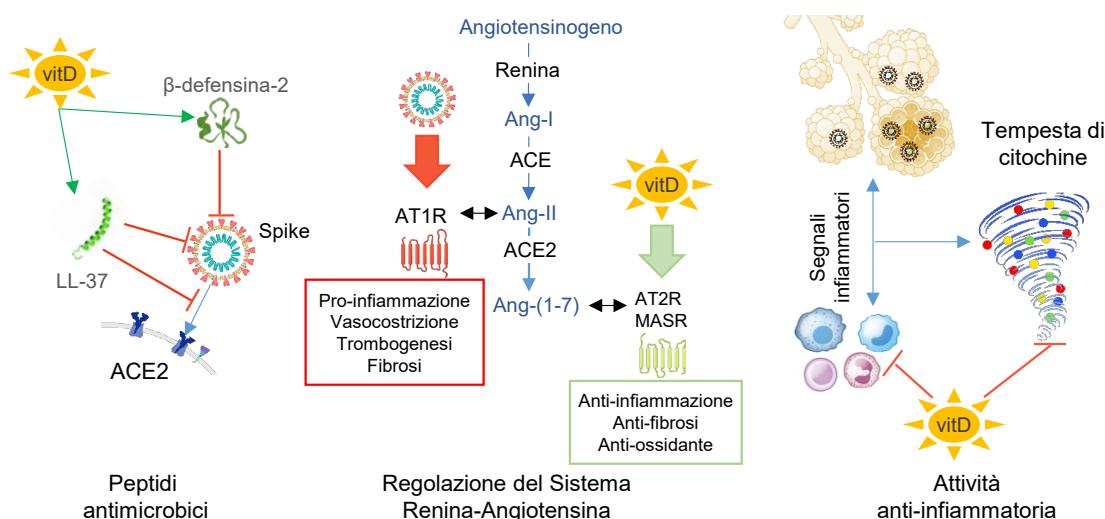


Figura 2. Possibili meccanismi d'azione della vitamina D nel corso dell'infezione da SARS-CoV-2
(alcune immagini adattate da Davian Ho per Innovative Genomics Institute
e da Smart Servier medical art <https://smart.servier.com>)

Sulla base degli studi pre-pandemici, esisteva un forte razionale biologico per ipotizzare una funzione protettiva della vitamina D, sia nella fase iniziale viremica che in quella successiva caratterizzata da una eccessiva risposta infiammatoria. Studi effettuati nel contesto di altre infezioni avevano infatti documentato la sua capacità di indurre la produzione di peptidi antimicrobici, quali la catelicidina e le defensine, che possono avere un effetto diretto antivirale (distruzione dei virioni) o inibire stericamente il legame del virus ad ACE-2, così come la capacità di regolare l'espressione di ACE2, il recettore cellulare del SARS-CoV-2, che è anche un componente importante del sistema renina-angiotensina, la cui dis-regolazione contribuisce alla severità della malattia. La vitamina D modula inoltre la risposta immunitaria, attenuando la produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie e aumentando l'espressione di quelle anti-infiammatorie, e indirizzando le cellule T

verso una risposta regolatoria. In tal modo la vitamina D contribuisce alla risoluzione dell'infiammazione, necessaria per l'eliminazione del virus, ma dannosa per i tessuti se eccessiva, e potrebbe contrastare la "tempesta citochinica" nelle fasi più avanzate della malattia (Figura 2). Altri meccanismi molecolari proposti per un'attività protettiva della vitamina D includono: i) il mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale nell'apparato respiratorio attraverso la regolazione delle giunzioni strette e aderenti; ii) l'induzione di autofagia, un meccanismo di difesa dai patogeni intracellulari, quali i virus, che isola i microrganismi in vescicole intracellulari dove vengono poi distrutti; iii) la cooperazione con l'interferone di tipo I, uno dei più potenti mediatori della risposta antivirale innata dell'organismo (5-7).

Vitamina D nella prevenzione delle infezioni respiratorie acute

Uno degli argomenti più forti a sostegno dell'ipotesi di un ruolo protettivo della vitamina D nel COVID-19 è venuto da una *review* sistematica di 25 studi clinici randomizzati controllati in cui la vitamina D era stata prescritta per la prevenzione delle infezioni respiratorie acute, pubblicata nel 2017 (8). La meta-analisi dei dati individuali dei quasi 11.000 partecipanti agli studi clinici indicava infatti che l'integrazione di vitamina D riduceva il rischio di contrarre un'infezione acuta delle vie respiratorie (in 1 su 33 pazienti trattati). Attraverso l'analisi in sottogruppi, gli autori riportavano anche che il beneficio era maggiore in chi aveva ricevuto dosi giornaliere o settimanali di vitamina D rispetto a chi aveva ricevuto alte dosi (il cosiddetto "bolo") in un'unica o più somministrazioni (il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio scendeva a 20) e in coloro che avevano livelli iniziali di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] nel sangue ≤ 25 nmol/L (il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio scendeva a 8 – addirittura a 4 nel sottogruppo trattamento "non bolo" e livello iniziale di $25(\text{OH})\text{D} \leq 25$ nmol/L).

Lo studio è stato aggiornato nel 2021 (9) per includere 18 nuovi studi clinici e la meta-analisi di un totale di 48 488 pazienti, ed ha confermato l'effetto protettivo nella popolazione totale analizzata e nel sottogruppo dei pazienti trattati con dosi giornaliere (ma non la riduzione nel sottogruppo con livelli iniziali $25(\text{OH})\text{D} \leq 25$ nmol/L). Un effetto protettivo è stato osservato anche nel sottogruppo dei giovani da 1 a 16 anni.

L'insieme di queste conoscenze pre-pandemiche ha generato una grande aspettativa nella comunità medica e scientifica ed ha portato ad un vero diluvio di pubblicazioni – soprattutto studi osservazionali (oltre ad una gran quantità di *review*, commenti, lettere, che hanno quasi superato il numero di lavori originali) – con risultati purtroppo spesso contraddittori.

Status della vitamina D e COVID-19: studi epidemiologici e osservazionali

Un gran numero di studi epidemiologici e osservazionali ha messo in evidenza la presenza di una relazione inversa tra livelli di vitamina D nel sangue (o, più precisamente, di $25(\text{OH})\text{D}$, il principale metabolita circolante) e rischio sia di infezione che di severità della malattia. Su questa associazione c'è un generale consenso, ma alla sua base potrebbero esserci diverse possibili spiegazioni: i) *causalità*: la carenza di vitamina D può aumentare la suscettibilità alla malattia severa a causa dell'attenuazione di risposte antivirali e anti-infiammatorie al virus; ii) *causalità inversa*: il COVID-19 severo riduce la quantità di $25(\text{OH})\text{D}$ circolante aumentando il catabolismo o riducendo la concentrazione della proteina plasmatica di trasporto; iii) *fattori confondenti*: gli stessi fattori possono associarsi indipendentemente sia all'aumentata suscettibilità al COVID-19 che all'insufficienza di vitamina D e questo può introdurre dei *bias* nell'analisi statistica (5) (Figura 3).

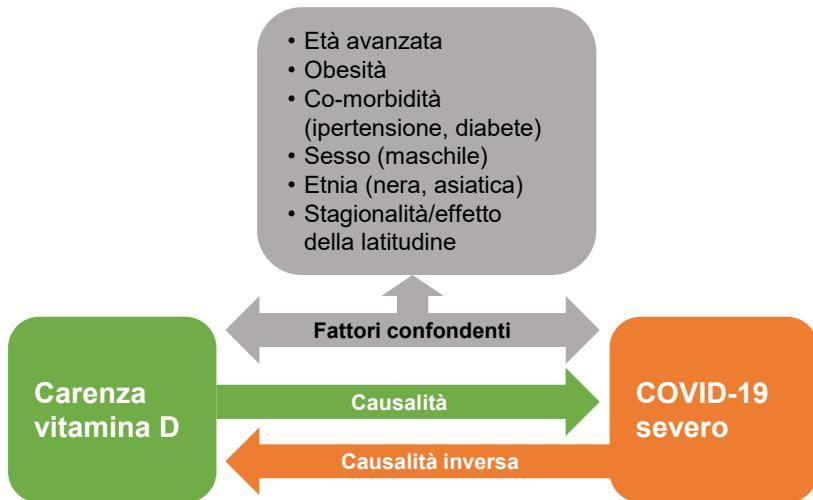


Figura 3. Possibili interpretazioni dell'associazione tra carenza di vitamina D e severità del COVID-19

Un tipo di studio osservazionale non soggetto a questo tipo di *bias* è la randomizzazione mendeliana (*Mendelian Randomization*, MR) (10). Gli studi MR infatti permettono di analizzare la relazione causa-effetto tra un fattore modificabile – ad esempio i livelli di vitamina D nel sangue – e le conseguenze delle sue variazioni su un fenomeno o una malattia di interesse, in questo caso il COVID-19. Si basano sulle leggi dell'ereditarietà di Mendel e si possono applicare in tutti i casi in cui il fattore modificabile oggetto dello studio è associato a variazioni genetiche di uno o più geni. È questo il caso dei livelli di vitamina D, per cui sono state identificate diverse varianti (o, con termine tecnico, polimorfismi di singoli nucleotidi) di geni implicati principalmente nella sintesi e catabolismo della 1,25-diidrossi vitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$], ma anche nel metabolismo dei lipidi ad espressione tessuto-specifica nella pelle associate a livelli geneticamente «bassi» di vitamina D (11). Gli studi di MR vengono spesso considerati studi clinici randomizzati controllati naturali, in cui la randomizzazione è dovuta alla distribuzione casuale degli alleli, secondo le leggi di Mendel. Tutti gli studi effettuati fino ad oggi però riportano l'assenza di associazione tra bassi livelli di vitamina D determinati geneticamente e rischio di infezione o malattia severa (12). Anche questi studi hanno però dei limiti: a) i livelli sierici di $25(\text{OH})\text{D}$ sono in gran parte espressione di fattori ambientali; l'ereditarietà dei livelli sierici di $25(\text{OH})\text{D}$ è stata stimata inferiore al 10%; b) la MR è uno strumento utile per valutare il potenziale impatto di un'esposizione a lungo termine (per tutta la vita) a bassi livelli di vitamina D (es., la sclerosi multipla). Questo approccio può essere meno rilevante per le infezioni respiratorie acute, in cui anche le variazioni transitorie nel siero di $25(\text{OH})\text{D}$ possono avere un effetto biologico.

Somministrazione di vitamina D a scopo terapeutico o preventivo per il COVID-19: studi clinici

Il *gold standard* per stabilire la relazione causa-effetto e valutare il potenziale profilattico o terapeutico di una molecola sono gli studi clinici randomizzati controllati. Al momento attuale sono stati pubblicati i risultati di circa 20 studi clinici sugli effetti della somministrazione di vitamina D a scopo terapeutico o preventivo nel COVID-19. Sono studi difficili da confrontare

perché molto diversi tra loro per numerosi parametri, quali il disegno dello studio, la dimensione del campione (da poche decine a diverse centinaia di partecipanti), la natura dell'intervento – metabolita della vitamina D somministrato (vitamina D, 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃) e dose/frequenza di somministrazione (da 500.000 UI, il cosiddetto bolo, a 200 UI; dose unica vs. dosi ripetute) –, e gli esiti primari analizzati (mortalità, durata della degenza ospedaliera, necessità di terapia intensiva, risoluzione dei sintomi e *clearance virale*).

I risultati sono infatti molto eterogenei, come eterogenee sono le conclusioni di diverse revisioni sistematiche e meta-analisi di questi studi. È stato riportato infatti che la supplementazione con vitamina D riduceva la mortalità (13) il tempo di degenza in ospedale, ma non la mortalità (14), il ricovero in terapia intensiva (15-17). Altre meta-analisi invece, riportano dati contraddittori e assenza di effetti significativi della supplementazione con vitamina D (18, 19). Anche gli effetti favorevoli osservati sono comunque – se pur statisticamente significativi – di lieve entità.

Gli studi disponibili sulla somministrazione della vitamina D a scopo preventivo sono meno numerosi, ma due studi clinici in particolare (20, 21) pubblicati congiuntamente su *British Medical Journal*, non hanno rilevato alcun effetto preventivo dell'integrazione di vitamina D. Nonostante ciò, l'editoriale che accompagnava la loro pubblicazione suggeriva che, nonostante fossero entrambi studi ampi e ben progettati, rimanesse ancora aperta la possibilità di un effetto positivo della vitamina D, difficile da misurare sperimentalmente (22).

A differenza degli studi con farmaci classici, quelli sulla vitamina D hanno infatti una serie di criticità importanti da considerare nell'interpretazione dei risultati:

- Negli studi con vitamina D, anche i partecipanti del gruppo di controllo sono esposti in una certa misura all'agente oggetto dello studio: l'esposizione può derivare dall'esposizione alla radiazione UVB, dalla dieta o da integratori che sono consentiti anche nel gruppo placebo per ragioni etiche.
- Lo studio “ideale” dovrebbe arruolare persone con carenza vitaminica nota e poi chiedere loro di essere randomizzate a ricevere integratori vitaminici o placebo, ma questo non è etico poiché chiunque abbia una carenza di vitamina D dovrebbe ricevere regolarmente integratori. In conseguenza di ciò, molti degli studi non prevedono l'esame dei livelli iniziali di 25(OH)D nel sangue.
- Per gli stessi motivi, gran parte degli studi sono condotti su campioni che includono persone con livelli sufficienti di vitamina D, sulle quali è improbabile che l'ulteriore aumento conseguente all'integrazione abbia un beneficio.
- Identificare le concentrazioni ematiche ottimali e la strategia di dosaggio degli integratori per la vitamina D è un problema irrisolto. Un concetto che sembra emergere chiaramente da studi diversi, anche nel contesto di altre malattie, è l'importanza della dose di vitamina D (bassa/moderata vs. alta) e della modalità di somministrazione (giornaliera, ripetuta o un'unica somministrazione). In particolare sembra che la somministrazione unica e/o di dosi molto elevate sia meno efficace della somministrazione giornaliera o ripetuta di dosi più basse. A riprova di ciò, un recente studio clinico randomizzato controllato sulla vitamina D somministrata in bolo (100.000 UI ogni 3 mesi) per prevenire il rachitismo nei bambini ha riportato risultati negativi, nonostante il ruolo chiave della vitamina D nell'insorgenza del rachitismo sia indiscutibile (23). Esistono diverse spiegazioni biologiche plausibili per cui il bolo e/o le dosi elevate di vitamina D potrebbero non essere efficaci: (i) livelli transitoriamente elevati di 25(OH)D inducono l'enzima inibitorio e catabolico vitamina D-24-idrossilasi CYP24A1, che può persistere per diverse settimane dopo che la 25(OH)D è scesa; (ii) è anche probabile che livelli transitoriamente elevati di 25(OH)D

inducano FGF23, che può quindi sopprimere l'enzima attivante 1 α -idrossilasi sia nei tessuti renali che extrarenali.

- Infine, nell'interpretazione dei risultati nulli, si deve anche tener conto della concomitante campagna vaccinale con un vaccino altamente efficace.

Ricerca di base e preclinica

Diversi modelli, cellulari *in vitro* ed *ex vivo* così come i modelli animali rivestono un ruolo fondamentale per la comprensione della biologia del SARS-CoV-2 e per lo screening di potenziali agenti terapeutici (24-26) (Figura 4). Tra questi, i più utilizzati comprendono: (i) colture cellulari convenzionali (cellule Vero, una linea di cellule epiteliali renali di scimmia ampiamente utilizzate per isolare, propagare e studiare SARS-CoV-2; Calu-3 o Caco-2, cellule rispettivamente dell'epitelio respiratorio o intestinale che esprimono ACE-2 e TMPRSS2 e hanno sostituito le cellule Vero come modello di coltura cellulare per SARS-CoV-2); (ii) cellule epiteliali delle vie aeree (primarie o linee) differenziate all'interfaccia aria-liquido (ALI), una condizione sperimentale che simula l'ambiente in cui queste cellule si trovano naturalmente, e permette di ottenere un epitelio pseudo-stratificato ciliato e colonnare che imita la fisiologia delle vie aeree superiori (cellule nasali) e inferiori (cellule bronchiali); (iii) organoidi respiratori, che contengono tipi di cellule funzionali del tratto respiratorio e forniscono una piattaforma fisiologicamente rilevante con cui studiare la fisiopatologia del SARS-CoV-2 o il meccanismo d'azione dei farmaci. In particolare, gli organoidi e le colture primarie possono essere derivati da donatori con diversi background genetici o patologici e quindi fornire un modello per esaminare l'impatto di tali background sull'infezione da SARS-CoV-2. Infine sono stati sviluppati diversi modelli animali per l'analisi *in vivo* del SARS-CoV-2, inclusi i topi transgenici esprimenti ACE2 umano, i criceti dorati siriani, i furetti e alcuni primati non umani, suscettibili all'infezione e/o alla malattia da SARS-CoV-2.

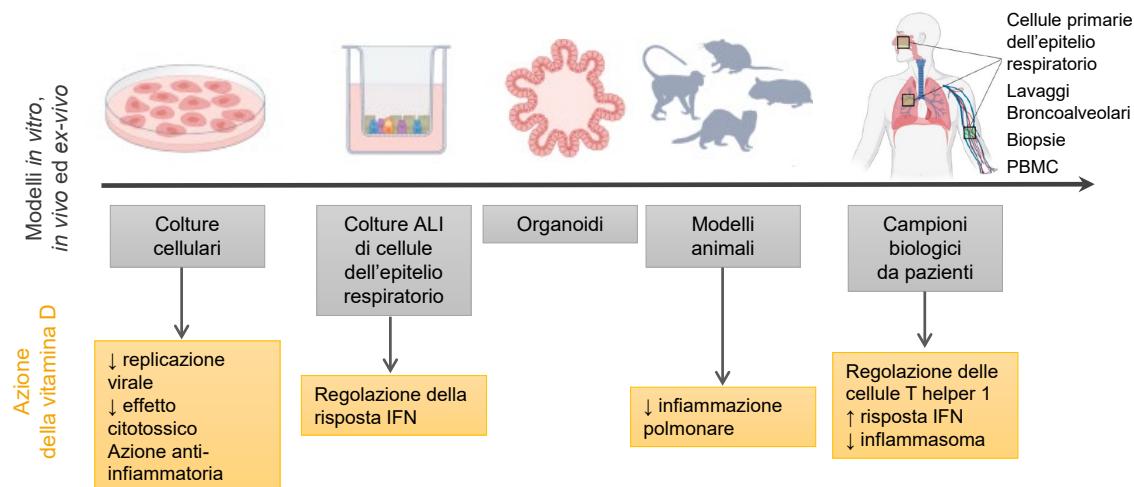


Figura 4. Modelli *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo* per lo studio del SARS-CoV-2 e principali risultati ottenuti in lavori su vitamina D e SARS-CoV-2

Gli studi di ricerca di base e preclinica su vitamina D e infezione da SARS-CoV-2 sono sorprendentemente pochi, ma sembrano comunque confermare alcuni dei meccanismi d'azione ipotizzati per un effetto protettivo della vitamina D nel corso dell'infezione da SARS-CoV-2.

È stata infatti osservata un'azione antivirale diretta del calcitriolo, in grado di inibire la replicazione virale e l'effetto citotossico in diversi tipi cellulari, incluse le cellule Vero (27) e le Calu-3 (28). Tra i possibili meccanismi alla base dell'attività antivirale potrebbe esserci la regolazione della risposta *interferon*, osservata in colture cellulari ALI infettate in vitro con SARS-CoV-2 (29), e in campioni di sangue e saliva ottenuti da pazienti (30). È stata anche osservata una diminuzione di produzione di citochine pro-infiammatorie/un'attività anti-infiammatoria della vitamina D3 in cellule epiteliali primarie esposte alla proteina N di SARS-CoV-2 (31) e nel modello animale di topo, ma non in quello di criceto (32). Infine, è stato osservato che cellule T isolate da lavaggi broncoalveolari dei pazienti con COVID-19 erano sbilanciate verso il fenotipo TH1 pro-infiammatorio e mostravano una disregolazione di geni bersaglio dalla vitamina D (33).

È importante sottolineare che le attività della vitamina D in modelli sperimentali *in vitro* sono generalmente studiate nell'ambito di trattamenti acuti, relativamente brevi (poche ore/giorni) con dosi sovra-fisiologiche di 1,25(OH)₂D. Questo contesto è molto lontano dalla situazione fisiologica, in cui i tessuti sono esposti principalmente al precursore ematico 25(OH)D, che può essere convertito localmente in 1,25(OH)₂D da cellule – come i macrofagi – che esprimono l'enzima CYP27B1. Grazie al supporto del network europeo Isidore (<https://isidore-project.eu/>) abbiamo quindi di recente iniziato un progetto volto alla messa a punto di un modello *in vitro* più "fisiologico" per definire se e come la risposta cellulare al SARS-CoV-2 è condizionata dall'esposizione a lungo termine a dosi fisiologiche di 25(OH)D, il metabolita della vitamina D nel sangue che definisce meglio lo stato individuale della vitamina D (Figura 5).

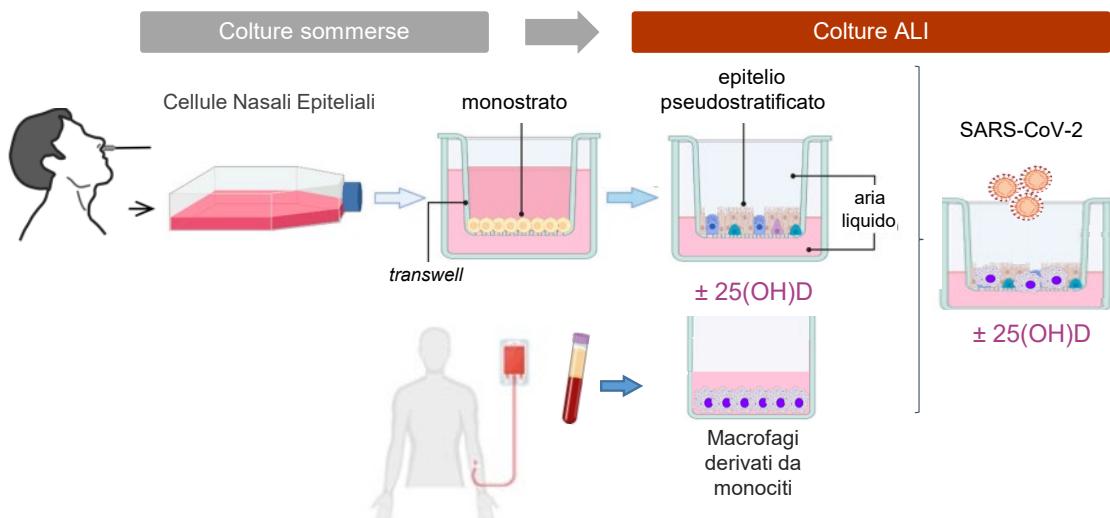


Figura 5. Modello *in vitro* per lo studio dell'esposizione a lungo termine alla 25(OH)D sull'infezione da SARS-CoV-2 (modello estensibile ad altri patogeni che hanno come bersaglio primario le cellule dell'apparato respiratorio)

Alla base del progetto c'è l'ipotesi che livelli adeguati di vitamina D nell'organismo rinforzino la risposta antivirale innata al SARS-CoV-2. Nell'ambito di questo progetto (in collaborazione con M. Alves dell'Institute of Virology and Immunology, Università di Berna, Svizzera) abbiamo già messo a punto un modello di coltura all'interfaccia aria/liquido di cellule primarie dell'epitelio

nasale differenziate in un epitelio polarizzato che ricapitola le caratteristiche dell’epitelio *in vivo* ed esposte alla 25(OH)D fino a 4 settimane.

Il modello verrà implementato con l’aggiunta di macrofagi primari e utilizzato per studiare eventuali azioni della 25(OH)D sulla risposta precoce all’infezione con SARS-CoV-2 (*vedi* Figura 5). Una volta messo a punto, il modello potrà essere utilizzato anche nello studio di altri patogeni delle vie respiratorie, contribuendo così ad arricchire di ulteriori strumenti utili la ricerca preclinica sui meccanismi d’azione della vitamina D.

Conclusioni e prospettive future

L’impatto della carenza di vitamina D sul rischio di infezione da COVID-19 e sulla gravità della malattia rimane plausibile, anche se non dimostrato. Nonostante la consistente mole di pubblicazioni su vitamina D e COVID-19, restano questioni aperte di particolare importanza:

- C’è una carenza di ricerca di base e preclinica sulla vitamina D e COVID-19.
- Gli studi osservazionali ed epidemiologici mostrano un’associazione tra bassi livelli di vitamina D nel sangue e rischio di infezione con SARS-CoV-2 e di malattia severa, ma la relazione causa-effetto non è ancora stata stabilita. La carenza di vitamina D dovrebbe comunque essere evitata, anche con un’esposizione sicura al sole.
- Gli studi clinici sulla somministrazione di vitamina D a scopo preventivo o terapeutico non hanno confermato finora un effetto protettivo nei confronti del COVID-19.
- I futuri studi clinici dovrebbero considerare attentamente la dose e la formulazione della vitamina D, ed essere eseguiti soprattutto su popolazioni a rischio.

Bibliografia

1. Hernandez Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcellin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 pathogenesis and clinical manifestations. *Infect Dis Clin North Am.* 2022 Jun;36(2):231-249. doi: 10.1016/j.idc.2022.01.003.
2. Malireddi RKS, Sharma BR, Kanneganti TD. Innate immunity in protection and pathogenesis during coronavirus infections and COVID-19. *Annu Rev Immunol.* 2024 Jun;42(1):615-645. doi: 10.1146/annurev-immunol-083122-043545.
3. Benskin LL. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health.* 2020 Sep 10;8:513. doi: 10.3389/fpubh.2020.00513.
4. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020 Oct 23;371:m3862. doi: 10.1136/bmj.m3862.
5. Martineau AR. Vitamin D in the prevention or treatment of COVID-19. *Proc Nutr Soc.* 2023 May;82(2):200-207. doi: 10.1017/S0029665122002798.
6. Lugg ST, Thickett DR. The role of vitamin D in COVID-19. In: Hewison M, Bouillon R, Giovannucci E, Goltzman D, Meyer M, Welsh JE (Ed.). *Feldman and Pike’s Vitamin D, Volume Two: Health, Disease and Therapeutics. Fifth Edition.* Elsevier; 2024. Chapter 99 p. 1091-1108 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91338-6.00049-5>.
7. Gauzzi MC, Fantuzzi L. Reply to Jakovac: COVID-19, vitamin D, and type I interferon. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;319(2):E245-E246. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2020.

8. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
9. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Bischoff-Ferrari HA, Borzutzky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Esposito S, Gilham C, Ginde AA, Golani-Tripto I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Trilok-Kumar G, Urashima M, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):276-292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
10. Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, Kang H, Morrison J, Munafò MR, Palmer T, Schooling CM, Wallace C, Zhao Q, Smith GD. Mendelian randomization. *Nat Rev Methods Primers*. 2022 Feb 10;2:6. doi: 10.1038/s43586-021-00092-5.
11. Hyppönen E, Vimaleswaran KS, Zhou A. Genetic determinants of 25-Hydroxyvitamin D concentrations and their relevance to public health. *Nutrients*. 2022 Oct 20;14(20):4408. doi: 10.3390/nu14204408.
12. Alcalá-Santiago Á, Rodriguez-Barranco M, Sánchez MJ, Gil Á, García-Villanova B, Molina-Montes E. Micronutrients, Vitamin D, and inflammatory biomarkers in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of causal inference studies. *Nutr Rev*. 2024 Oct 24:nuae152. doi: 10.1093/nutrit/nuae152.
13. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS, Wong Z, Thiruchelvam K. The impact of vitamin D administration on mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2024 Oct;32(5):3205-3212. doi: 10.1007/s10787-024-01564-2.
14. Ghoreshi ZA, Charostad J, Arefinia N, Nakhaie M, Rezaei Zadeh Rukerd M, Salajegheh F. Effect of vitamin D supplementation on clinical outcomes in adult patients with COVID-19: A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res Perspect*. 2024 Oct;12(5):e70013. doi: 10.1002/prp2.70013.
15. Zaazouee MS, Eleisawy M, Abdalalaziz AM, Elhady MM, Ali OA, Abdelbari TM, Hasan SM, Almadhoon HW, Ahmed AY, Fassad AS, Elgendi R, Abdel-Baset EA, Elsayed HA, Elsnhory AB, Abdraboh AB, Faragalla HM, Elshanbary AA, Kensara OA, Abdel-Daim MM. Hospital and laboratory outcomes of patients with COVID-19 who received vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023 Apr;396(4):607-620. doi: 10.1007/s00210-022-02360-x.
16. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, Duggina P, Manne M, Raj H, Aloori S. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Jun;20(6):907-913. doi: 10.1080/14787210.2022.2035217.
17. Meng J, Li X, Liu W, Xiao Y, Tang H, Wu Y, Xiong Y, Gao S. The role of vitamin D in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2023 Nov;42(11):2198-2206. doi: 10.1016/j.clnu.2023.09.008.
18. Sinopoli A, Sciurti A, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. The efficacy of multivitamin, vitamin A, vitamin B, vitamin C, and vitamin D supplements in the prevention and management of COVID-19 and Long-COVID: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2024 Apr 29;16(9):1345. doi: 10.3390/nu16091345.

19. Kümmel LS, Krumbein H, Fragkou PC, Hünerbein BL, Reiter R, Papathanasiou KA, Thölken C, Weiss ST, Renz H, Skevaki C. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol.* 2022 Oct 31;13:1023903. doi: 10.3389/fimmu.2022.1023903. eCollection 2022.
20. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaee M, Perdek N, Pfeffer P, Vivaldi G, Maltby S, Symons J, Barlow NL, Normandale A, Garcha R, Richter AG, Faustini SE, Orton C, Ford D, Lyons RA, Davies GA, Kee F, Griffiths CJ, Norrie J, Sheikh A, Shaheen SO, Relton C, Martineau AR. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and COVID-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ.* 2022 Sep 7;378:e071230. doi: 10.1136/bmj-2022-071230.
21. Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istrø MS, Kalleberg KT, Søraas CL, Holven KB, Ulven SM, Hjartåker A, Haider T, Lund-Johansen F, Dahl JA, Meyer HE, Søraas A. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2022 Sep 7;378:e071245. doi: 10.1136/bmj-2022-071245.
22. Bergman P. Can vitamin D protect against COVID-19? *BMJ* 2022;378 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1822>.
23. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, Subramanian S, Thickett D. Perspective: vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2021 Mar;21(2):e144-e149. doi: 10.7861/clinmed.2021-0035.
24. Takayama K. In vitro and animal models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol Sci.* 2020 Aug;41(8):513-517. doi: 10.1016/j.tips.2020.05.005.
25. Francis I, Shrestha J, Paudel KR, Hansbro PM, Warkiani ME, Saha SC. Recent advances in lung-on-a-chip models. *Drug Discov Today.* 2022 Sep;27(9):2593-2602. doi: 10.1016/j.drudis.2022.06.004.
26. Steiner S, Kratzel A, Barut GT, Lang RM, Aguiar Moreira E, Thomann L, Kelly JN, Thiel V. SARS-CoV-2 biology and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2024 Apr;22(4):206-225. doi: 10.1038/s41579-023-01003-z.
27. Mok CK, Ng YL, Ahidjo BA, Aw ZQ, Chen H, Wong YH, Lee RCH, Loe MWC, Liu J, Tan KS, Kaur P, Wang Y, Hao E, Hou X, Tan YW, Deng J, Chu JJH. Evaluation of in vitro and in vivo antiviral activities of vitamin D for SARS-CoV-2 and variants. *Pharmaceutics.* 2023 Mar 12;15(3):925. doi: 10.3390/pharmaceutics15030925.
28. Campolina-Silva G, Andrade ACDSP, Couto M, Bittencourt-Silva PG, Queiroz-Junior CM, Lacerda LSB, Chaves IM, de Oliveira LC, Marim FM, Oliveira CA, da Silva GSF, Teixeira MM, Costa VV. Dietary vitamin D mitigates coronavirus-induced lung inflammation and damage in mice. *Viruses.* 2023 Dec 15;15(12):2434. doi: 10.3390/v15122434.
29. Sposito F, Pennington SH, David CAW, Duggan J, Northey S, Biagini GA, Liptrott NJ, Charras A, McNamara PS, Hedrich CM. Age-differential CD13 and interferon expression in airway epithelia affect SARS-CoV-2 infection - effects of vitamin D. *Mucosal Immunol.* 2023 Dec;16(6):776-787. doi: 10.1016/j.mucimm.2023.08.002.
30. Hafezi S, Saeb Sharif-Askari F, Saeb Sharif-Askari N, Ali Hussain Alsayed H, Alsafer H, Al Anouti F, Hamid Q, Halwani R. Vitamin D enhances type I IFN signaling in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2022 Oct 22;12(1):17778. doi: 10.1038/s41598-022-22307-9.
31. Chen M, He Y, Hu X, Dong X, Yan Z, Zhao Q, Li J, Xiang D, Lin Y, Song H, Bian X. Vitamin D3 attenuates SARS-CoV-2 nucleocapsid protein-caused hyperinflammation by inactivating the NLRP3 inflammasome through the VDR-BRCC3 signaling pathway in vitro and in vivo. *MedComm (2020).* 2023 Jun 21;4(4):e318. doi: 10.1002/mco.2.318. eCollection 2023 Aug.
32. Arora J, Patel DR, Nicol MJ, Field CJ, Restori KH, Wang J, Froelich NE, Katkere B, Terwilliger JA, Weaver V, Luley E, Kelly K, Kirimanjeswara GS, Sutton TC, Cantorna MT. Vitamin D and the ability

- to produce 1,25(OH)2D are critical for protection from viral infection of the lungs. *Nutrients*. 2022 Jul 26;14(15):3061. doi: 10.3390/nu14153061.
33. Chauss D, Freiwald T, McGregor R, Yan B, Wang L, Nova-Lamperti E, Kumar D, Zhang Z, Teague H, West EE, Vannella KM, Ramos-Benitez MJ, Bibby J, Kelly A, Malik A, Freeman AF, Schwartz DM, Portilla D, Chertow DS, John S, Lavender P, Kemper C, Lombardi G, Mehta NN, Cooper N, Lionakis MS, Laurence A, Kazemian M, Afzali B. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of T(H)1 cells. *Nat Immunol*. 2022 Jan;23(1):62-74. doi: 10.1038/s41590-021-01080-3.

VITAMINA D E SCLEROSI MULTIPLA

Rosella Mechelli

Dipartimento di Promozione delle Scienze Umane e della Qualità della Vita, Università Telematica San Raffaele e IRCCS San Raffaele, Roma

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale, con componente autoimmune, che si manifesta con una progressiva perdita di capacità motorie e cognitive (1). Colpisce principalmente i giovani adulti, anche se studi recenti hanno messo in evidenza un incremento dei casi con insorgenza in età pediatrica (2) e in età superiore ai 50 anni (3).

Esistono diverse forme cliniche di SM, ognuna con caratteristiche distintive. In genere la malattia si manifesta con un primo episodio demielinizzante (*Clinically Isolated Syndrome*, CIS) seguito da un recupero parziale o totale delle funzioni. Quando a questo seguono altre manifestazioni patologiche si instaura la forma più comune di malattia, ovvero quella recidivante-remittente (SMRR), che si manifesta con episodi acuti di deterioramento neurologico seguiti da periodi di recupero parziale o completo. La SMRR rappresenta circa l'85% dei casi all'esordio. Un'altra forma significativa è la secondariamente progressiva (SMSP), che spesso evolve da una SMRR. Nella SMSP, dopo un periodo iniziale di recidine e remissioni, si osserva una progressione continua del deficit neurologico senza periodi di remissione significativa. Questa fase è caratterizzata da un'ulteriore degenerazione progressiva e accumulo di disabilità. La forma primariamente progressiva (SMPP) è caratterizzata da una progressione continua dei sintomi sin dall'inizio, senza episodi distinti di recidine e remissioni. Questo tipo di SM è meno comune, rappresentando circa il 10-15% dei casi e generalmente comporta una progressione graduale della disabilità neurologica. Infine, esiste la forma progressiva recidivante (SMPR), che combina caratteristiche di progressione continua con recidine acute. In questa forma, i pazienti sperimentano un deterioramento progressivo dei sintomi con l'aggiunta di episodi di peggioramento acuto (4). Esiste anche una forma molto rara detta sindrome radiologicamente isolata (*Radiologically Isolated Syndrome*, RIS) che si evidenzia soltanto attraverso la risonanza magnetica e in genere viene diagnosticata in seguito ad un riscontro occasionale (5).

Si stima che ad oggi circa 2,8 milioni di persone in tutto il mondo siano affette da SM con una incidenza dello 0,1% e una prevalenza che aumenta con la latitudine (6) e con una prevalenza doppia nelle femmine rispetto ai maschi (7-11).

Negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti miglioramenti nel panorama sanitario delle persone con SM, in particolare nella capacità di fare diagnosi (12) e nello sviluppo di nuovi approcci terapeutici, permettendo così di approntare trattamenti precoci in grado di allontanare nel tempo la progressione della malattia.

Le terapie attualmente disponibili si basano sulle conoscenze finora acquisite sui meccanismi patogenetici e bersagliano principalmente il sistema immunitario (13), poiché non si conoscono ancora le cause della malattia, non è possibile approntare approcci terapeutici eziologici che siano in grado di curare la SM.

Eziologia della sclerosi multipla

Fattori genetici

Studi epidemiologici hanno messo in evidenza che i fattori che concorrono all'insorgenza della malattia sono sia di natura ambientale che genetica (14, 15). I fattori genetici predisponenti alla malattia finora noti sono più di 200 e sono stati individuati grazie agli studi genetici di associazione condotti analizzando ampie regioni del genoma umano (*Genome-Wide Association Study*, GWAS). Grazie al lavoro di consorzi internazionali sono stati analizzati fino a 47.429 campioni di sangue provenienti da persone con SMRR e più di 68.000 campioni provenienti da popolazioni di controllo paragonabili per età, sesso e provenienza geografica (16, 17, 18, 19). Nello specifico sono stati individuati per lo più polimorfismi a singolo nucleotide (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP): 32 nelle regioni codificanti per il complesso maggiore di istocompatibilità (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) che sono anche le regioni più polimorfiche del genoma umano (20), 200 varianti di suscettibilità al di fuori delle regioni MHC e 1 variante sul cromosoma X. Queste varianti pur risultando associate ad un aumentato rischio di sviluppare la malattia, sono molto rare nella popolazione generale e anche nella popolazione di persone con SM e non sono in grado di spiegare da sole l'insorgenza della malattia.

Fattori ambientali

Tra i fattori ambientali sono inclusi l'obesità infantile, il fumo, l'esposizione ad agenti chimici, ma quelli che sono supportati dalle maggiori evidenze sperimentali sono l'infezione con il virus di Epstein-Barr (EBV) e i ridotti livelli di vitamina D nel sangue (14).

Infezione con il virus di Epstein-Barr

Il virus di EBV è un gamma-herpes virus che infetta la quasi totalità della popolazione adulta e che è stato recentemente individuato come fattore che precede l'insorgenza della malattia. In una popolazione di circa 10 milioni di soldati dell'esercito degli Stati Uniti, sottoposti nel corso degli anni di servizio a prelievi di sangue per scopi diagnostici, è stato visto che circa 1000 avevano sviluppato la SM e di questi soltanto uno risultava essere negativo per gli anticorpi anti-EBV. Inoltre, l'insorgenza della malattia avveniva soltanto dopo aver sviluppato gli anticorpi contro il virus (21), a dimostrazione del fatto che l'infezione con EBV è un elemento necessario per il manifestarsi della SM.

Il virus di EBV perpetua se stesso, all'interno di pochi linfociti B infettati, per tutta la vita dell'individuo, in una forma di latenza che inibisce l'espressione di proteine virali e impedisce al sistema immunitario di riconoscere ed eliminare le cellule infettate.

L'associazione tra il virus e la malattia si è basata negli anni su evidenze epidemiologiche che mostrano un elevato titolo anticorpale nei pazienti rispetto ai sani (22, 23), l'individuazione della presenza del virus in tessuti cerebrali autoptici di persone con SM, ma non nei controlli (24) e nell'osservazione di fenomeni di riattivazione virale sia nel circolo sanguigno periferico che nel sistema nervoso centrale, dovuti ad un'alterata risposta immunitaria al virus (25, 26). Inoltre, anche la genetica del virus sembra essere importante nel definire l'interazione tra il virus e l'ospite (27, 28) e aiuterebbe a spiegare l'apparente paradosso dell'associazione tra una malattia relativamente rara e un'infezione ubiquitaria. Studiando una regione del DNA genomico virale che codifica per la proteina *Epstein-Barr Nuclear Antigen 2* (EBNA2), una proteina della fase di latenza del virus, abbiamo individuato un allele del DNA virale, chiamato 1.2, che si associa con un maggior rischio di insorgenza della SM (27, 28). La proteina EBNA2 è un attivatore

trascrizionale in grado di modificare i livelli dell'espressione sia di geni virali che cellulari modificando la struttura della cromatina (30) attraverso la formazione di foci di separazione di fase (31). La proteina virale non presenta siti di legame al DNA, ma esplica la sua funzione di attivatore trascrizionale attraverso il legame con fattori di trascrizione cellulari. Tra questi quello maggiormente associato con la funzionalità della proteina virale è il *Recombination signal Binding Protein for immunoglobulin kappa J region* (RBPJ) (32). È ipotizzabile che le varianti genetiche del virus, in combinazione con quelle umane, possano contribuire ad alterare, verso un fenotipo di malattia, l'interazione tra virus e ospite (27, 29), promuovendo una alterata trascrizione genica.

Esposizione ai raggi UVB e livelli di vitamina D

Come precedentemente accennato, la prevalenza della SM aumenta con l'aumentare della latitudine (33), in maniera direttamente proporzionale con la diminuzione dell'irraggiamento da parte dei raggi UVB, che sono responsabili, oltre all'assunzione attraverso il cibo, dei livelli di vitamina D nel sangue.

Studi epidemiologici hanno messo in evidenza il ruolo della vitamina D nella SM fin dagli anni Ottanta del XX secolo, quando è stato osservato che il rischio di SM diminuiva in persone che migravano da latitudini più elevate a quelle più basse (34), che l'età di migrazione influiva sul rischio di sviluppare SM, mentre la seconda generazione dei migranti assumeva il rischio del Paese ospitante. Queste osservazioni confermano che l'ambiente e in particolare l'esposizione al sole sono fattori importanti nella SM. Studi successivi hanno poi permesso di valutare l'associazione tra l'assunzione della vitamina D, tramite la dieta o integratori, e il rischio di sviluppare SM (35). Utilizzando dati provenienti da due coorti denominate *Nurse's Health Study* (NHS)-I e NHS-II composte rispettivamente di 121.700 infermiere tra i 30 e 55 anni e da 116.671 tra i 25 e 42 anni, è stato visto che coloro che riportavano un'assunzione più elevata di vitamina D, attraverso l'alimentazione e l'uso di integratori, avevano un rischio più basso di coloro che assumevano meno vitamina D. Inoltre, in generale livelli più alti di 25(OH)D, indipendentemente dalle modalità di assunzione, si associano ad un ridotto rischio di sviluppare la malattia, facendo ipotizzare un ruolo protettivo per la vitamina D.

Il ruolo protettivo sembra avere un effetto anche sulla prole, infatti la *Finnish Maternity Cohort* comprendente più di 800.000 donne con più di 1,5 milioni di campioni di siero, è stata utilizzata per esaminare l'associazione tra i livelli di vitamina D e il rischio di SM nella prole, osservando che esiste un rischio aumentato nella prole di donne che in gravidanza avevano livelli più bassi di vitamina D (36). Utilizzando dati del Registro Nazionale Danese sulla SM e della Biobanca di Screening Neonatale Danese (*Danish Newborn Screening Biobank*, DNSB) è stato anche possibile osservare che bambini nati con bassi livelli di 25(OH)D (<30 nmol/L) avevano un rischio elevato di sviluppare la malattia (37). I livelli di vitamina D sono rilevanti non solo rispetto al rischio di malattia, ma anche per la gravità e la progressione (38). Questa evidenza aveva fatto supporre che l'integrazione con vitamina D nella dieta delle persone con SM potesse avere un qualche effetto terapeutico sulla disabilità e il tasso di ricadute. In quest'ottica negli anni sono stati condotti diversi studi in cui la vitamina D è stata somministrata come integratore da sola o in combinazione con terapie modificanti il decorso di malattia. I risultati ottenuti finora non sono in grado di dimostrare in maniera univoca un ruolo terapeutico per la vitamina D, questo per la ridotta numerosità dei campioni analizzati, per le diverse modalità di somministrazione e concentrazioni e per le varie combinazioni con terapie farmacologiche (39). Tuttavia, questi studi suggeriscono che il trattamento con vitamina D possa esercitare un effetto immunomodulante grazie al ruolo pleiotropico in grado di promuovere l'immunità innata, modulare l'attività dell'immunità adattativa e favorire la produzione di citochine antinfiammatorie come IL-10 e TGF- β (40, 41).

I livelli e la biodisponibilità della vitamina D e dei suoi metaboliti sono strettamente correlati alle proteine che li trasportano nel sangue. Essendo composti idrofobici sono trasportati attraverso il legame con alcune proteine, tra cui la *vitamin D Binding Protein* (DBP) che trasporta circa l'85% della forma attiva. Alcuni studi hanno cercato di capire se la concentrazione di questa proteina nel sangue fosse correlata con le alterazioni dei livelli di vitamina D osservati nella SM, ottenendo risultati in alcuni casi discordanti (42). In particolare lo studio condotto su una popolazione italiana (43) ha evidenziato un aumentato livello di DBP nel sangue di persone con SM rispetto ai controlli, confermando quanto già osservato in una popolazione pediatrica (44), e ipotizzando che un aumento della DBP potesse riflettere un aumento della vitamina D ad essa legata e una minore biodisponibilità per l'entrata nelle cellule. Al contrario, un aumento della DBP potrebbe riflettere un meccanismo compensatorio per aumentare il trasporto della vitamina D e la sua biodisponibilità in una condizione di carenza.

Una volta all'interno della cellula la vitamina D esplica la propria azione legandosi al *Vitamin D Receptor* (VDR) che funge da fattore trascrizionale regolando la trascrizione genica attraverso il legame a specifiche sequenze di DNA denominate *Vitamin D Response Elements* (VDRE) che si trovano in corrispondenza di promotori e regioni regolatorie (45). Attraverso questo legame la vitamina D è in grado di regolare, all'interno della cellula, il metabolismo del calcio, la crescita cellulare e i processi legati all'infiammazione. In corrispondenza delle regioni legate dal VDR sono stati individuati dei polimorfismi genetici in grado di alterare l'affinità del legame del fattore di trascrizione con il DNA, inoltre, queste varianti sono significativamente arricchite negli intervalli genetici associati a patologie autoimmuni tra cui anche la SM (46). Nello specifico due varianti rs2881514 e rs2531804 sono state individuate come rilevanti nell'influenzare il legame tra VDR e DNA contribuendo a definire la suscettibilità alla SM (47). Altri polimorfismi genetici sono stati individuati in corrispondenza di attività enzimatiche che partecipano ai processi metabolici della vitamina D influenzandoli (48), ma non sono state osservate associazioni con la SM.

Interazione tra fattori genetici, recettore della vitamina D e proteine virali

Pur avendo a nostra disposizione molte informazioni sul ruolo causale dei vari fattori genetici e ambientali associati all'insorgenza della SM, ancora non abbiamo un quadro completo delle loro interazioni nella definizione del fenotipo di malattia. Nel tentativo di comprendere meglio questo aspetto, abbiamo condotto uno studio bioinformatico per valutare se anche il regolatore trascrizionale virale, EBNA2, come già visto nel caso del VDR (46), fosse in grado di interagire con geni predisponenti alla malattia. Per fare questo abbiamo preso in considerazione le circa 200 varianti associate alla SM conosciute e abbiamo individuato una regione di 50 kb a monte e a valle di ciascuno SNP, identificando una regione genomica nella quale valutare l'eventuale presenza del legame di EBNA2. A questo scopo sono stati utilizzati dati di localizzazione della proteina virale sul genoma umano disponibili in letteratura (49). Questa analisi è stata condotta per la SM e per altre patologie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus, che hanno in comune con la SM il virus di EBV come fattore di rischio. Abbiamo visto che EBNA2 si trova all'interno dei siti di suscettibilità più di quanto ci si aspetterebbe per caso (fattore di sovrapposizione osservato rispetto a quello atteso $[O/E] = 5,392$ $p < 2,0e-05$) e questo avviene tramite il fattore cellulare RBPJ nelle regioni genomiche associate alla SM, all'artrite reumatoide e al lupus, ma non in altre patologie infiammatorie. Ci siamo poi chiesti se questa osservazione fosse significativa di per sé o dovesse essere considerata nel contesto di altre interazioni gene-ambiente rilevanti per la malattia, come quelle attribuibili alla vitamina D. Abbiamo quindi verificato la sovrapposizione tra l'occupazione genomica di EBNA2 e i siti di legame del VDR. EBNA2 mostra una completa sovrapposizione con i siti di legame del VDR ($O/E = 96,16$, $p < 2,0e-05$), anche dopo aver normalizzato per lo stato di accessibilità della cromatina ($p < 0,001$).

Questo si verifica solo nella SM e non nelle altre patologie autoimmuni associate all'infezione di EBV (50). La propensione di EBNA2 e VDR ad avere una localizzazione genomica sovrapponibile permette di dare due possibili interpretazioni funzionali (Figura 1a-b):

1. EBNA2 e VDR possono competere per il legame alle stesse regioni genomiche caratterizzate dalla presenza di polimorfismi genetici associati alla SM (Figura 1a);
2. EBNA2 e VDR possono interagire tra loro negli stessi siti di legame (Figura 1b), ipotizzando che VDR possa rappresentare uno dei fattori cellulari attraverso cui il virus di EBV, tramite EBNA2 e EBNA3 come già mostrato da (51), possa dirigere la trascrizione genica nelle regioni genomiche associate alla SM.

Questi dati suggeriscono che i fattori di rischio non ereditabili possono operare in sinergia tra di loro e con i fattori genetici per determinare le alterazioni in cellule del sistema immunitario che possono predisporre alla malattia.

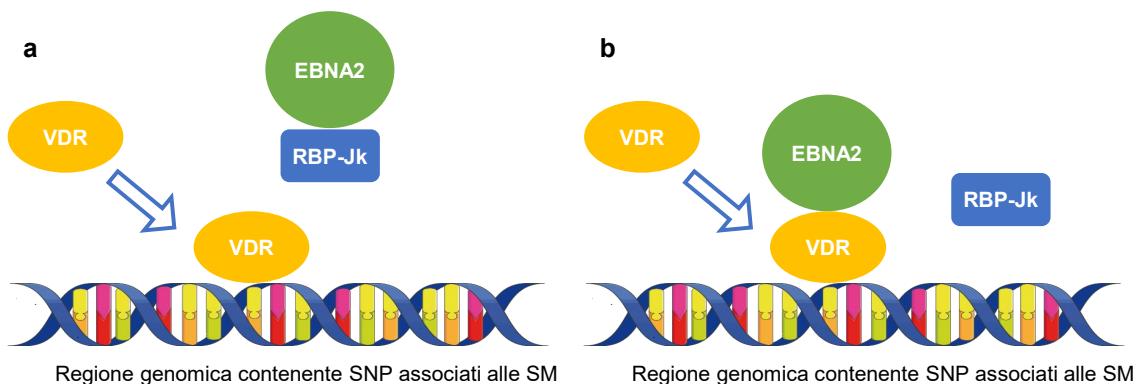


Figura 1. Ipotetico modello di legame di EBNA2 e VDR alle regioni genomiche associate alla SM:
(a) modello di competizione tra il complesso EBNA2/RBPJ e VDR;
(b) modello di interazione tra VDR e EBNA2

Conclusioni

Complessivamente gli studi epidemiologici hanno permesso di identificare i bassi livelli di vitamina D come un importante fattore predisponente nei confronti della SM, che agisce come tale fin dalle fasi più precoci della vita dell'organismo. Nonostante ciò, non è ancora chiaro come questa carenza possa avere un ruolo causale nell'insorgenza della malattia.

Un ruolo importante possono averlo le proteine che trasportano l'ormone nel sangue, ma non è chiaro se i ridotti livelli di queste proteine, osservati nelle persone con SM, siano una conseguenza della ridotta disponibilità di vitamina D e metaboliti nel circolo sanguigno.

Un ruolo rilevante può essere attribuito anche ai polimorfismi genetici che alterano la capacità di legame tra VDR e DNA bersaglio, alterando quelli che sono i meccanismi di trascrizione genica dipendenti dalla vitamina D. Pur essendoci varie evidenze che mostrano un ruolo causale per questi polimorfismi, la loro distribuzione nella popolazione con SM non è in grado di spiegare completamente l'insorgenza della malattia. Inoltre, il VDR, che funge da fattore trascrizionale, può interagire o competere con fattori trascrizionali virali (es. EBNA2 e EBNA3) modificando i meccanismi di trascrizione genica.

Ulteriori studi saranno utili per approfondire il ruolo della vitamina D nella SM e la sua interazione con gli altri fattori trasmissibili e non, predisponenti alla malattia.

Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359(9313):1221-31 doi: 10.1016/S0140-6736(02)08220-X. Erratum in: *Lancet* 2002 Aug 24;360(9333):648.
2. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S74-81 doi: 10.1212/WNL.0000000000003028.
3. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, et al. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104103 doi: 10.1016/j.msard.2022.104103.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86 doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
5. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020;88(2):407-417 doi: 10.1002/ana.25799.
6. The Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS, 3rd Edition*. London: MS International Federation; 2020.
7. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932-6 doi: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
8. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Orton SM, Dyment DA, Guimond C, Yee IM, Ebers GC, Sadovnick AD. Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):634-7 doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02850.x. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19968710.
9. Boström I, Stawiarz L, Landtblom AM. Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg). *Mult Scler*. 2013;19(1):46-52 doi: 10.1177/1352458512446169.
10. Boström I, Landtblom AM. Does the changing sex ratio of multiple sclerosis give opportunities for intervention? *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):42-5 doi: 10.1111/ane.12430.
11. Sadovnick AD, Yee IM, Crisicuoli M, DeLuca GC. Genes and environment in multiple sclerosis: Impact of temporal changes in the sex ratio on recurrence risks. *Mult Scler*. 2022;28(3):359-368 doi: 10.1177/13524585211020221.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetze T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173 doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
13. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-a review. *Eur J Neurol*. 2019;26:27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
14. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187.
15. Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress. *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3):211-214. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00040-0.

16. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9 doi: 10.1038/nature10251.
17. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC); Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45(11):1353-60 doi: 10.1038/ng.2770.
18. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188 doi: 10.1126/science.aav7188.
19. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Multiple MS Consortium. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature*. 2023;619(7969):323-331 doi: 10.3389/fbinf.2024.1392613.
20. Wassenaar TM, Harville T, Chastain J, Wanchai V, Ussery DW. DNA structural features and variability of complete MHC locus sequences. *Front Bioinform*. 2024;4:1392613 doi: 10.3389/fbinf.2024.1392613.
21. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301 doi: 10.1126/science.abj8222.
22. Abrahamyan, S, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020; 91(7): p. 681-686 doi: 10.1136/jnnp-2020-322941.
23. Munger, K.L., et al., Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler*, 2011. 17(10): p. 1185-93 doi: 10.1177/1352458511408991. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21685232; PMCID: PMC3179777.
24. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, Andreoni L, Trivedi P, Salvetti M, Faggioni A, Aloisi F. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007 Nov 26;204(12):2899-912. doi: 10.1084/jem.20071030.
25. Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, Mazzola GA, Aloisi F. Epstein-Barr virus-specific CD8 T cells selectively infiltrate the brain in multiple sclerosis and interact locally with virus-infected cells: clue for a virus-driven immunopathological mechanism. *J Virol*. 2019 Nov 26;93(24):e00980-19. doi: 10.1128/JVI.00980-19.
26. Angelini DF, Serafini B, Piras E, Severa M, Coccia EM, Rosicarelli B, Ruggieri S, Gasperini C, Buttari F, Centonze D, Mechelli R, Salvetti M, Borsellino G, Aloisi F, Battistini L. Increased CD8+ T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis. *PLoS Pathog*. 2013;9(4):e1003220. doi: 10.1371/journal.ppat.1003220.
27. Mechelli R, Manzari C, Pollicano C, Annese A, Picardi E, Umeton R, Fornasiero A, D'Erchia AM, Buscarinu MC, Agliardi C, Annibali V, Serafini B, Rosicarelli B, Romano S, Angelini DF, Ricigliano VA, Buttari F, Battistini L, Centonze D, Guerini FR, D'Alfonso S, Pesole G, Salvetti M, Ristori G. Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(13):1362-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001420.
28. Mechelli R, Umeton R, Bellucci G, Bigi R, Rinaldi V, Angelini DF, Guerrera G, Pignalosa FC, Ilari S, Patrone M, Srinivasan S, Cerone G, Romano S, Buscarinu MC, Martire S, Malucchi S, Landi D, Lorefice L, Pizzolato Umeton R, Anastasiadou E, Trivedi P, Fornasiero A, Ferraldeschi M; IMSGC WTCCC2; Di Sazio A, Marfia G, Cocco E, Centonze D, Uccelli A, Di Silvestre D, Mauri P, de Candia P, D'Alfonso S, Battistini L, Farina C, Magliozzi R, Reynolds R, Baranzini SE, Matarese G, Salvetti M, Ristori G. A disease-specific convergence of host and Epstein-Barr virus genetics in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2025 Apr 8;122(14):e2418783122. doi: 10.1073/pnas.2418783122.

29. Mechelli R, Umeton R, Manfrè G, Romano S, Buscarinu MC, Rinaldi V, Bellucci G, Bigi R, Ferraldeschi M, Salvetti M, Ristori G Reworking GWAS Data to Understand the Role of Nongenetic Factors in MS Etiopathogenesis. *Genes* (Basel). 2020;11(1):97 doi: 10.3390/genes11010097.
30. Hong T, Parameswaran S, Donmez OA, Miller D, Forney C, Lape M, Saint Just Ribeiro M, Liang J, Edsall LE, Magnusen AF, Miller W, Chepelev I, Harley JB, Zhao B, Kottyan LC, Weirauch MT. Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 extensively rewires the human chromatin landscape at autoimmune risk loci. *Genome Res.* 2021;31(12):2185-2198 doi: 10.1016/j.ajhg.2023.12.008.
31. Yang Y, Ye X, Dai R, Li Z, Zhang Y, Xue W, Zhu Y, Feng D, Qin L, Wang X, Lei B, Liao S, Hao B. Phase separation of Epstein-Barr virus EBNA2 protein reorganizes chromatin topology for epigenetic regulation. *Commun Biol.* 2021;4(1):967 doi: 10.1038/s42003-021-02501-7.
32. Waltzer L, Logeat F, Brou C, Israel A, Sergeant A, Manet E. The human J kappa recombination signal sequence binding protein (RBP-J kappa) targets the Epstein-Barr virus EBNA2 protein to its DNA responsive elements. *EMBO J.* 1994;13(23):5633-8 doi: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06901.x.
33. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018;7(1):59-85 doi: 10.1007/s40120-017-0086-4. Epub 2017 Dec 14.
34. Kurtzke J, Beebe G, Norman J. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III. Migration and the risk of MIS. *Neurology.* 1985;35(5):672 doi: 10.1212/wnl.35.5.672.
35. Munger K, Levin L, Hollis B, Howard N, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832 doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
36. Munger K, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hanninen M, Surcel H, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):515 doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800.
37. Nielsen N, Munger K, Stenager E, Ascherio A. Author response: neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Neurology.* 2017;89(4):411 doi: 10.1212/WNL.0000000000004140.
38. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14 doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
39. Zheng C, He L, Liu L, Zhu J, Jin T. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;23:56-61 doi: 10.1016/j.msard.2018.05.008.
40. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10(11):1656 doi: 10.3390/nu10111656.
41. Sparaco M, Bonavita S. Vitamin D Supplementation: effect on cytokine profile in multiple sclerosis. *J Clin Med.* 2024;13(3):835 doi: 10.3390/jcm13030835.
42. Gauazzi MC. Vitamin D-binding protein and multiple sclerosis: evidence, controversies, and needs. *Mult Scler.* 2018;24(12):1526-1535 doi: 10.1177/1352458518792433.
43. Rinaldi AO, Sanseverino I, Purificato C, Cortese A, Mechelli R, Francisci S, Salvetti M, Millefiorini E, Gessani S, Gauazzi MC. Increased circulating levels of vitamin D binding protein in MS patients. *Toxins* (Basel). 2015 Jan13;7(1):129-37 doi: 10.3390/toxins7010129.
44. Rithidech KN, Honikel L, Milazzo M, et al. Protein expression profiles in pediatric multiple sclerosis: Potential biomarkers. *Mult Scler* 2009; 15: 455–464 doi: 10.1177/1352458508100047.
45. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):255-69, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.007.

46. Gallone G, Haerty W, Disanto G, Ramagopalan SV, Ponting CP, Berlanga-Taylor AJ. Identification of genetic variants affecting vitamin D receptor binding and associations with autoimmune disease. *Hum Mol Genet.* 2017;26(11):2164-2176 doi: 10.1093/hmg/ddx092.
47. Adams C, Manouchehrinia A, Quach HL, Quach DL, Olsson T, Kockum I, Schaefer C, Ponting CP, Alfredsson L, Barcellos LF. Evidence supports a causal association between allele-specific vitamin D receptor binding and multiple sclerosis among Europeans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024; 121(8):e2302259121 doi: 10.1073/pnas.2302259121.
48. Wang TJ, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376(9736):180-8 doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
49. Zhao B, Zou J, Wang H, Johannsen E, Peng CW, Quackenbush J, et al. Epstein-Barr virus exploits intrinsic B-lymphocyte transcription programs to achieve immortal cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14902–14907 doi: 10.1073/pnas.1108892108.
50. Ricigliano VA, Handel AE, Sandve GK, Annibali V, Ristori G, Mechelli R, Cader MZ, Salvetti M. EBNA2 binds to genomic intervals associated with multiple sclerosis and overlaps with vitamin D receptor occupancy. *PLoS One.* 2015;10(4):e0119605 doi: 10.1371/journal.pone.0119605.
51. Yenamandra SP, Hellman U, Kempkes B, Darekar SD, Petermann S, Sculley T, et al. Epstein Barr virus encoded EBNA-3 binds to vitamin D receptor and blocks activation of its target genes. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 4249–4256 doi: 10.1007/s00018-010-0441-4.

STRATEGIE PER IL CONTROLLO DELLA ESPOSIZIONE A RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA SOLARE NEL LAVORO ALL'APERTO

Massimo Borra

Dipartimento Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale, Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro, Monteporzio Catone

Introduzione

A quasi 20 anni dall'entrata in vigore del DL.vo n. 81 del 9 aprile 2008, l'attenzione alla prevenzione e alla sicurezza nei luoghi di lavoro si è sviluppata ed è cresciuta al punto che è molto difficile trovare oggi attività lavorative per le quali non sia stato redatto il Documento di Valutazione dei Rischi (DVR) rispondente alle indicazioni fornite in un Titolo del Decreto stesso.

Questo Testo Unico sulla sicurezza dei luoghi di lavoro, tuttavia, pur rappresentando uno strumento fondamentale del processo di valutazione, non può ovviamente essere esaustivo ma lascia al datore di lavoro il compito di “valutare, calcolare e/o misurare” gli specifici agenti ai fini della sicurezza del luogo di lavoro da considerare nella stesura del DVR a prescindere se questi agenti di rischio vengano più o meno definiti all'interno del Decreto stesso.

È infatti possibile che non si ritrovi, all'interno del DL.vo 81/2008, alcuna indicazione in merito a specifici rischi occupazionali: è il caso, ad esempio, del Microclima o delle Atmosfere Iperbariche che sono menzionate nel Titolo VIII Agenti Fisici ma che non trovano una trattazione specifica al suo interno.

In particolare, se consideriamo che il rischio di esposizione occupazionale definito al Capo V del Titolo VIII riguarda le sole Radiazioni Ottiche Artificiali (ROA), significa che il legislatore ha voluto escludere di proposito dalla trattazione normativa, il Sole, la sola sorgente ottica non artificiale ma di rilevante importanza protezionistica che pertanto sembrerebbe esclusa dagli agenti fisici di cui tenere conto nella valutazione dei rischi. Vero è che l'art. 28 del Decreto obbligherebbe il datore di lavoro alla valutazione di tutti i rischi soprattutto quando, come nel caso della radiazione solare, quest'ultima è inserita nei cancerogeni di Gruppo 1 della classificazione (1) dell'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) ma, nella realtà, accade che trovare nel DVR aziendale di attività svolte all'aperto una sezione dedicata alla valutazione del rischio di esposizione alla radiazione solare sia, ancora oggi, più un'eccezione che la regola. Questo nonostante la componente ultravioletta (UV) della radiazione solare sia storicamente un cancerogeno tabellato anche dall'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) per i suoi effetti a lungo termine e che i recenti eventi di cronaca ricordino come la radiazione solare, estesa a tutto lo spettro, sia tristemente in grado di aumentare la statistica delle morti bianche per i suoi possibili effetti acuti che si manifestano soprattutto come colpi di calore e disidratazione all'origine di problemi cardiocircolatori o di stordimento e perdita di equilibrio che nel caso di alcune lavorazioni quali quelle nei cantieri edili potrebbero tradursi in eventuale caduta dall'alto con esiti fatali.

L'esposizione alla radiazione solare e, in particolare, alla sua componente UV rappresenta, anche per il numero dei lavoratori potenzialmente esposti, un fattore di rischio occupazionale tra i più diffusi e importanti, ma al tempo stesso più trascurati, tra gli agenti fisici.

La grandezza utilizzata per misurare l'entità dell'esposizione in ambito di prevenzione da UV è l'irradianza spettrale $E(\lambda)$, ovvero il flusso di potenza incidente su una superficie espressa in W/m^2 ; l'efficacia della radiazione UV nel produrre degli effetti biologici avversi alla cute e all'occhio è però molto variabile in funzione della lunghezza d'onda e pertanto, attraverso un'apposita funzione di ponderazione spettrale $S(\lambda)$ (2), riportata nel sottostante grafico (Figura 1), l'irradianza spettrale UV diviene una irradianza efficace E_{eff} da cui ricavare l'esposizione radiante efficace H_{eff} , ovvero la dose sperimentata dal lavoratore nel tempo di esposizione, da confrontare con i limiti di cui all'Allegato XXXVII al DL.vo 81/2008 se ci si riferisce a radiazione UV originata da sorgenti artificiali.

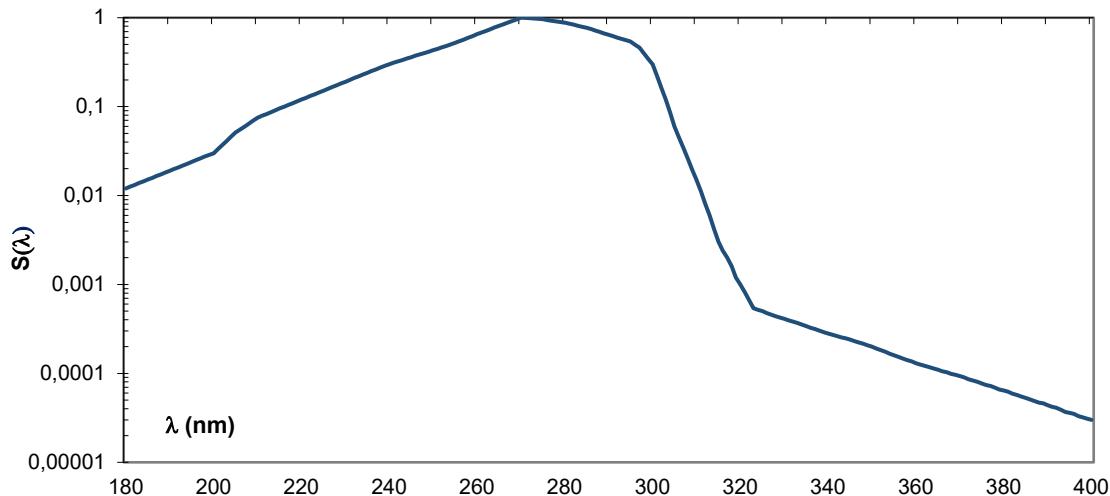


Figura.1 Spettro d'azione dell'*International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection* (ICNIRP) per l'eritema da radiazione UV

Diversamente, nel caso della radiazione solare, considerando la particolarità della sorgente e non essendo esplicitamente previsto un valore di limite cui riferirsi, è necessario un diverso approccio alla valutazione dell'esposizione occupazionale.

Per rispondere alla necessità di un indicatore sintetico in grado di fornire una stima del rischio da esposizione a UV applicabile alla popolazione in generale (3,4), grazie ad una collaborazione tra l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO), il Programma per l'Ambiente delle Nazioni Unite (*United Nations Environment Programme*, UNEP), l'Organizzazione Meteorologica Mondiale (*World Meteorological Organization*, WMO) e l'*International Commission on Non Ionizing Radiation Protection* (ICNIRP) si è pervenuti alla definizione dell'*UV Index* (UVI):

$$I_{\text{UV}} = k_{\text{er}} \cdot \int_{250\text{nm}}^{400\text{nm}} E_{\lambda}(\lambda) \cdot S_{\text{er}}(\lambda) \, d\lambda$$

dove la costante k_{er} rappresenta un coefficiente di normalizzazione dell'irradianza efficace E_{eff} , integrata su tutto l'UV solare, definendo così uno standard per la misura dell'esposizione alla radiazione UV che descrive il relativo rischio espositivo, in modo estremamente diretto e comprensibile da chiunque.

I valori dell'UVI assumono valori diversi al crescere dell'irradianza: 1-2 (bassa), 3-5 (media), 6-7 (alta), 8-10 (molto alta) e 11+ (estremamente alta); maggiore è il valore dell'UVI, maggiore è il potenziale di danno per cute e occhi e minore il tempo di esposizione necessario perché tale danno si verifichi. L'UVI rappresenta una stima del rischio dovuto all'irradianza solare ed è stato concepito nell'ottica di aumentare la consapevolezza sui rischi di un'eccessiva esposizione alla radiazione solare. A partire da un punteggio di 3 (rischio moderato) è consigliato l'utilizzo di protezioni solari. In generale il valore dell'UVI può essere ottenuto attraverso misure o modelli di calcolo.

Una stima dell'esposizione sufficientemente precisa e riproducibile è la quantità definita *Minimal Erythemal Dose* (MED), che rappresenta la minima dose di irradianza UV in grado di indurre un eritema percettibile nell'area irradiata, entro 8-24 ore dall'esposizione.

Poiché la sensibilità agli UV è altamente variabile in funzione di vari fattori, quali la composizione spettrale della radiazione, la sensibilità individuale e l'adattamento, anche la dose di una determinata radiazione necessaria per indurre un eritema percettibile, ovvero la MED, varia sensibilmente in funzione dei medesimi fattori; pertanto, a scopi protezionistici, è stato necessario definire un'unità standardizzata, la *Standard Erythemal Dose* (SED) dove 1 SED è equivalente a un'esposizione di 100 J/m^2 . Un'ora di esposizione a un UVI pari a 1 è equivalente a circa 1 SED. Sia la MED che la SED sono unità di misura standardizzate a norma dell'*International Standard Organization* (ISO) e della *Commission Internationale d'Eclairage* (CIE) (5).

I lavoratori certamente esposti a livelli elevati della radiazione solare operano principalmente nel settore dell'agricoltura, della pesca e dell'edilizia, anche se non dobbiamo trascurare tutti quei settori, pubblici e privati che utilizzano abitualmente e per una significativa parte dell'orario lavorativo all'aperto i propri dipendenti, dai servizi, ai trasporti e all'ordine pubblico.

I risultati di alcuni studi consentono di definire con maggior precisione i principali gruppi di lavoratori con un'elevata esposizione a radiazione solare: gli addetti all'agricoltura, al giardinaggio, ai lavori forestali, addetti nel settore della pesca e in attività marittime, alle attività dei cantieri edili, navali e stradali, delle cave a cielo aperto, agli addetti nelle forze dell'ordine e ad altre attività lavorative, anche sportive, prevalentemente all'aperto.

Il settore edile è certamente uno di quelli che possono comportare le maggiori esposizioni alla radiazione solare UV. Anche se non sono molti gli studi che hanno specificamente misurato l'esposizione occupazionale individuale in edilizia, nella quasi totalità di questi sono stati rilevati livelli eccedenti il limite di 30 J/m^2 proposto dall'ICNIRP equivalente a 0,3 SED e utilizzato come Valore Limite (VL) di esposizione per l'Esposizione Radiante Efficace nel DL.vo 81/2008.

Uno studio australiano condotto su ben 493 lavoratori all'aperto, di cui circa il 50% impiegati in edilizia, ha misurato in oltre il 90% dei soggetti un'esposizione a UV superiore al VL. Le mansioni risultate maggiormente a rischio erano quelle di "posatore" sui tetti e di asfaltatore, la cui SED media è risultata rispettivamente di 9,98 e 7,6 corrispondente a un'esposizione radiante efficace eccedente il limite per le radiazioni UV di origine artificiale di circa 30 volte (6). Uno studio svizzero del 2007 ha seguito da luglio a settembre 20 lavoratori del settore edile, monitorati con dosimetri individuali applicati su varie parti del corpo. In tutti i casi è stato riscontrato un superamento del VL, con un'esposizione giornaliera media compresa tra 11,9 e 28,6 SED in dipendenza dell'altitudine del luogo in cui era situato il cantiere. Queste dosi superano i VL applicati alle ROA di un fattore compreso tra le 30 e le 40 volte (7).

Così come per l'edilizia, sono pochi gli studi che hanno misurato l'esposizione a UV in addetti all'agricoltura. Esposizioni eccedenti il limite per le radiazioni ottiche artificiali sono stati rilevati in un gruppo di addetti all'orticoltura seguiti per una settimana lavorativa in Nuova Zelanda (8) e risultati simili sono stati ottenuti in Australia (9). In Europa esposizioni più contenute sono state misurate per un gruppo di giardiniere in Irlanda e Danimarca mentre in Toscana, una rilevazione condotta nel mese di aprile su una ventina di agricoltori ha misurato una dose media di irradianza

efficace sulla schiena dei soggetti di 18,7 SED; più recentemente sempre in Toscana, un superamento del valore limite d'esposizione per le ROA è stato osservato in tutti i 32 viticoltori monitorati nello studio (10).

Per quanto riguarda altre categorie di lavoratori all'aperto nel 2008 a Valencia, Spagna, un monitoraggio con dosimetri personali di 4 giardiniere e 5 guardaspiaggia ha rilevato una dose di irradianza efficace media rispettivamente di 4,13 e 11,4 SED, anche qui ben al di sopra dei limiti (11).

Uno studio australiano del 2009 ha rilevato esposizioni medie giornaliere comprese tra 6,9 e 1,7 SED in 168 guardaspiaggia, che in quasi il 70% dei casi risultavano avere un'esposizione oltre i limiti consentiti (12).

Radiazione solare e lavoro all'aperto: rischio sottostimato

I dati ufficiali disponibili INAIL di morti sul lavoro mostrano una netta tendenza discendente dal 2008, anno della pubblicazione del DL.vo 81/2008, al 2017 passando da 1.624 denunce di infortunio con esito mortale a solamente 1.029 casi nel 2017 (13) per poi risalire drasticamente dal 2018 in poi, toccando l'inausta quota di 1.731 decessi nel 2020, anche a causa della recente pandemia da COVID-19 per tornare lentamente a scendere (Figura 2)

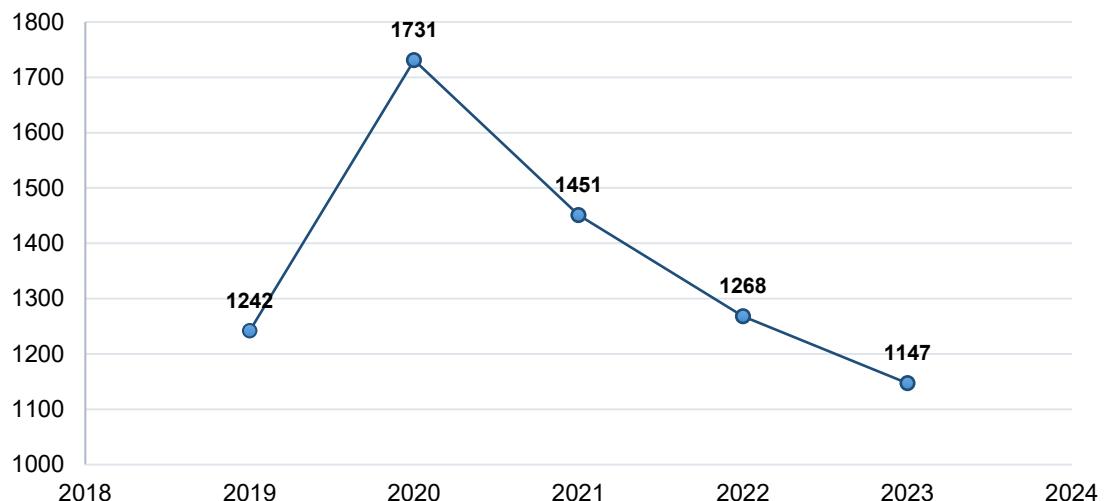


Figura 2. Denunce di infortuni con esito mortale. Anni 2019-2023

Stabili invece negli ultimi anni, tra i 560.000 e i 700.000 casi circa l'andamento delle denunce di malattia professionale, come riportato sempre nella Relazione Annuale INAIL 2023. Sia per gli infortuni che per le denunce di malattie professionali dovremmo in realtà applicare alle statistiche ufficiali dei fattori correttivi che tengano conto del lavoro sommerso e del lavoro in nero. Infatti, le statistiche INAIL prendono in considerazione i soli casi, comprensivi degli incidenti *in itinere*, nei quali è coinvolto un assicurato, ovvero un lavoratore avente un regolare contratto di lavoro.

Nelle banche dati dell'INAIL non sono quindi ricompresi i lavoratori sommersi, irregolari o in nero che, a seconda del Macrosettore economico, possono rappresentare anche il 20% degli occupati (14), come nel caso delle Costruzioni o dell'Agricoltura, della Silvicoltura e della Pesca dove la stagionalità stessa favorisce rapporti di lavoro irregolari. Di questa realtà non si riesce ovviamente ad avere conto in modo esaustivo e probabilmente, potendo disporre dei dati reali, mostrerebbe numeri ben diversi da quelli che vengono ufficializzati. Limitando l'analisi successiva per il rischio di esposizione dei lavoratori all'aperto alla radiazione UV solare, osserviamo che le statistiche ufficiali INAIL per il 2018 (15) riportano 111 denunce di malattia professionale in Agricoltura dovuta a radiazione solare su un totale di 11.499 denunce; il numero di denunce complessivo in Agricoltura nel 2023 è praticamente identico con 11.487 denunce, come riportato sempre nella Relazione Annuale INAIL 2023 (13), anche se manca un dato statistico aggiornato per tipologia di malattia professionale che possiamo, a questo punto, considerare analogo ai dati del 2018 esplicitati di seguito. La radiazione solare, pertanto, rappresenta una delle principali cause di malattia professionale denunciata in ambito agricolo (con circa l'1,0% delle denunce) dopo l'ipoacusia da rumore (2,2%), l'ernia discale lombare (8,1%), il sovraccarico biomeccanico degli arti superiori (20,8%) e le Malattie non tabellate (66,5%) destinate, queste ultime, a non essere in gran parte riconosciute. Nella Tabella 1, sono riportati i dati relativi alle denunce di malattia professionale presentate complessivamente nel 2018 per il Macrosettore Agricoltura. Sono presenti i dati di tutte le denunce di malattia professionale presentate, quelle generiche aventi per causa la radiazione solare e quelle presentate come Tumori della cute; di ciascuna di queste è riportato il numero di domande definite positivamente (accolte) e il rapporto con il totale delle domande.

In Italia gli epitelomi cutanei delle sedi foto-esposte o *Non Melanoma Skin Cancer* (NMSC) da esposizione a UV sono inclusi nelle Tabelle delle Malattie Professionali, sia per l'Industria (voce 84) che per l'Agricoltura (voce 19), oltre che essere ricompresi nel gruppo 6 della Lista I delle Malattie per cui vige l'obbligo di denuncia da parte dei medici.

Tabella 1. Denunce di malattia professionale all'INAIL protocollate nel 2018 per il settore Agricoltura

Denunce	Totale	Definite positive	Rapporto positive/Totale
Tutte le malattie professionali	11499	5077	44,1%
Malattie causate da radiazioni solari	111	95	85,6%
Melanoma e altri tumori maligni della cute	75	58	73,3%

In generale, i lavoratori regolarmente esposti all'UV solare per più del 75% del tempo lavorativo sono in Italia, più di 700.000 (16); questo numero sale a più di 2.500.000 di lavoratori nel caso si considerino esposizioni più limitate nel corso della giornata ma con dosi giornaliere, comunque, superiori al limite per l'UV per le sorgenti artificiali. Nonostante gli NMSC siano patologie professionali riconosciute in Italia, negli ultimi anni sono stati denunciati ad INAIL meno di 40 casi all'anno di epitelomi cutanei UV indotti, casi diventati 75 nel 2018, contro un'incidenza attesa (17) nei lavoratori outdoor, prendendo solamente la prima delle due cifre di occupati sopra riportate, di 1.000 casi circa all'anno (di cui circa 800 *Basal Cell Carcinoma*-BCC e 200 *Squamous Cell Carcinoma*-SCC; questa stima è coerente con la frequenza attesa di NMSC nella popolazione, pari a circa il 10%, della popolazione stessa).

I tumori cutanei professionali indotti da UV sono quindi largamente sotto-denunciati in Italia (18), come INAIL stesso ha riconosciuto in una sua recente pubblicazione a cura della Sovrintendenza Sanitaria Centrale (19) e vi è ragione di ritenere che se fosse intrapreso un

percorso di segnalazione sistematica dei casi ritenuti di origine professionale, queste patologie sarebbero certamente tra le malattie professionali più frequenti, come recentemente avvenuto in Germania, dove le denunce di NMSC riconducibili all'esposizione a UV lavorativa sono nell'ordine di alcune migliaia di casi l'anno (17). Molteplici e complessi possono essere i motivi di questa tendenza alla mancata denuncia dei tumori cutanei di origine professionale: manifestazione delle patologie in tarda età, spesso dopo l'interruzione dell'attività lavorativa, diagnosi clinica che spesso non include una sufficiente e adeguata anamnesi lavorativa, carenza di conoscenze sulla possibile origine professionale della patologia sia da parte dei medici curanti che da parte dei pazienti/lavoratori (20). Problematica aggiuntiva per i NMSC è il loro trattamento che avviene spesso in regime semi-ambulatoriale, con pratiche di annotazione nei Registri Tumori molto disomogenee sul territorio nazionale con un conseguente mancato riconoscimento da parte dei pazienti della gravità e della natura neoplastica della patologia (21).

Anche in caso di presentazione dei tumori cutanei in età lavorativa in soggetti sottoposti a sorveglianza sanitaria va ricordato che, non essendo la radiazione solare inclusa tra i rischi fisici specifici del Titolo VIII è spesso difficile far accettare la sua origine nell'attività professionale e la sua successiva gestione assicurativa.

Ricordiamo infine che anche le cheratosi attiniche nei lavoratori *outdoor*, sono patologie professionali tabellate (L57.0) con periodo di indennizzabilità di due anni. La frequenza stimata di queste patologie, per cui ancora oggi non esiste accordo nella comunità scientifica sulla classificazione come lesioni cutanee pre-maligne o come carcinomi squamocellulari *in situ*, è ancora superiore a quella degli NMSC.

Anche se sottostimato, il rischio di esposizione dei lavoratori outdoor alla radiazione UV solare è comunque correlato alla manifestazione, anche tardiva, di malattie professionali *a lungo termine* quali NMSC, Melanomi Maligni (MM) e cheratosi attiniche. Ma la radiazione solare estesa a tutto lo spettro (oltre alla componente UV che ne rappresenta il 5%, ricordiamo che il restante 95% dell'irradianza solare che raggiunge la superficie terrestre è data dalla componente Visibile e Infrarossa) è certamente responsabile di un elevato numero di infortuni mortali anche se, spesso, non immediatamente ad essa riconducibili.

I casi estivi di lavoratori morti per l'affaticamento, il caldo, la caduta dall'alto a seguito di malori per le condizioni climatiche ormai sempre più estreme anche alle nostre latitudini lavorando nei campi o comunque all'aperto sotto il sole cocente, mostrano una più ampia casistica di possibili effetti dovuti alla mancata o inadeguata Valutazione dei Rischi.

Secondo le statistiche INAIL, i casi denunciati per esito mortale nel 2017 in Agricoltura (22) sono stati circa il 15% del totale delle morti sul lavoro con 155 eventi ufficiali; l'Osservatorio Morti Verdi dell'ASAPS (Associazione Sostenitori ed Amici della Polizia Stradale) per il 2017 riporta 178 vittime in agricoltura delle quali ben 146 schiacciati dai propri trattori (82% del totale). Sempre dalle statistiche INAIL nel 2022 gli infortuni mortali in agricoltura (23) sono stati 137, dei quali 48 attribuibili all'uso di un mezzo di trasporto.

Un numero simile di vittime caratterizza il settore delle Costruzioni che vede nello stesso anno 2017 115 infortuni mortali (di cui circa un terzo sono statisticamente cadute dall'alto) (24).

Quanti di questi conducenti e operai, la cui causa di morte evidente è stata lo schiacciamento sotto il proprio mezzo o la caduta dall'alto, hanno perso anche solo per un istante il controllo, l'equilibrio o la presa per una vertigine, un mancamento, un rallentamento dei riflessi a causa del caldo, della disidratazione o dell'abbigliamento magari dopo ore di lavoro sotto il Sole senza alcuna pausa per potersi refrigerare e reidratare?

Purtroppo, è una domanda a cui nessuno potrà mai dare una risposta precisa ma che lascia intravedere una verità che non è solamente quella descritta dalle statistiche ufficiali.

Una possibile verità è che la mancanza di un'adeguata Valutazione dei Rischi dell'esposizione alla radiazione solare in tutti quegli ambiti lavorativi nei quali quest'ultima rappresenta un agente

fisico di rilievo non può più essere tollerata, sia per quanto attiene agli effetti a lungo termine, dovuti alla componente UV che è all'origine delle malattie professionali della cute, che per quelli a breve termine, dove il Sole determina condizioni climatiche lavorative spesso estreme e obiettivamente difficili da valutare ma il cui esito, se non valutato, può rivelarsi fatale.

Radiazione solare e lavoro all'aperto: norme tecniche e strategie di mitigazione

Alla luce di quanto esposto fino ad ora la necessità, che in realtà è un obbligo per il Datore di Lavoro ai sensi dell'articolo 28 del DL.vo 81/2008, di effettuare una valutazione del rischio espositivo per tutte le attività che prevedono una quota significativa del tempo lavorativo all'aperto dovrebbe essere evidente e finalizzata alla gestione di tutte le strategie di prevenzione utili a minimizzare le dosi ai lavoratori anche considerando il fatto che, contrariamente a molte altre situazioni e agenti di rischio, per la radiazione solare non è evidentemente possibile operare direttamente sulla sorgente.

Anche se i possibili rischi per la salute dei lavoratori esposti alla radiazione solare non sono trattati specificamente all'interno del DL.vo 81/2008 è pur vero che quest'ultimo, al comma 1 dell'art. 181, rimanda esplicitamente alla necessità di ricorrere, come alternativa, all'utilizzo delle norme tecniche applicabili agli specifici agenti di rischio da valutare.

Per la misura e la valutazione dell'esposizione personale alle radiazioni UV emesse dal sole è disponibile e in vigore dal 2008 la norma UNI EN 14255-3 (25) che si applica alla popolazione in genere e ai lavoratori che svolgono la loro attività all'aperto.

All'interno di questa norma tecnica si descrive come sia possibile effettuare una valutazione del rischio utilizzando l'UVI precedentemente ricordato ma anche il metodo detto fattore di esposizione della pelle (*Skin Exposure factor, f_{SE}*).

Questo approccio si basa sulla determinazione del fattore *f_{SE}*:

$$f_{SE} = f_1 \times f_2 \times f_3 \times f_4 \times f_5 \times f_6$$

ottenuto come produttoria di una serie di fattori *f_n* (con $0 \leq f_n \leq 1$) che influenzano quantitativamente l'entità dell'esposizione della pelle e degli occhi nell'ambiente esterno e dipendenti da: *f₁* latitudine e stagione, *f₂* copertura nuvolosa, *f₃* durata dell'esposizione, *f₄* albedo del terreno, *f₅* abbigliamento, *f₆* presenza di ombra.

Il valore di *f_{SE}* così determinato rappresenta un indice il cui valore, come nel caso dell'UVI, può essere associato ad un rischio espositivo crescente e a una serie di indicazioni di protezione dall'esposizione come riportato nella Tabella 2.

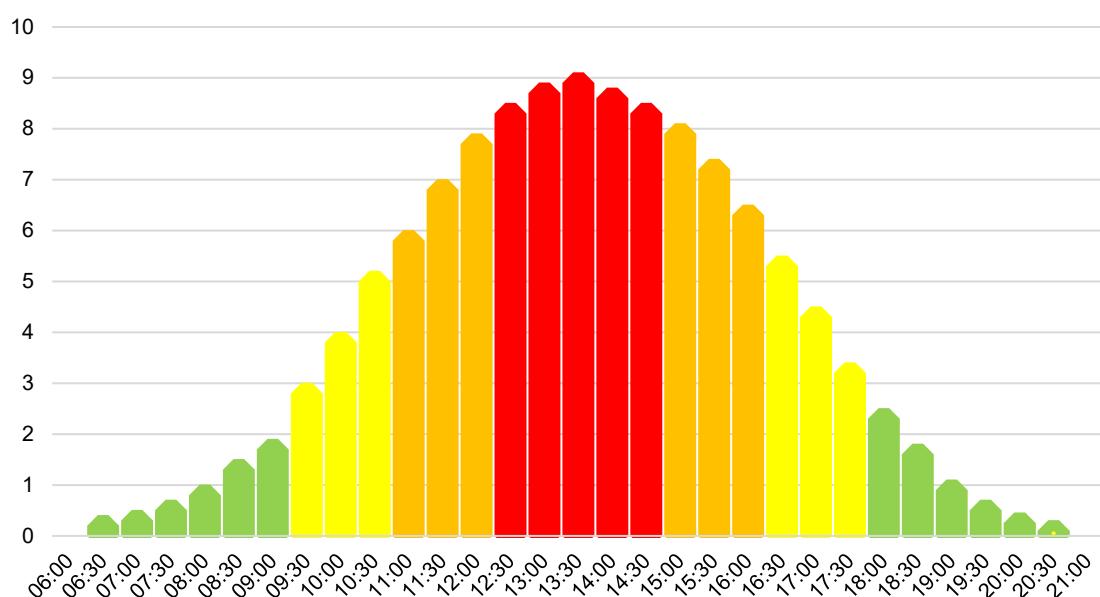
Tabella 2. Fattore di esposizione per la pelle (*Skin exposure factor f_{SE}*) da UNI EN 14255-3:2008

Fattore di esposizione cutanea	Protezione richiesta per la pelle
$f_{SE} < 1$	Nessuna
$1 < f_{SE} < 3$	Maglietta, cappello a tesa larga
$3 < f_{SE} < 5$	Camicia a maniche lunghe, pantaloni, cappello a tesa larga, protezione solare SPF 15+
$f_{SE} > 5$	Modificare l'ambiente e le pratiche di lavoro. Provare a creare un po' d'ombra. Camicia a maniche lunghe, pantaloni, cappello a tesa larga, protezione solare SPF 15+

Questa procedura di valutazione del rischio di esposizione alla radiazione solare basata sullo *fse* è stata inserita all'interno del Portale Agenti Fisici (<https://www.portaleagentifisici.it>) un servizio web realizzato dal Laboratorio di Sanità Pubblica dell'Azienda Sanitaria USL Toscana Sud Est con la collaborazione dell'INAIL e dell'Azienda USL di Modena, con la finalità di mettere a disposizione uno strumento informativo che orienti i responsabili aziendali della sicurezza e gli operatori della prevenzione ad una risposta corretta ai fini della prevenzione e protezione dagli agenti fisici in tutti i comparti lavorativi.

Sempre a disposizione nel Portale Agenti Fisici, come strumento di valutazione del rischio, anche l'App *Sole Sicuro* per il calcolo dell'UVI. Questa App utilizza le previsioni meteo, la posizione geografica (inserendo il Comune nel quale si svolge l'attività all'aperto), la tipologia di superficie e il tipo di attività lavorativa svolta, con la finalità di fornire indicazioni di prevenzione specifiche e il più accurato possibile.

Nel processo di Valutazione del Rischio, oltre alle indicazioni fornite dalla UNI EN 14255-3, è possibile anche prendere in considerazione la possibilità di adottare procedure amministrative, comprendenti formazione e programmazione delle attività lavorative al fine di ridurre al minimo l'esposizione durante le ore diurne con i più alti valori di UV Index.



**Figura 3. Andamento giornaliero dell'UVI con cielo sereno a Roma nel mese di luglio
(i colori corrispondono al codice di colore utilizzato per l'UVI)**

Circa i due terzi della dose UV giornaliera, infatti, vengono ricevuti nelle due ore che precedono e seguono il mezzogiorno solare e comunque più di un terzo della dose (36%) si raggiunge nelle due ore a cavallo del mezzogiorno solare; prevedere una adeguata pausa per il pranzo al chiuso in questa fascia oraria è un accorgimento procedurale amministrativo che da solo riduce di più del 20% l'esposizione giornaliera alla radiazione UV.

Per i lavoratori che trascorrono una parte significativa della loro giornata nei veicoli a motore e in generale nelle cabine dei mezzi utilizzati, i parabrezza laminati e la colorazione trasparente o colorata dei finestrini e dei vetri possono ridurre drasticamente la quantità di raggi UV che entrano

nel veicolo; si tratta anche in questo caso di accorgimenti tecnici che possono mitigare significativamente la dose UV sperimentata a fine turno.

Da non dimenticare inoltre la possibilità di prevedere e utilizzare tutti quei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) in grado di minimizzare la dose: abbigliamento, cappelli e visiere, occhiali da sole, creme solari.

Per quanto riguarda l'abbigliamento numerosi fattori influenzano il grado di protezione fornito dai tessuti:

- *Tensione della trama (uno dei parametri più importanti)*

Se è possibile osservare le immagini attraverso il tessuto tenuto davanti ad una lampada, il potere protettivo è molto basso; se attraverso il tessuto filtra solo la luce, il potere di protezione è modesto; se la luce non filtra il potere protettivo è ottimo.

- *Colore del tessuto*

I colori più scuri assorbono più fortemente dei colori più chiari ma non devono incidere negativamente sulla possibilità di termoregolazione in caso di temperature elevate.

- *Tessuti bagnati*

Quando i tessuti si bagnano, generalmente, trasmettono più raggi UV, soprattutto il cotone, che mostra una maggiore capacità di trasmissione.

- *Tessuti certificati con fattori di protezione dai raggi ultravioletti*

Ultraviolet Protection Factor 30 (UPF 30) significa che la pelle ricoperta da questo tessuto è protetta 30 volte di più di una pelle esposta senza protezione.

L'uso di cappelli dal design adeguato è molto importante, ad esempio, per determinare un elevato grado di protezione del volto, della nuca e del collo; cappelli del tipo legionario e caschi dotati di protezione per il collo sono certamente i più efficaci per proteggere questi distretti corporei.

Gli occhiali da sole e da vista forniscono un'eccellente protezione oculare dall'esposizione ai raggi UV solari ma la quantità di protezione fornita, tuttavia, può essere correlata più al design e a come vengono indossati che alle proprietà di trasmissione delle lenti. Il design che offre la migliore protezione è lo stile avvolgente degli occhiali da sole e tutti gli occhiali dovrebbero essere indossati in modo che la montatura sia fasciante e a contatto con la fronte di chi li indossa per eliminare le infiltrazioni attorno alla lente.

Un ultimo DPI di uso estremamente diffuso in ambito ricreativo ma molto meno in ambito occupazionale è la crema solare; i filtri solari forniscono infatti un elevato livello di protezione sia nella regione UVB che UVA e la loro effettiva efficacia di filtri solari è determinata da molti fattori, tra cui i seguenti:

- *Spessore dell'applicazione*

La maggior parte delle persone applica tra un quarto e la metà della quantità di prodotto consigliata e quindi ottiene un livello di protezione compreso tra il 20% e il 50% di quello previsto.

- *Applicazione inadeguata*

La maggior parte delle persone non applica la protezione solare in modo uniforme e quindi non viene fornita protezione ad ampie parti del proprio corpo, in particolare orecchie, collo, piedi e gambe.

- *Tipo di protezione solare*

Molti filtri solari contengono sostanze chimiche inorganiche come l'ossido di titanio, che rendono le creme più difficili da stendere e quindi determinano una copertura ridotta.

- *Tempo di ri-applicazione*

È improbabile che molte persone applichino nuovamente i filtri solari con la regolarità richiesta.

I filtri solari, come detto, sono usati ormai diffusamente in ambito ricreativo: in spiaggia, come sulle piste da sci è ormai un dispositivo entrato nell'utilizzo comune; diversamente, invece, avviene in ambito occupazionale dove molti fattori, dal vestiario alla polvere presente in molti contesti lavorativi, rendono questo DPI molto gradito.

Ai fini della protezione dei lavoratori all'aperto dall'esposizione alla radiazione solare sono quindi molteplici i fattori da prendere in considerazione durante la stesura del DVR, tutti fattori che possono e rendono complessa e comunque approssimata la valutazione stessa. Ma, quello che è veramente importante e necessario che venga compreso da chi si occupa di salute e sicurezza dei luoghi di lavoro è che qualsiasi valutazione, per approssimata e incompleta che sia, è sempre meglio di una ingiustificabile mancanza totale del documento di valutazione del rischio di esposizione alla radiazione solare per i lavoratori all'aperto.

Bibliografia

1. International Agency Research on Cancer. *Solar and ultraviolet radiation*. Lyon: IARC; 1992. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 55).
2. International Agency Research on Cancer. *Radiation*. Lyon: IARC; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100D).
3. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP Statement on protection of workers against ultraviolet radiation. *Health Phys.* 2010;99(1):66-87.
4. World Health Organization. Global solar UV index: a practical guide. Geneva: WHO 2002.
5. ISO 17166:1999(E)/CIE S 007-1998. *Erythema reference action spectrum and standard erythema dose*. Geneva: International Organization for Standardization / Commission Internationale d'Eclairage; 1999.
6. Gies P, Wright J. Measured solar ultraviolet radiation exposures of outdoor workers in Queensland in the building and construction industry. *Photochem Photobiol.* 2003;78(4):342-348.
7. Milon A, Sottas P, Vemez D, Effective exposure to solar UV in building workers: influence of local and individual factors. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2007;17(1):58-68.
8. Hammond V, Reeder AI, Gray A, Patterns of real-time occupational ultraviolet radiation exposure among a sample of outdoor workers in New Zealand. *Public Health.* 2009;123:182-187.
9. Airey DK, Wong JC, Fleming RA, Meldrum LR. An estimate of the total UV-B exposure for outdoor workers during a South-East Queensland summer. *Health Phys.* 1997;72(4):544-49.
10. Siani AM, Casale GR, Sisto R, Colosimo A, Lang CA, Kimlin MG. Occupational exposures to solar ultraviolet radiation of vineyard workers in Tuscany (Italy). *Photochem Photobiol.* 2011;87:925-934.
11. Serrano MA, Canada J, Moreno J C. Solar radiation group, erythemal ultraviolet exposure in two groups of outdoor workers in Valencia, Spain. *Photochem Photobiol.* 2009;85:1468-1473.
12. Gies P, Glanz K, O'Riordan D, Elliot T, Nehl E, Measured occupational solar UVR exposures of lifeguards in pool settings. *Am J Ind Med.* 2009;52(8):645-653.
13. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro. *Relazione annuale*. Roma: INAIL; 2023. <https://www.inail.it/portale/it/inail-comunica/pubblicazioni/rapporti-e-relazioni-inail/rapporti-e-relazioni-inail-dettaglio.2024.10.relazione-annuale-2023.html>.
14. ISFOL, Iadevaia V (Ed.). *Dimensioni e caratteristiche del lavoro sommerso/irregolare in agricoltura*. Roma: Istituto per lo Sviluppo della Formazione Professionale dei Lavoratori; 2012. (I Libri del Fondo sociale europeo 162).
15. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro. *Andamento degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali*. Roma: INAIL; 2018. (Dati INAIL n. 1/2018).

16. Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health.* 2005 Jan-Mar;11(1):55-63.
17. Gobba F, Modenese A, John SM. Skin cancer in outdoor workers exposed to solar radiation: a largely underreported occupational disease in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul 2. doi: 10.1111/jdv.15768.
18. Calabretta, V. M. Acciai, M. C. Le neoplasie professionali da esposizione a radiazione solare UV: denunce e riconoscimenti. *Rivista degli Infortuni e delle Malattie Professionali* 2012;99(1):241-251.
19. Rossi P, Genga Mina G. *Il melanoma cutaneo professionale da radiazioni solari. Aspetti di interesse medico-legale e preventivi.* Roma: INAIL; 2023. (Collana Salute e Sicurezza).
20. Porru S, Carta A, Toninelli E, Bozzola G, Arici C, Reducing the under-reporting of lung cancer attributable to occupation: outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;89:981-89.
21. Moldovan HR, Voidazan ST, John SM, Weinert P, Moldovan G, Vlasiu MA, Szasz ZA, Tiplica GS, Szasz S, Marin AC, Salavastru CM. The Eastern European experience on occupational skin diseases. Make underreporting an issue? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jun;31 Suppl 4:5-11. doi: 10.1111/jdv.14315.
22. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro. *Andamento degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali.* Roma: INAIL; 2019. (Dati INAIL n. 4/2019).
23. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro. *Andamento degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali.* Roma: INAIL; 2024. (Dati INAIL n. 3/2024).
24. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro – Dipartimento Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale. *Le cadute dall'alto dei lavoratori – InforMO - Scheda 2,* 2017.
25. UNI EN 14255-3:2008. *Misurazione e valutazione dell'esposizione personale a radiazioni ottiche incoerenti. Parte 3: Radiazioni UV emesse dal sole.* Milano: Ente Italiano di Normazione; 2008.

MISURA DELLA RADIAZIONE SOLARE ULTRAVIOLETTA E VITAMINA D

Chiara Burattini, Fabio Bisegna

Dipartimento di Ingegneria Astronautica Elettrica ed Energetica, Sapienza Università di Roma

Introduzione

La radiazione solare è composta da onde elettromagnetiche con lunghezza d'onda compresa tra 100 e 4000 nm aventi intensità variabile. Lo spettro solare è suddiviso in bande di emissione, caratterizzate da intervalli di lunghezza d'onda, a cui corrispondono effetti specifici per l'uomo: ultravioletto (100-380 nm), visibile (380-780 nm) e infrarosso (780-4000 nm). La radiazione ultravioletta (UV) è quella con contenuto energetico più elevato, ma emessa in quantità minore: essa rappresenta solamente il 10% circa dell'intera radiazione solare e può essere suddivisa in UVC (100-280 nm), UVB (280-315 nm) e UVA (315-380 nm). Grazie alla presenza dell'ozono nell'atmosfera che assorbe quasi totalmente la banda degli UVC, al suolo giungono solamente gli UVA e parte degli UVB. La Figura 1 mostra lo spettro solare misurato a terra nell'intervallo 170-1150 nm.

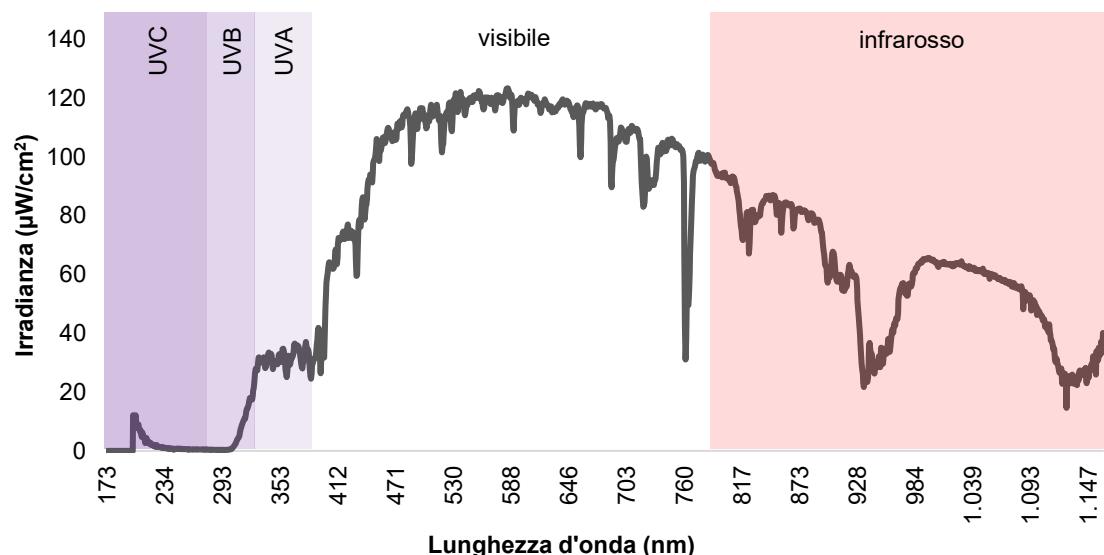


Figura 1. Emissione spettrale del sole nelle diverse bande di emissione

L'esposizione alla radiazione UV solare permette al corpo umano di sintetizzare la vitamina D, ma l'esposizione prolungata può causare danni alla pelle e agli occhi a breve o lungo termine. Al contrario, una esposizione troppo breve alla radiazione UV solare non consente la produzione di vitamina D di cui l'organismo umano necessita. A seguito di numerosi studi, la carenza di

vitamina D è stata associata a varie malattie, tra cui diabete, tumori, sclerosi multipla, malattie autoimmuni, cardiovascolari e respiratorie (1-6).

Il fabbisogno giornaliero di vitamina D è variabile da individuo a individuo e dipende da molteplici fattori, tra cui l'età e lo stato di salute. In base alle indicazioni fornite dall'Istituto Superiore di Sanità sul portale ISSalute (<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-allaz-menu/v/vitamina-d#fabbisogno-giornaliero>), in linea con le prescrizioni dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) (7), la quantità di vitamina D giornaliera minima indicata per gli individui sani è 400 Unità Internazionali (*International Unit*, IU) per i bambini dai 7 ai 12 anni e 600 IU per gli adulti; tali quantità aumentano durante la gravidanza e l'allattamento, in caso di malattie come obesità e osteoporosi o se si assumono farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D.

La quantità di vitamina D che il corpo umano riesce a produrre come conseguenza dell'esposizione alla radiazione solare dipende da vari fattori: poiché la quantità di radiazione UV solare ricevuta dalla pelle è il principale fattore che determina l'attivazione del meccanismo di produzione della vitamina D, l'ora del giorno, la stagione, la latitudine in cui ci si espone, sono elementi che fanno variare il livello di vitamina D sintetizzato dall'organismo. Quest'ultimo aumenta all'aumentare dell'irraggiamento solare sulla pelle: nelle ore centrali della giornata è possibile produrre una quantità di vitamina D maggiore rispetto agli orari in cui il sole si abbassa verso l'orizzonte, così come nella stagione estiva rispetto alle altre stagioni, soprattutto quella invernale; inoltre, nei Paesi nordici, dove l'arco del sole è più basso e la copertura nuvolosa frequente, la quantità di vitamina D sintetizzabile è inferiore rispetto ai Paesi delle latitudini mediterranee. Allo stesso tempo, la superficie corporea esposta così come la durata dell'esposizione sono fattori che influenzano la quantità di vitamina D prodotta dall'organismo: quest'ultima aumenta all'aumentare sia dell'area di pelle che è esposta ai raggi UV solari, sia del tempo in cui essa è esposta. Inoltre, la tipologia di pelle è un fattore che determina la sensibilità del corpo umano alla radiazione UV solare (8): i fototipi chiari sono estremamente (tipo I) e molto sensibili (tipo II) al sole e, in caso di esposizione, si scottano facilmente, ma riescono a sintetizzare una quantità di vitamina D maggiore rispetto ai fototipi scuri, che sono poco (tipo V) e minimamente (tipo VI) sensibili al sole.

Oltre che come conseguenza dell'esposizione alla radiazione UV solare, la vitamina D può essere assunta con l'alimentazione attraverso cibi come il pesce grasso, fegato, tuorlo d'uovo e funghi che contengono naturalmente la vitamina D; alcuni cibi possono essere artificialmente addizionati con vitamina D, come il latte o i cereali per la colazione, ma non la contengono naturalmente; inoltre, in commercio esistono anche numerosi integratori di vitamina D, ma non sono sostituti di una dieta adeguata. Il supplemento farmacologico è previsto solamente in caso di carenza accertata di vitamina D e dietro prescrizione medica: in una Nota del 2019 (9), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) indica come giustificata la supplementazione di vitamina D nella popolazione adulta sana quando la concentrazione nel sangue del suo precursore, il calcidiolo 25(OH)D, scende al di sotto di 20 ng/mL; è infatti indicato come desiderabile mantenere la concentrazione di 25(OH)D entro valori compresi tra 20 e 40 ng/mL.

Il fabbisogno giornaliero di vitamina D potrebbe essere sintetizzato anche come conseguenza dell'esposizione a radiazione artificiale, poiché il meccanismo di produzione della vitamina D è innescato dalla radiazione UVB, qualsiasi sia la sorgente da cui essa provenga. L'uso della radiazione artificiale avrebbe il vantaggio di poter dosare esattamente la quantità di radiazione UV somministrata all'essere umano, sia in termini di irraggiamento che di durata. Alcuni studi scientifici, avallando questa possibilità, propongono l'installazione negli uffici di lampade che emettono radiazione UVB (10). Tuttavia, a causa della pericolosità della radiazione UVB per la salute umana (11) non è possibile utilizzare lampade con emissione UV, se non per scopi sanitari

o scientifici, che esulano dall'illuminazione generale; la normativa europea in materia di sicurezza fotobiologica delle lampade ne classifica la pericolosità in base all'emissione (12).

In questo contributo riportiamo indicazioni su come misurare la radiazione UV solare ricevuta dalla pelle e calcolare la quantità di vitamina D sintetizzata come conseguenza di questa esposizione, secondo quello che è l'attuale stato dell'arte e della normativa su questo tema. Durante la trattazione si cercherà di evidenziare quali sono le problematiche connesse a tali operazioni e le limitazioni che si incontrano operativamente. Sarà utilizzato un caso studio come esempio per mostrare e commentare i risultati ottenuti applicando la procedura ad una condizione reale.

Grandezze

L'irradianza è la grandezza che esprime la potenza emessa dal sole (o da un'altra sorgente radiativa) incidente su una superficie unitaria. L'irradianza può essere totale, se si considera l'intera radiazione emessa dalla sorgente, oppure limitata ad una singola banda elettromagnetica o ad un intervallo definito; quando si considera l'irradianza di ogni singola lunghezza d'onda si parla di irradianza spettrale. In tutti i casi l'unità di misura è il W/m².

L'effetto prodotto da ogni singola lunghezza d'onda sul corpo umano è definito da spettri d'azione, ovvero curve di pesatura che trasformano la radiazione fisica in radiazione efficace; la Commissione Internazionale di Illuminazione (CIE) ha definito vari spettri d'azione, tra gli altri quello della vitamina D. Nel Report Tecnico CIE 209/2014 vengono analizzati i criteri per poter armonizzare la nomenclatura degli spettri d'azione eritemale e della vitamina D (13). Come si può vedere nella Figura 2, che mostra gli spettri d'azione eritemale e della vitamina D, l'effetto della radiazione UV sulla pelle varia in funzione della lunghezza d'onda: la sintesi della vitamina D è stimolata dalla radiazione UVB, mentre gli effetti dannosi alla cute e agli occhi sono dovuti in misura differente a tutte e tre le bande UV.

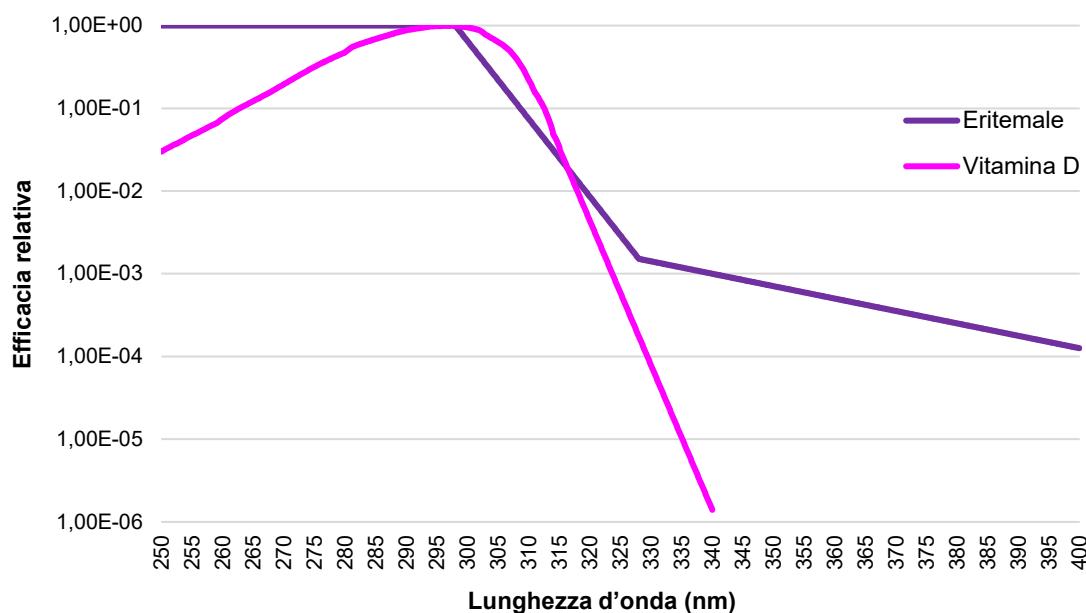


Figura 2. Spettri d'azione eritemale e della vitamina D standardizzati dalla CIE

Integrando il prodotto dell'irradianza spettrale UV per il relativo spettro d'azione si ottengono rispettivamente l'irradianza pesata per la produzione della provitamina D E_{ViD} (W/m^2) e l'irradianza pesata eritemale E_{er} (W/m^2).

La stima della dose di vitamina D (VDD) e della dose eritemale presentano analogie, ma, al contempo, quella della VDD ha peculiarità che ne aumentano l'incertezza. Analogamente alla dose eritemale, la dose di vitamina D può essere calcolata moltiplicando E_{ViD} per il tempo di esposizione t (s) nel seguente modo:

$$VDD = t \times \int_{252}^{330} E_\lambda D_\lambda d\lambda \quad [1]$$

dove E_λ è l'irradianza spettrale e D_λ è lo spettro d'azione della vitamina D.

Lo spettro d'azione D_λ da inserire nella precedente equazione è quello standardizzato dalla CIE, che è stato definito a partire dagli studi di MacLaughlin *et al.*, pubblicati nel 1982 (14). Tuttavia, l'esattezza di tale curva è stata messa in discussione (15, 16) e recentemente la letteratura scientifica ne ha proposto una revisione (17, 18).

Nel Report Tecnico 209/2014 (13), inoltre, la CIE definisce le grandezze per la vitamina D in analogia con le grandezze eritemali. La Minima Dose di vitamina D (MDD) è definita come la dose minima per mantenere adeguati livelli di vitamina D basati sull'esposizione corporea equivalente ad un'assunzione orale giornaliera di 1000 IU. A differenza della corrispondente grandezza eritemale, la MED, non è indicato il valore di MDD per ciascun fototipo: infatti la quantità di vitamina D sintetizzata dal corpo umano varia non solamente a seconda della tipologia di pelle, ma anche in base ad alcuni parametri personali, quali, ad esempio, la superficie corporea esposta, il peso e l'età della persona. A causa di queste peculiarità insite nella stima della vitamina D, la MDD risulta essere di scarso utilizzo pratico.

Al fine di disporre di grandezze universali applicabili indipendentemente dal fototipo e da altre variabili, sono state definite la dose eritemale standard (SED) e la dose standard di vitamina D (SDD), che corrispondono ad una esposizione radiante efficace pesata con il rispettivo spettro d'azione CIE pari a 100 J/m^2 . Il limite di sicurezza per gli effetti eritemali conseguenti all'esposizione solare è stato stabilito dalla letteratura in 1,0 – 1,3 SED, in analogia con quello per le radiazioni ottiche artificiali (19). Al contrario, non è stato stabilito quale sia la soglia minima di SDD che permetta al corpo umano di sintetizzare la quantità di vitamina D giornaliera ottimale.

La World Health Organization (WHO) ha definito l'UV Index (UVI) (20), un indice riferito agli effetti eritemali di semplice comprensione e utilizzo, destinato al grande pubblico e finalizzato a proteggere la popolazione dai danni provocati dall'esposizione alla radiazione UV solare. L'UVI assume un valore variabile tra 1 e 11+, che è definito sulla base dell'irradianza pesata eritemale con lo spettro d'azione CIE S_{er} :

$$UVI = k_{er} \int_{250 \text{ nm}}^{400 \text{ nm}} E_\lambda \cdot S_{er}(\lambda) d\lambda \quad [2]$$

dove E_λ è l'irradianza UV spettrale del sole (W/m^2) e k_{er} è la costante eritemale pari a $40 \text{ m}^2/\text{W}$.

Per ogni valore di UVI viene definito il livello di rischio di danno alla pelle e sono indicati gli elementi protettivi da adottare in caso di esposizione. Un indice analogo per la vitamina D non esiste, ma in alcuni lavori viene applicato l'UVI per calcolare il livello di vitamina D sintetizzata dal corpo umano (21, 22).

Misura della radiazione UV solare

Per conoscere il giusto tempo di esposizione che permetta di sintetizzare la quantità giornaliera ottimale di vitamina D (IU) senza incorrere negli effetti negativi eritemali, è necessario calcolare l'esposizione efficace (E_{eff} , in J/m^2), altrimenti definita dose, a partire dalla misura spettrale della radiazione UV solare.

L'irradianza spettrale è misurabile con lo spettroradiometro, uno strumento scientifico capace di misurare l'intensità della radiazione ricevuta sul sensore per ogni lunghezza d'onda, all'interno di una banda e con un passo definibile dall'operatore in funzione della sensibilità e risoluzione dello strumento (*si veda* la Figura 1). Alcuni modelli di spettroradiometro sono dotati delle curve di pesatura eritemale e della vitamina D e permettono di visualizzare l'irradianza eritemale E_{er} e l'irradianza pesata E_{vitD} in aggiunta all'irradianza fisica E . In alternativa, per ottenere le stesse grandezze, l'operatore deve eseguire un processo di analisi dati nel quale l'Irradianza spettrale misurata viene moltiplicata per lo spettro d'azione, eritemale o della vitamina D, e poi integrata su tutte le lunghezze d'onda considerate. In ogni caso, per calcolare la dose, il valore di Irradianza pesata va moltiplicato per il tempo di esposizione, applicando l'equazione 1).

Lo spettroradiometro è uno strumento che esegue la misura su un piano, per questo motivo, risulta poco adatto a caratterizzare l'esposizione di un corpo complesso come quello umano che è formato da superfici curve; pur volendo accettare il livello di imprecisione che deriva dall'approssimare i distretti corporei a superfici piane, la misura spettrale andrebbe eseguita su molteplici piani e in varie direzioni. Per ovviare a tali problematiche, sono stati realizzati i dosimetri, che sono generalmente degli strumenti indossabili dalle dimensioni contenute che misurano il livello di irradianza eritemale E_{er} con una scansione temporale definita dall'operatore. I dosimetri a polisulfone, ad esempio, sono realizzati con sottili pellicole di materiale termoplastico che subisce un processo di fotodegradazione quando è esposto alla radiazione solare, producendo una risposta spettrale simile allo spettro d'azione eritemale S_{er} . Tuttavia, questa tipologia di dosimetri presenta alcuni svantaggi: devono essere calibrati con lo spettroradiometro prima del loro utilizzo esponendo simultaneamente i due strumenti alla stessa condizione di irradianza, per determinare la risposta dei dosimetri alla lunghezza d'onda di massima sensibilità (330 nm); inoltre, i dosimetri a polisulfone hanno l'ulteriore svantaggio di andare in saturazione oltre una certa dose cumulata. I dosimetri elettronici sono strumenti di più facile utilizzo: sono radiometri indossabili di piccole dimensioni che applicano direttamente la pesatura eritemale all'irradianza fisica misurata, fornendo la misura dell'irradianza eritemale E_{er} . Qualsiasi sia la tipologia di dosimetro utilizzata, i dati misurati devono comunque essere estratti ed elaborati per ottenere la dose eritemale.

I dosimetri permettono di calcolare unicamente la dose eritemale e non esistono analoghi strumenti per il calcolo della VDD. In ogni caso, tutti gli strumenti precedentemente descritti hanno un costo elevato e richiedono l'intervento di un operatore esperto per l'utilizzo e la successiva analisi dei dati; tali difficoltà non li rendono in concreto utilizzabili su larga scala per la stima della VDD.

Calcolo della vitamina D

Il calcolo della quantità di vitamina D (IU) sintetizzata come conseguenza di una dose espositiva VDD (J/m^2) non ha una definizione normativa, né esistono linee guida che ne indichino la modalità, poiché non è ancora stata definita una relazione certa tra VDD e IU di vitamina D. In letteratura sono state proposte due relazioni che legano la vitamina D sintetizzata e la VDD. La

prima si basa sulla cosiddetta regola di Holick, dal nome dello studioso che l'ha formulata (23): l'esposizione solare di $\frac{1}{4}$ della superficie corporea a $\frac{1}{4}$ di MED produce la vitamina D equivalente ad una assunzione pari a 1000 IU di vitamina D. Tale regola è espressa dalla seguente relazione:

$$\text{Vitamina D} = 21120 \frac{VDD \times C}{MED} \quad [3]$$

dove C è la percentuale di superficie corporea esposta.

La seconda relazione è stata proposta da Salomo *et al.* nel 2021 (21): essa sfrutta l'UVI, che, come è una grandezza riferita all'esposizione eritemale, ma che è facilmente reperibile perché il suo valore viene fornito da numerosi siti e applicazioni:

$$\text{Vitamina D} = 21120 \frac{UVI \times t \times C}{Ker \times MED} \quad [4]$$

dove t è il tempo di esposizione in secondi e Ker è una costante che corrisponde a 40 (m^2/W).

Entrambe le relazioni adottano grandezze riferite all'esposizione eritemale, evidenziando una carenza nelle grandezze definite per la stima della vitamina D.

Le due precedenti relazioni sono state applicate in uno studio preliminare (24), frutto della collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità, Università Sapienza di Roma e Consiglio Nazionale delle Ricerche. Nell'ambito dello studio sono state eseguite misure di radiazione solare a Roma, il 12 aprile 2024 dalle ore 11:00 alle ore 14:00 in condizioni di cielo sereno; è stata misurata l'irradianza spettrale solare nella banda dell'UV tra 150 e 400 nm per mezzo di uno spettroradiometro Avantes AvaSpec 204B, con un intervallo di campionamento di 15 minuti. Successivamente, i dati spettrali misurati sono stati esportati ed elaborati per calcolare la VDD con la formula [1], l'UVI con la formula [2], e la vitamina D con le formule [3] e [4].

La Tabella 1 riporta i valori di vitamina D in IU calcolati e riferiti all'esposizione solare di $\frac{1}{4}$ di superficie corporea di una persona alta 1,70 m, di fototipo II, per 15 minuti.

Tabella 1. Livello di vitamina D calcolata con le formule di Holick e di Salomo in IU

Orario di esposizione	vitamina D (Holick)	vitamina D (Salomo)
11:45-12:00	4463 IU	5702 IU
12:45-13:00	4990 IU	6177 IU
13:30-13:45	5170 IU	6177 IU

Non è stato possibile stabilire quale delle due relazioni permetta di calcolare i valori maggiormente corretti, perché nello studio non sono state svolte misure ematiche su esseri umani che avrebbero permesso di calcolare la quantità di vitamina D sintetizzata in corrispondenza dell'esposizione solare. Tuttavia, si nota che i valori ottenuti con la regola di Holick sono più variabili di quelli calcolati applicando l'UVI, a causa di come è definito questo indice. Infatti, i valori di UVI inseriti per calcolare i livelli di vitamina D sono variati di due sole unità tra le 11:45 e le 13:45 del giorno di misura.

Conclusioni

Dalle precedenti considerazioni emerge come siano auspicabili studi approfonditi *in vivo* che producano maggiori certezze sulla relazione tra esposizione alla radiazione UV solare e la quantità

di vitamina D sintetizzata di conseguenza dal corpo umano. In particolare, sarebbe utile arrivare a definire il valore di MDD per ogni fototipo.

Inoltre, sarebbero necessari degli strumenti facilmente utilizzabili dalla popolazione, capaci di indicare in qualsiasi giorno e a qualsiasi ora il tempo di esposizione al sole necessario per sintetizzare la quantità giornaliera ottimale di vitamina D.

Bibliografia

1. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(1):205-32.
2. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and cancer: an historical overview of the epidemiology and mechanisms. *Nutrients*. 2022;14(7):1448.
3. Rinaldi AO, Sanseverino I, Purificato C, Cortese A, Mechelli R, Francisci S, Salvetti M, Millefiorini E, Gessani S, Gauzzi MC. Increased circulating levels of vitamin D binding protein in MS patients. *Toxins*. 2015;7(1):129-37.
4. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(6):881-6.
5. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
6. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624.
7. European Food Safety Authority. Dietary reference values for nutrients, Summary Report. *EFSA supporting publication*. 2017;14(12):e15121.
8. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*. 1988;124(6):869-71.
9. AIFA. *Nota 96 per la prescrizione di farmaci a base di Vitamina D*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2019.
10. Park DH, Oh ST, Lim JH. Development of UVB LED lighting system based on UV dose calculation algorithm to meet individual daily UV dose. *Applied Sciences*. 2019;9(12):2479.
11. Lucas R. *Solar ultraviolet radiation. Assessing the environmental burden of disease at national et local level*. Geneva: World Health Organization; 2010. (Environmental Burden of Disease Series, No. 17).
12. CEI EN 62471. *Sicurezza fotobiologica delle lampade e dei sistemi di lampade*. Milano: Comitato Elettrotecnico Italiano; 2009.
13. CIE 209:2014. WMO/GAW Report No. 211 *Rationalizing nomenclature for UV doses and effects on humans*. Vienna: Commission International de l'Eclairage; 2014.
14. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science* 1982;216:1001-1003.
15. McKenzie RL, Liley JB, Björn LO. UV radiation: balancing risks and benefits. *Photochemistry and Photobiology*. 2009;85:88-98.
16. Norval M, Björn LO, Gruijl FRD. Is the action spectrum for UV-induced production of previtamin D₃ in human skin correct? *Photochemical and Photobiological Sciences* 2009;9:11-17.
17. Young AR, Morgan KA, Harrison GI, Lawrence KP, Petersen B, Wulf HC, Philipsen PA. A revised action spectrum for vitamin D synthesis by suberythemal UV radiation exposure in humans in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(40):e2015867118.

18. Webb A, Terenetskaya I, Holick M, et al. Previtamin D action spectrum: challenging CIE towards a standard. *Lighting Research & Technology*. 2023;55(4-5):487-497.
19. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 nm and 400 nm (incoherent optical radiation). *Health Physics*. 2004;87(2):171-186.
20. WHO. *Global Solar UV Index: A Practical Guide*. Geneva: World Health Organization; 2002.
21. Salomo J, Ariasena E, Syaqra A, Majidah S. Holick's rule implementation: calculation of produced vitamin D from sunlight based on UV index, skin type, and area of sunlight exposure on the body. In: *Proceedings of the 9th International Conference on Information and Communication Technology (ICoICT)*. Yogyakarta (Indonesia), August 3-5, 2021. IEEE Xplore, p. 253–8.
22. Kallioğlu MA, Sharma A, Kallioğlu A, Kumar S, Khargotra R, Singh T. UV index-based model for predicting synthesis of (pre-)vitamin D₃ in the Mediterranean basin. *Scientific Reports*. 2024;14:3541.
23. Holick MF, Jenkins M. *The UV advantage: new medical breakthroughs reveal powerful health benefits from sun exposure and tanning*. 2nd ed. New York: iBooks; 2009.
24. Pozzi R, Morelli S, Lasaponara R, Polichetti A, Bisegna F, Burattini C, Gauzzi MC. Sun exposure and Vitamin D synthesis: a first look inside the usefulness of mobile Apps. In: *2024 IEEE International Conference on Environment and Electrical Engineering and 2024 IEEE Industrial and Commercial Power Systems Europe (EEEIC / I&CPS Europe)*, Rome, Italy, 2024. p. 1-6, doi: 10.1109/EEEIC/ICPSEurope61470.2024.10750949.

PROTEZIONE SOLARE E VITAMINA D CON LE APP: OPPORTUNITÀ E SFIDE

Sandra Morelli

Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Considerati i problemi dovuti alla carenza di vitamina D e vista l'utilità di poter ricavare parte della vitamina D dal sole, si è deciso di esplorare il mondo delle tecnologie e dei sensori in grado di misurare facilmente l'indice della radiazione solare ultravioletta (UV), da cui calcolare eventualmente la quantità di vitamina D, sintetizzata con l'esposizione solare.

Esiste quindi la necessità di disporre di strumenti affidabili in grado di determinare la quantità di vitamina D, sintetizzata in una frazione di tempo e in specifiche condizioni di localizzazione ed esposizione di una persona.

Per questo motivo, si è sentita l'esigenza di esplorare il mercato e la letteratura del caso, al fine di valutare l'affidabilità e la semplicità/usabilità delle soluzioni proposte, sotto forma di App, con l'obiettivo di indicare e/o proporre le possibili migliori soluzioni per diverse fasce di utenza.

L'utente a cui dedicare tali soluzioni può essere qualsiasi cittadino che potrebbe esporsi quotidianamente al sole, bilanciando i rischi da esposizione (foto-invecchiamento, eritemi, cancro della pelle, ecc.) e i benefici (una data quantità di radiazione solare acquisita in un tempo definito che permetta di sintetizzare una data quantità di vitamina D). Qualsiasi utente target, cui sono rivolte le soluzioni proposte, potrà essere categorizzato per fascia di età, per fototipo dermatologico, per tipologia di lavoro (utente che lavora in ambienti chiusi o utente che lavora all'esterno), per tipo di stile di vita e tipo di abbigliamento, per tipologia di problemi di salute e/o patologie.

Alcune App dedicate

In letteratura sono presenti lavori in cui sono stati proposti e studiati diversi tipi di sensori per il calcolo dell'indice UV (*UltraViolet Index*, UVI), incorporati in dispositivi *stand-alone* o supportati da applicazioni *smartphone* dedicate (1-4). D'altro canto, negli ultimi anni si è assistito ad un proliferare di App per *smartphone* che forniscono la misurazione dell'UVI in un dato luogo, ma solo alcune di queste App forniscono anche una stima della quantità di vitamina D che viene sintetizzata in un dato momento di esposizione. La maggior parte delle App sono gratuite e disponibili sia su sistemi Android che iOS e ottengono la misurazione dell'indice UV da database meteorologici; tra questi, solo alcune App si basano su dati satellitari per ottenere la misurazione dell'UVI. La riflessione che emerge dall'analisi della letteratura scientifica è duplice: i dispositivi basati su sensori sono più affidabili, ma sono meno facili da usare e non raggiungono l'obiettivo di un utilizzo continuativo e su larga scala.

Le App, vista l'attuale diffusione degli *smartphone*, dispositivi onnipresenti nella nostra vita quotidiana, potrebbero essere utilizzate su larga scala e se, opportunamente programmate e valutate, potrebbero rivelarsi la soluzione migliore per arrivare in modo capillare a molte tipologie di utenti. Se è vero che con queste App, la protezione dal sole è "a portata di mano", d'altro canto bisogna porre attenzione alla loro affidabilità e usabilità.

App per l'UVI

La letteratura riporta lavori in cui vengono descritte tante App che misurano l'UVI, molte delle quali sviluppate appositamente per determinati studi; negli App *store* si trovano innumerevoli App che misurano l'UVI, e che generalmente forniscono anche indicazioni delle condizioni meteo e alcuni parametri atmosferici. Tra le tante App che si trovano in rete, è degna di nota una App che è stata consigliata anche dalla *World Health Organization* (WHO), e che verrà descritta nel seguito.

App *SunSmart*

Nel 2002 la WHO ha introdotto la definizione dell'UVI: è una misura dell'intensità della radiazione UV sulla superficie terrestre che è rilevante per gli effetti sulla pelle umana; i valori dell'indice vanno da zero in su (più alto è il valore, maggiore è il potenziale di danno alla pelle e agli occhi e minore è il tempo necessario perché si verifichi il danno) e generalmente indicati con numeri interi, che sono raggruppati per categorie di esposizione alla radiazione solare (bassa: UVI < 2; moderata: UVI da 3 a 5; alta: UVI da 6 a 7; molto alta: UVI da 8 a 10; elevata: UVI = 11+). Pertanto l'UVI diventa uno strumento utile per informare e avvisare il pubblico del potenziale rischio per la salute associato a livelli elevati di radiazione solare UV.

Nel 2010 il Cancer Council Victoria (Australia) sviluppa insieme ad altri partner e sponsorizza una App per cellulare, liberamente scaricabile, per fornire all'utente australiano informazioni sui rischi da esposizione solare, al fine di prevenire un'eccessiva esposizione e dare indicazioni di protezione (App *SunSmart*), utilizzando l'UVI. Nel 2018 viene testata la validità della App nel contribuire ad un cambio di abitudini negli utenti, attraverso uno studio randomizzato controllato, il cui scopo principale è testare il feedback dell'effetto della radiazione UV, ricevuto dall'App *SunSmart* o da un dispositivo dosimetrico, sui comportamenti di esposizione al sole e sulle abitudini di protezione solare nei giovani adulti (Australia): il gruppo che aveva utilizzato la App ha ridotto il tempo di esposizione senza protezione (5).

A partire da giugno 2021, la App *SunSmart* diventa globale: la nuova App *SunSmart Global UV* (<https://www.sunsmart.com.au/resources/sunsmart-app>), per una data posizione geografica, fornisce informazioni locali sui livelli di radiazioni UV; previsioni meteorologiche e di UVI fino a cinque giorni, ed evidenzia le fasce orarie in cui viene suggerita la protezione solare.

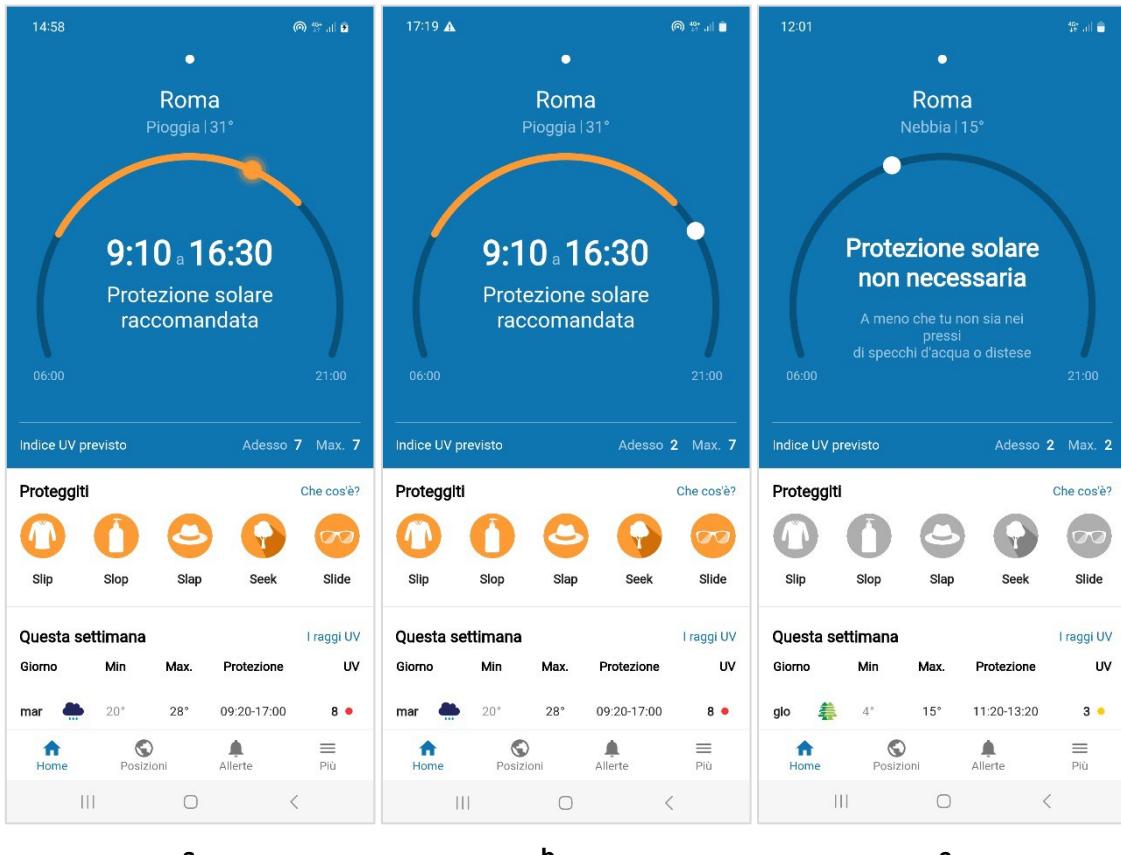
In un comunicato del 21 giugno 2022 sul suo sito web (<https://www.who.int/news/item/21-06-2022-sunsmart-global-uv-app-helps-protect-you-from-the-dangers-of-the-sun-and-promotes-public-health>), la WHO “incoraggia” chiunque a scaricare questa App per prevenire effetti negativi derivanti dalla sovraesposizione al sole durante il lavoro e nel tempo libero (6), riportando un commento del segretario generale dell'Organizzazione Meteorologica Mondiale (*World Meteorological Organization*, WMO) delle Nazioni Unite, Professor Petteri Taalas:

“This app combines meteorological, environmental and health expertise to help protect people from the sun both at work and in their leisure. It is unique because it uses data from country-level weather and UV measuring stations to provide accurate and location-specific UV Index readings. It is a great example of science serving society”.

Oggi, negli *store* commerciali, molte sono le proposte di App, scaricabili gratuitamente, che forniscono i valori dell'UVI per ogni località, insieme ad informazioni meteo e a parametri atmosferici, e inoltre informazioni e consigli sui rischi di esposizione e sulle buone pratiche di protezione, nonché le fasce orarie in cui si sconsiglia l'esposizione.

Nella Figura 1 sono riportate alcune schermate acquisite da *smartphone* Android durante il funzionamento della App *SunSmart Global UV*: la App riporta i valori attuali dell'UVI per la località individuata (Roma) e alcuni parametri meteo, e, quando necessario, oltre a indicare una

serie di suggerimenti per la protezione dalla radiazione solare (parte inferiore delle schermate), la App indica la fascia oraria in cui è raccomandata la protezione solare (Figura 1a e Figura1 b); invece quando non necessario, come in caso di UVI basso, la fascia oraria in cui proteggersi non viene individuata (Figura 1c).



**Figura 1. Schermate della App SunSmart Global UV acquisite a Roma:
in data 1° luglio 2024 alle 14:58 (a) e alle 17:19 (b) – dato il valore alto dell'UVI (max previsto 7)
la App mostra il messaggio "protezione solare raccomandata" nella fascia 9:10-16:30; e in data 6
marzo 2024 alle 12:01 (c) – dato il basso valore dell'UVI (max previsto 2) la App mostra il
messaggio "protezione solare non necessaria"**

App per vitamina D da esposizione al sole

Nello stesso comunicato del 21 giugno 2022 in cui si consiglia la App *SunSmart Global UV*, la WHO sottolinea anche che tutti hanno bisogno di esporsi al sole, soprattutto per la produzione di vitamina D, che aiuta a prevenire malattie delle ossa come rachitismo, osteomalacia e osteoporosi.

Allora ci si chiede: quanto tempo esporsi per la produzione di vitamina D? Come conciliare la possibilità di rischi nocivi per la salute legati alle sovraesposizioni con i benefici derivanti invece dalla produzione di vitamina D? È auspicabile avere delle App che coniughino questi aspetti? Per affrontare questi aspetti è stata effettuata una ricerca sulle App proposte in letteratura e sul mercato (Google Play e Apple Store) che stimano la sintesi di vitamina D da esposizione solare. Sono state trovate: 1) due App scaricabili gratuitamente, *dminder* e *Sun Index*, destinate ad un

pubblico ampio e non specializzato; 2) una App commerciale, *Sun4Health®*, disponibile solo su richiesta; 3) altre App non commerciali realizzate per studi specifici.

Prima di descrivere nel dettaglio le due App reperite negli *store*, si dà un cenno alle altre App che sono state trovate nella ricerca:

- *App Sun4Health®*

Sviluppata da siHealth Ltd (UK), questa App fornisce valori dell'UVI e livelli di vitamina D derivanti dall'esposizione al sole; è basata su dati satellitari acquisiti ed elaborati in tempo reale e funziona senza un sensore (Figura 2). Questa App è certificata CE come dispositivo medico di Classe I e la tecnologia protetta da brevetto internazionale. La validità della App per la protezione solare e la salute della vitamina D è stata testata in diversi contesti (7).

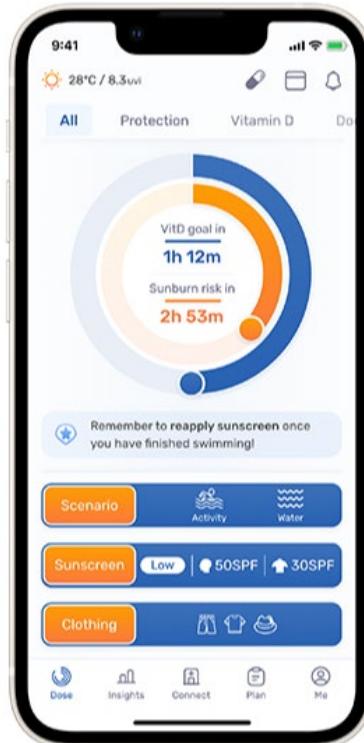


Figura 2. App *Sun4Health®*: esempio di uno screenshot tratto dal sito web del produttore <https://www.sihealth.co.uk/our-solutions/sun4health/> (immagine riprodotta per gentile concessione di siHealth Ltd)

- *App non commerciali per studi*

Due studi di Park *et al.* del 2019 (3, 4) descrivono un dispositivo portatile basato su un sensore di UVI per misurare l'irradiazione della luce UV (*Erythemally weighted UVB*, EUVB), da cui è possibile calcolare l'assunzione di vitamina D derivante dall'esposizione. Nel primo studio (3) viene presentata l'applicazione sviluppata che si interfaccia con il dispositivo portatile e che fornisce all'utente l'EUVB e l'UVI correnti, nonché la quantità stimata di vitamina D sintetizzata in IU (*International Unit*) e il tempo di esposizione (Figura 3). Nel secondo studio (4) viene presentato un sistema di illuminazione a LED UVB che fornisce la dose giornaliera individuale di UV sia all'esterno che all'interno; il sistema può anche calcolare l'assunzione giornaliera di vitamina D dell'utente (4) (Figura 4).

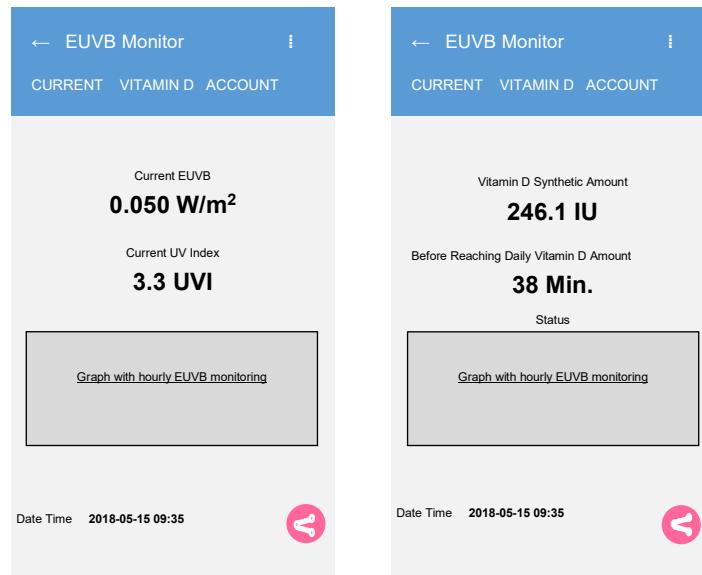


Figura 3. Schermate dell'App presentata nello studio di Park et al. (3): a sinistra le informazioni relative a EUVB e UVI; a destra la quantità di sintesi di vitamina D e il tempo di esposizione necessario

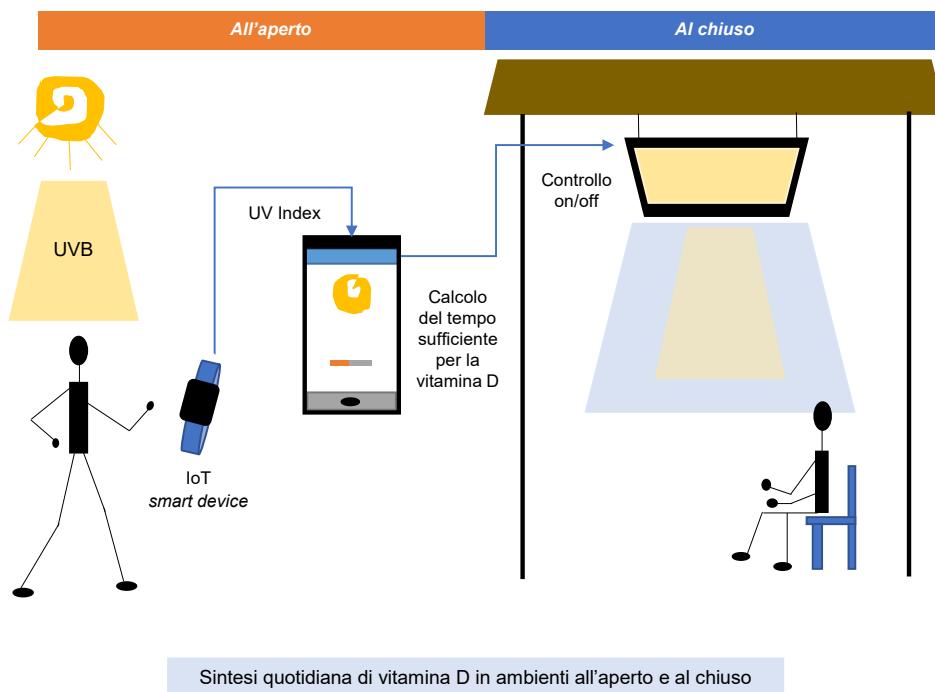


Figura 4. Sistema proposto nello studio di Park et al. (4) costituito da: un dispositivo IoT (Internet of Things) che misura la dose di UVB sia all'esterno che all'interno; un'illuminazione generale a LED UVB che può fornire in modo sicuro la dose di UVB all'interno e un'applicazione per smartphone che fornisce informazioni sulla dose cumulativa di UVB e sulla quantità stimata di vitamina D

Le principali informazioni fornite dalle App reperibili negli *store* sono: l'UVI nella posizione geografica corrente; alcune informazioni meteorologiche e parametri atmosferici (elevazione del sole, declinazione, mezzogiorno solare, altezza della colonna di ozono); consigli e avvertenze sull'uso della protezione solare; rischio di cancro della pelle; stima della sintesi della vitamina D.

Considerata la dipendenza della sintesi cutanea della vitamina D dall'esposizione solare alle caratteristiche ambientali e personali, queste App consentono l'inserimento di parametri personali quali altezza, peso, età, fototipo cutaneo e percentuale della superficie del corpo esposta. Come output associato alla vitamina D, queste App forniscono la quantità di vitamina D, "ottenuta dal sole" (la quantità di vitamina D che può essere sintetizzata) in un dato intervallo di tempo, espressa in IU oppure il tempo necessario per raggiungere un obiettivo prefissato di IU di vitamina D.

Di seguito viene fornita una breve descrizione delle caratteristiche principali delle due App commerciali denominate *dminder* e *Sun Index*. Le loro caratteristiche principali, tratte dai siti web in lingua inglese degli *store* esplorati, sono riportate nella Tabella 1. Entrambe le App sono disponibili sui sistemi Android e iOS nella categoria "Salute e fitness".

Tabella 1. Principali caratteristiche di *dminder* e *Sun Index*, entrambe disponibili su sistemi Android e iOS, e appartenenti alla categoria "Salute & Fitness"

Caratteristiche generali		Denominazione App – versione		
Nome	<i>dminder</i> v. 4.4.0	<i>dminder</i> v. 9.29.3	<i>Sun Index</i> v. 1.9.47	<i>Sun Index</i> v. 1.9.47
Produttore (Paese)	Ontometrics (USA)	Ontometrics (USA)	Comfable Inc. (Canada)	Comfable Inc. (Canada)
Sistema operativo	Android	iOS	Android	iOS
Data di rilascio	29/5/2014	1 ^a versione 9.6.0 16/9/2020	30/5/2016	1 ^a versione 1.8.73 19/6/2019
<i>Age rating</i> (classificazione per età)	PEGI 3	12+	PEGI 3	4+
<i>User rating</i> (5-stars rating)	3.6	4.1	4.4	4.6
Numero di download	100K+	-	100K+	-
Ultimo aggiornamento	16/5/2023	17/6/2023	22/3/2023	22/3/2023

Entrambe le App sono disponibili in una versione base gratuita ed in una versione a pagamento con funzionalità avanzate.

App *dminder*

L'App *dminder* utilizza il GPS dello *smartphone* per geolocalizzare la persona e indicare l'intervallo di tempo utile della giornata per l'esposizione che permette di ottenere il livello richiesto di vitamina D. Nella Figura 5 sono mostrate due schermate della *homepage* della App in modalità esecuzione su *smartphone* Android, nella località di Roma, in data 6 marzo 2024, in due istanti di tempo differenti: le schermate presentano diverse informazioni e i comandi per il funzionamento della App. Nella schermata di sinistra si può vedere che l'intervallo di tempo utile per l'esposizione che permette la sintesi di vitamina D è indicato con "D da 9:37 a 3:05 PM"; all'istante di tempo che è al di fuori dell'intervallo utile, nella *homepage* vengono visualizzati solo due comandi: "Aggiungi dose supplementare" e "Aggiungi la precedente sessione solare". Nella schermata di destra di Figura 5 si mostrano i comandi aggiuntivi se si è dentro l'intervallo

utile per la vitamina D: “Promemoria protezione solare” e “Avvia la sessione solare”. Il comando “Avvia la sessione solare” fa partire il conteggio della quantità di vitamina D che si sta sintetizzando.

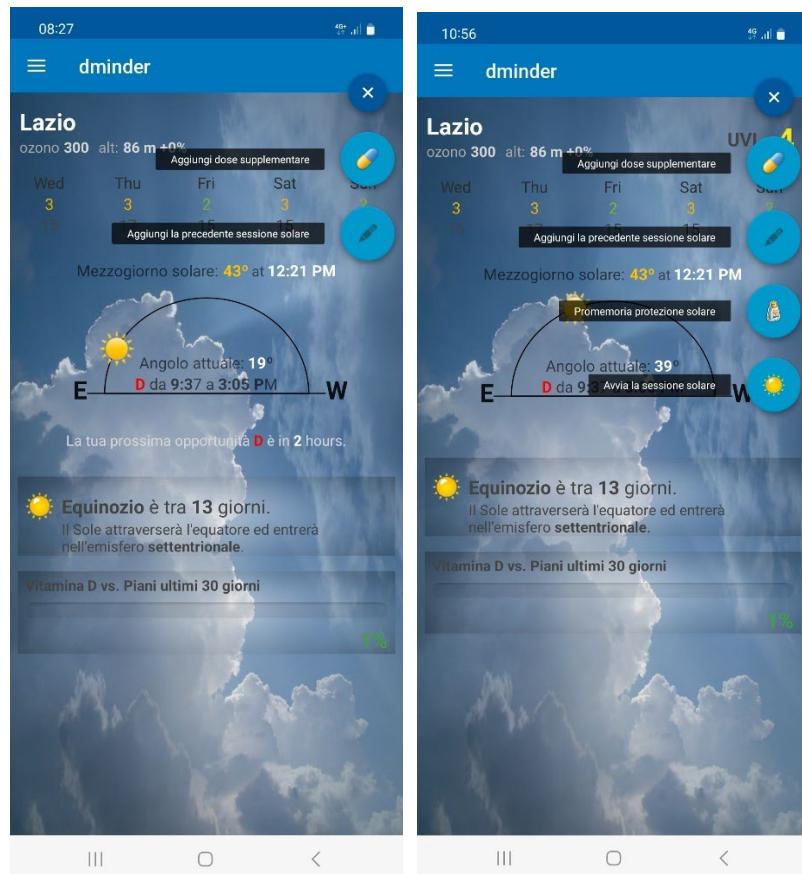


Figura 5. App *dminder* (Android): schermate in modalità esecuzione acquisite in Roma il 6 marzo 2024: a sinistra quella delle 8:27 (fuori dall’intervallo consigliato per la sintesi di vitamina D); a destra quella delle 10:56 (all’interno dell’intervallo raccomandato per la sintesi di vitamina D)

Gli archivi, presenti nel comando Cronologia, raggiungibile dal menu espandibile posto in alto a sinistra, contengono le sessioni di esposizione solare memorizzate, con la data e l’ora di esecuzione. Nella Figura 6 sono rappresentate tre schermate relative ad una sessione solare, effettuata in Roma in data 12 aprile 2024. Nella schermata relativa alla sessione in esecuzione (Figura 6a), sono visualizzati, oltre a alcuni parametri meteorologici e atmosferici, il valore dell’UVI e la percentuale di pelle esposta, l’istante temporale e le IU di vitamina D accumulate; la schermata relativa alla sessione a fine esecuzione prima del salvataggio (Figura 6b) mostra le le IU accumulate nell’intervallo di tempo trascorso (in questo caso 15 minuti); la schermata relativa alla sessione memorizzata in archivio (Figura 6c) mostra il totale di vitamina D sintetizzata nell’intervallo di tempo e alcuni parametri meteorologici e atmosferici e la percentuale di pelle esposta. Purtroppo nella sessione memorizzata in archivio non viene registrato il valore dell’UVI e questo risulta, a nostro avviso, un grosso deficit.

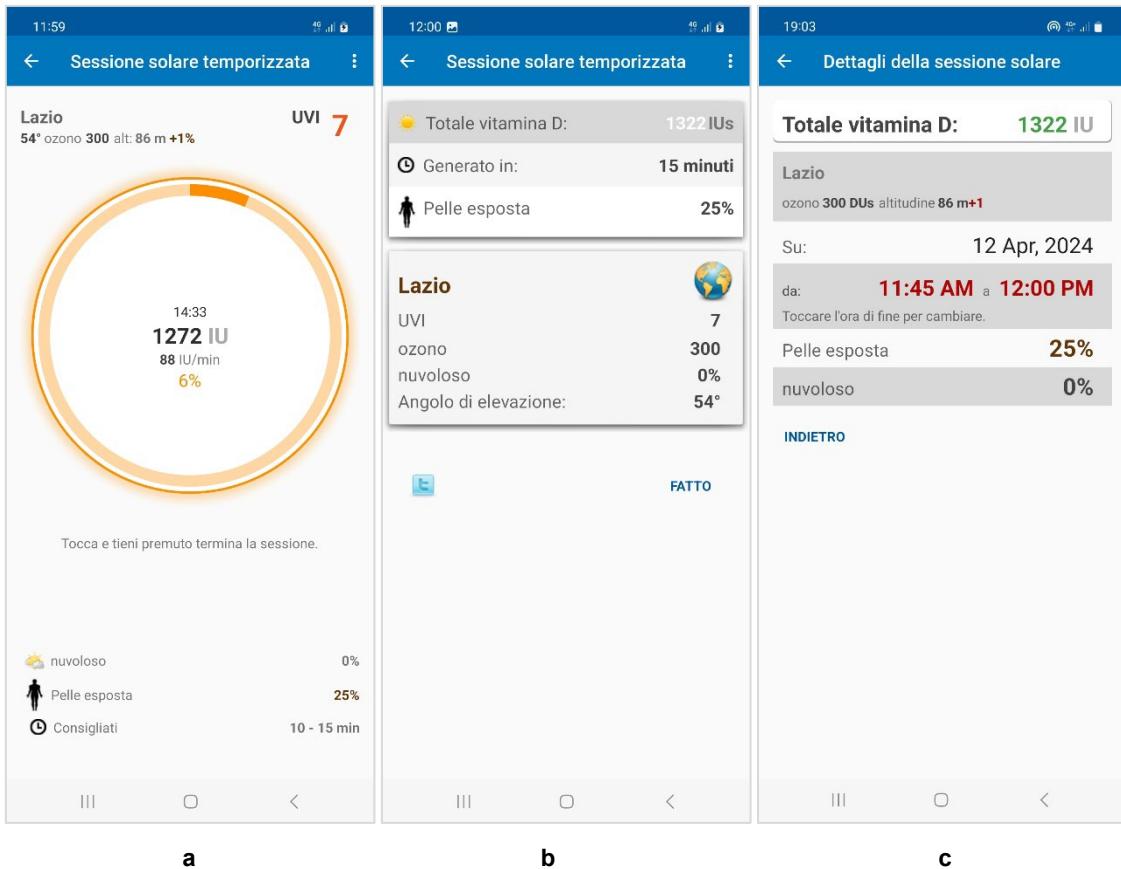


Figura 6. App dminder (Android): schermate relative ad una sessione solare effettuata a Roma il 12 aprile 2024: (a) sessione in esecuzione; (b) sessione a fine esecuzione, prima del salvataggio; (c) sessione memorizzata in archivio

App Sun Index

Per quanto riportato nel sito web della App, *Sun Index* (<https://sunindex.co/>) monitora l'esposizione alla radiazione UV, stima la sintesi di vitamina D dal sole, l'assunzione dal cibo e dagli integratori e fornisce consigli personalizzati.

La App ha a corredo anche un dispositivo sensore indossabile per un monitoraggio più accurato in tempo reale dell'esposizione solare, ma viene dichiarato che l'App è funzionante anche senza sensore:

“The Sun Index App works without the wearable device. However, you can enhance your sun safety experience with our Sun Index wearable device, which tracks your personal UV exposure in real time for more accurate recommendations.” (<https://sunindex.co/app/>).

L'App fornisce una pagina denominata *Track Sun exposure* (Figura 7), da cui si può far iniziare il monitoraggio dell'esposizione. Questa pagina mostra il valore dell'UVI e le icone della protezione solare. Per la vitamina D, l'App mette a disposizione la pagina *Vitamin D intake* (schermata di destra di Figura 7), in cui è riportato il valore impostato di IU giornaliero e in cui viene indicato come raggiungere questo obiettivo attraverso cibo, sole e integratori, per mezzo dell'attivazione delle relative icone poste in basso (*Food; Sunlight; Supplement*).

Sfortunatamente, la versione gratuita dell'App fornisce solo poche informazioni di base come l'UVI e l'intervallo di tempo utile per sintetizzare la vitamina D e non si è potuto effettuare misurazioni con questa App.

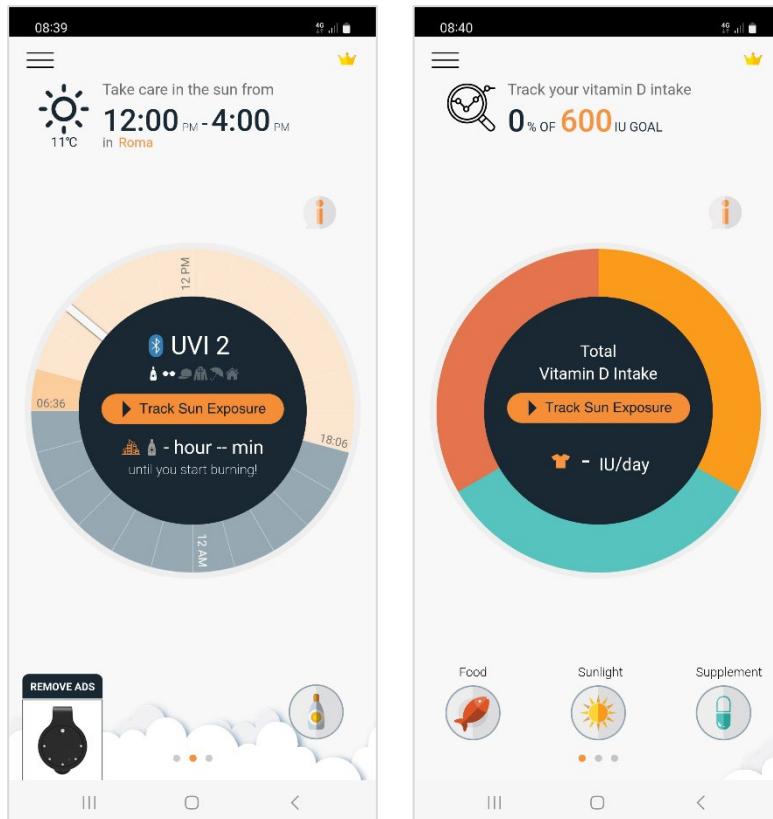


Figura 7. App Sun Index (Android): schermate in modalità esecuzione acquisite in Roma il 6 marzo 2024 intorno alle 8.40, a sinistra è visualizzata la pagina “Track Sun Exposure” e a destra è visualizzata la pagina “Vitamin D Intake”

Conclusioni

La ricerca effettuata ha rilevato che ci sono molte App che forniscono i valori dell'UVI, ma ha evidenziato la carenza sul mercato di App specifiche sulla vitamina D. Inoltre, le App presenti sul mercato, soprattutto quelle disponibili in modalità gratuita, presentano grossi problemi di affidabilità e quindi è auspicabile che siano effettuati studi per valutarne la validità delle misure che forniscono. A titolo di esempio si cita un lavoro di validazione di alcune App, effettuato tramite comparazione di misurazioni dell'UVI, con dispositivi dedicati (8). D'altronde la capillare diffusione degli *smartphone* consentirebbe un utilizzo su larga scala di App che, solo se adeguatamente progettate e valutate (affidabilità, usabilità, ecc.), potrebbero rivelarsi utili per la popolazione generale e, se appositamente personalizzate, per diversi gruppi di utenti.

Recentemente si è consolidata l'esigenza di dare una «etichetta di qualità» alle App per la salute e il benessere, al fine ultimo di fornire dei prodotti di qualità che possano soddisfare le richieste degli operatori sanitari, dei pazienti, degli assistenti alla cura, ma anche del pubblico in generale. I «criteri di qualità» da applicare sono già definiti in una norma ISO/TS 82304-2:2021

“Health software - Part 2: Health and wellness apps - Quality and reliability” (9) e riguardano i seguenti aspetti:

- salute e sicurezza;
- facilità d’uso;
- sicurezza dei dati;
- robustezza.

I requisiti relativi alla salute e sicurezza degli utenti riguardano, non solo i benefici, ma anche i rischi che possono derivare dall’utilizzo delle APP, e gli aspetti di etica.

In merito alla facilità di uso, che è l’aspetto più fondamentale per la diffusione e il successo di una App, bisogna che le App abbiano requisiti di

- *accessibilità*
accessibilità secondo le linee guida *Web Content Accessibility Guidelines*, per far sì che gli utenti possano utilizzare tutti i componenti di navigazione e di interfaccia utente pertinenti dell’App, e dei documenti correlati;
- *usabilità*
comprensione esplicita degli utenti, dei compiti e dell’ambiente di utilizzo; istruzioni per l’uso prontamente disponibili per gli utenti.

La sicurezza dei dati che le App gestiscono è sicuramente un aspetto fondamentale, soprattutto in merito alla riservatezza e protezione dei dati (*privacy*), ma anche in merito alla integrità e alla disponibilità dei dati (*security*).

Infine, ma non ultima, si ha la robustezza, intesa sia come robustezza tecnica (la APP deve essere sempre disponibile e affidabile) che interoperabilità (la APP deve risultare compatibile con diversi dispositivi e deve poter interfacciarsi con diversi sistemi).

Si auspica che la specifica tecnica ISO permetterà di guidare lo sviluppo di App per la salute e il benessere indipendentemente dal fatto che siano immesse sul mercato, incluse quelle gratuite.

E se una App di questo settore aspirasse ad essere un dispositivo medico?

Se la App fosse commercializzata in Europa dovrebbe soddisfare i requisiti del Regolamento (CE) 2017/745 sui dispositivi medici (10). Infatti, secondo questo regolamento, il software, e quindi la App, è definito essere dispositivo medico. Nel regolamento il dispositivo medico viene definito come segue:

“Articolo 2 - Definizioni

1) «dispositivo medico»: qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull’uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d’uso mediche specifiche:

- diagnosi, prevenzione, *monitoraggio*, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie,
- diagnosi, monitoraggio, *trattamento*, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità,
- studio, sostituzione o modifica dell’anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico,
- fornire informazioni attraverso l’esame *in vitro* di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati,

e che non esercita nel o sul corpo umano l’azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.”

I dispositivi sono suddivisi in quattro classi di rischio (I, IIa, IIb e III), in funzione della destinazione d'uso e dei rischi che questa comporta. Per quanto riguarda la classificazione dei dispositivi medici software, si ha la Regola 11 del regolamento:

“6.3. Regola 11

Il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa, a meno che tali decisioni abbiano effetti tali da poter causare:

- il decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute di una persona, nel qual caso rientra nella classe III, o
- un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Il software destinato a monitorare i processi fisiologici rientra nella classe IIa, a meno che sia destinato a monitorare i parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni di detti parametri sia tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Tutti gli altri software rientrano nella classe I.”

In conclusione, la nostra ricerca ha evidenziato che sul mercato ci sono molte App che forniscono informazioni sull'UVI e sulla vitamina D sintetizzata dal sole, ma molte di queste App necessitano di studi di validazione.

Per questo si effettuerà in futuro una ricerca più approfondita e una validazione delle App ritenute più interessanti anche dal punto di vista dell'usabilità, al fine di fornire una panoramica dettagliata del mercato di queste App e una analisi appropriata per la definizione della qualità di esse.

Bibliografia

1. Zou W, Sastry M, Gooding JJ, Ramanathan R, Bansal V. Recent advances and a roadmap to wearable UV sensor technologies. *Adv Mater Technol.* 2020;5(4):1901036. <https://doi.org/10.1002/admt.201901036>.
2. Singh D, Goswami L. A review on design of smart device for UV radiation measurement. *International Journal of Innovative Research in Computer Science and Technology.* 2021;9(6):69-72. <https://doi.org/10.55524/ijircst.2021.9.6.16>.
3. Park DH, Oh ST, Lim JH. Development of a UV Index sensor-based portable measurement device with the EUVB ratio of natural light. *Sensors.* 2019;19(4):754. <https://doi.org/10.3390/s19040754>.
4. Park DH, Oh ST, Lim JH. Development of UVB LED lighting system based on uv dose calculation algorithm to meet individual daily UV dose. *Applied Sciences.* 2019;9(12):2479. <https://doi.org/10.3390/app9122479>.
5. Hacker E, Horsham C, Vagenas D, Jones L, Lowe J, Janda M. A Mobile technology intervention with ultraviolet radiation dosimeters and smartphone apps for skin cancer prevention in young adults: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(11):e199. doi: 10.2196/mhealth.9854.
6. WHO. *SunSmart Global UV App helps protect you from the dangers of the sun and promotes public health.* Geneva: World Health Organization; 2022. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news/item/21-06-2022-sunsmart-global-uv-app-helps-protect-you-from-the-dangers-of-the-sun-and-promotes-public-health>; ultima consultazione 12/03/2025
7. Young AR, Schalka S, Temple RC, Simeone E, Sohn M, Kohlmann C, Morelli M. Innovative digital solution supporting sun protection and vitamin D synthesis by using satellite-based monitoring of solar radiation, *Photochem Photobiol Sci.* 2022;21(11):1853-68. doi: 10.1007/s43630-022-00263-7.

8. Salvadori G, Leccese F, Lista D, Burattini C, Bisegna F. Use of smartphone apps to monitor human exposure to solar radiation: comparison between predicted and measured UV index values. *Env Res.* 2020;183:109274. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109274>
9. ISO/TS 82304-2:2021 - Health software - Part 2: Health and wellness apps - Quality and reliability.
10. Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 117/1, 5 maggio 2017.

APP A SUPPORTO DELLA SINTESI DI VITAMINA D DA RADIAZIONE SOLARE: L'ESPERIENZA DEL SISTEMA SANITARIO BRITANNICO

Marco Morelli (a), Rowan C. Temple (a), Emilio Simeone (a, b)
(a) siHealth Ltd, Harwell Campus, Didcot, Oxfordshire, Regno Unito
(b) siHealth Photonics Srl, Livorno, Italia

Impatto della radiazione solare sulla salute

La radiazione solare ha sia impatti benefici che dannosi sulla salute umana (Figura 1). In particolare, l'esposizione alla radiazione solare pone alcuni rischi come:

- possibile sviluppo di reazioni eritemiche e di scottatura della pelle;
- danni a livello di DNA che possono causare l'invecchiamento precoce della pelle (fotoinvecchiamento) e lo sviluppo di carcinomi cutanei.

Allo stesso tempo, la stessa radiazione solare ha però anche numerosi effetti benefici e terapeutici, come ad esempio:

- sintesi di vitamina D, che è componente essenziale per la salute;
- prevenzione di rischi cardiovascolari;
- fototerapia con radiazione solare ultravioletta (UV) per trattare alcune malattie della pelle come la vitiligine;
- fototerapia dinamica basata su radiazione solare naturale per trattare lesioni cutanee cancerose o precancerose, come la cheratosi attinica, o altri disturbi cutanei come l'acne.

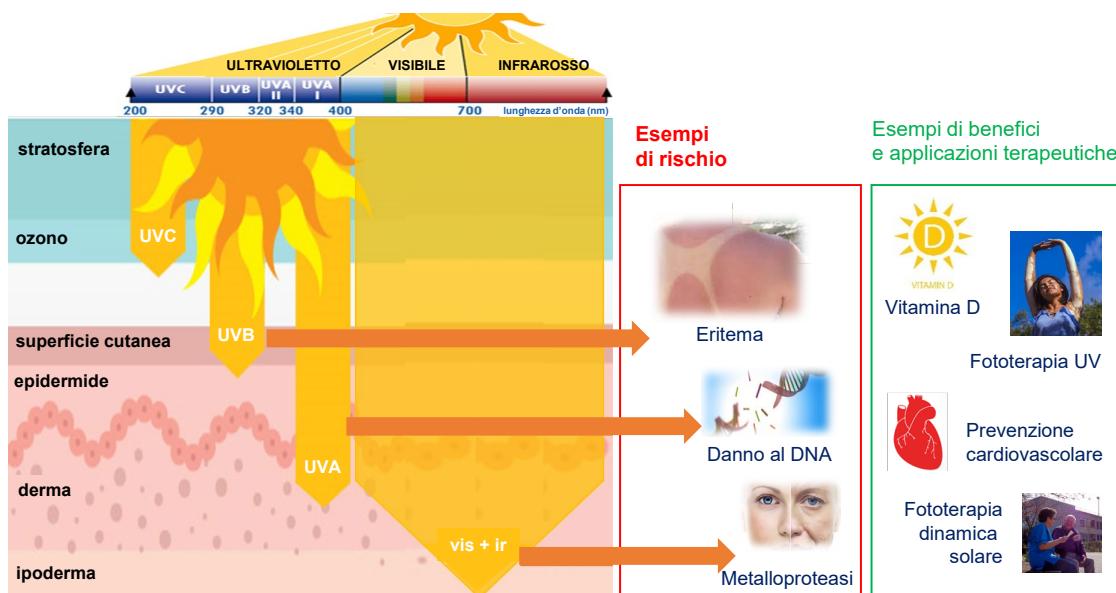


Figura 1. Effetti benefici e dannosi dell'esposizione alla radiazione solare

Gli effetti benefici o dannosi della radiazione solare dipendono dalla risposta dell'organismo alla dose efficace di radiazione solare ricevuta. E la dose efficace dipende dallo spettro di azione fotobiologico di ciascuno di questi effetti, che essenzialmente definisce quanto sia "rilevante" l'impatto della radiazione solare considerata spettralmente (cioè per ciascuna lunghezza d'onda) ai fini dell'effetto considerato.

Per poter considerare opportunamente l'impatto della radiazione solare sulla salute, e idealmente bilanciarne effetti benefici e dannosi, è quindi necessario considerare la dose efficace di radiazione solare per ciascun effetto rilevante fotobiologicamente a cui si espone una persona. E questo implica considerare la radiazione solare spettrale ricevuta, integrarla spettralmente con lo spettro d'azione dell'effetto fotobiologico considerato, ottenendo l'irradianza solare efficace (espressa solitamente in unità W_{eff}/m^2) e poi integrarla nel tempo di durata dell'esposizione per ottenere la dose efficace (espressa solitamente in unità di misura J_{eff}/m^2).

Ad esempio, se si vuol considerare l'impatto della radiazione solare sullo sviluppo di reazioni eritemali (rossore della pelle), il processo per calcolare la dose eritemale efficace è il seguente:

- misura della radiazione solare spettrale, in particolare nella regione UV (280-400 nm) che è l'unica rilevante ai fini dell'eritema;
- integrazione spettrale (convoluzione) con lo spettro d'azione eritemale (1) per ottenere l'irradianza eritemale;
- integrazione temporale dell'irradianza eritemale nel tempo, considerando tutto il periodo di esposizione al sole e che ovviamente l'irradianza solare varia nel tempo.

La dose eritemale efficace (o dose eritemale) è molto rilevante in dermatologia, in particolare per definire quale sia la minima dose di radiazione solare che possa causare una reazione eritemale. Questa quantità è diversa per ciascuna persona ed è solitamente definita come dose minima eritemale (*Minimal Erythema Dose, MED*).

Volendo definire un approccio ideale dal punto di vista della salute per l'esposizione al sole di ciascuna persona, sarebbe ottimale poter massimizzare tutti gli effetti benefici (o quantomeno i più importanti) senza correre alcun rischio. E questo si può potenzialmente ottenere solo considerando le dosi efficaci di ciascun effetto fotobiologico, bilanciandoli opportunamente per ottenere il massimo dei benefici e il minimo di rischi.

È importante sottolineare che la quantità fondamentale per considerare l'impatto sulla salute della radiazione solare sia la dose efficace (ovvero integrata nel tempo) e non l'irradianza efficace (istantanea). Infatti, anche se le due quantità sono legate tra loro, i benefici o rischi per la salute sono direttamente legati solo alla dose di esposizione solare. E questo implica che quantità comunemente utilizzate per quantificare il rischio da esposizione solare come l'UV Index (UVI) (che esprime l'irradianza eritemale istantanea) (1), nonostante siano e rimangano di fondamentale importanza a livello di comunicazione pubblica per dare informazioni "facili da capire" alla popolazione, non siano in realtà le misure ottimali per quantificare rischi e benefici.

Giusto a titolo di esempio, risulta evidente che:

- 1 minuto di esposizione al sole con un UVI molto alto come 10 (dose eritemale accumulata $15 J_{eff}/m^2$) non ponga alcun rischio,
- 4 ore di esposizione ad un UVI basso come 2 (dose eritemale accumulata $720 J_{eff}/m^2$) comportino rischi sicuri per la salute per la maggior parte dei fototipi cutanei (i.e. fototipi da I a IV che hanno tipicamente MED compresa tra $100 J_{eff}/m^2$ e $600 J_{eff}/m^2$).

Quindi, la raccomandazione standard di applicare una crema di protezione solare solo quando l'indice UV supera 2 può essere del tutto inefficace se non si considera il tempo di esposizione, ovvero l'effettiva dose eritemale accumulata.

In conclusione, parafrasando la famosa frase di Paracelso (medico svizzero del XV secolo) *sola dosis facit venenum*, il danno o beneficio sulla salute è solamente dovuto alla dose efficace.

Misura da satellite della sintesi di vitamina D dovuta alla esposizione solare

Una soluzione innovativa per misurare facilmente e accuratamente la dose efficace di radiazione solare può essere il monitoraggio da satellite.

In particolare, esiste una tecnologia satellitare brevettata chiamata *HappySun®* (sviluppata e brevettata in Italia da siHealth Photonics srl ed in uso sotto licenza da SiHealth Ltd, www.sihealth.co.uk) che permette di misurare in tempo quasi reale l'esposizione solare su tutto il corpo di un utente che utilizza una App su *smartphone* senza avere la necessità di esporre lo *smartphone* al sole (es. tenendolo in tasca o in una borsa). Tale tecnologia si basa sull'elaborazione continua di immagini riprese da più satelliti di Osservazione della Terra in diverse bande spettrali, con una frequenza di aggiornamento ogni 5-15 minuti e una risoluzione spaziale di circa 3 km² (a medie latitudini, come in Italia). Essenzialmente, i dati satellitari sono utilizzati per quantificare i componenti atmosferici (es. nuvole, ozono, vapore acqueo) nella colonna atmosferica "sopra la testa dell'utente" (che viene geo-localizzato grazie ai sensori dello *smartphone*) e viene poi calcolata l'irradianza spettrale incidente sulla pelle dell'utente a terra grazie a dei modelli di trasferimento radiativo atmosferico.

Questa "dosimetria satellitare" è poi resa completamente automatica grazie ad un componente software all'interno della App che riconosce quando un utente è al chiuso o all'aperto. Tale componente si basa sull'analisi continua dei segnali campionati dallo *smartphone*, aggiornandosi ogni 1-2 minuti durante tutta la giornata e stimando con buona accuratezza (>85%) se l'utente sia al chiuso o all'aperto.

La tecnologia *HappySun®* (www.happysun.co.uk) è stata validata scientificamente tramite confronto con misure spettroradiometriche a terra in diverse bande spettrali grazie alla collaborazione di istituti di ricerca internazionali (3-6). I risultati sono eccellenti per qualunque banda spettrale e in qualunque condizione meteo, con un fattore di correlazione (R²) che risulta quasi sempre superiore al 90%.

Come esempio di applicazione, la tecnologia satellitare *HappySun®* permette di misurare la dose efficace per la sintesi di vitamina D accumulata durante il giorno applicando il relativo spettro d'azione (7). E questo ha permesso lo sviluppo di un modello per stimare automaticamente il livello di vitamina D nel sangue di un utente che utilizza regolarmente una App su *smartphone*. In particolare:

- il livello di "partenza" (baseline) di vitamina D viene stimato tramite esame del sangue o modellizzato in base a parametri personali e ambientali (es. dose eritemale minima, età, indice massa corporea, mese dell'anno)
- la dose solare efficace per la sintesi di vitamina D accumulata su tutto il corpo viene stimata grazie al monitoraggio satellitare *HappySun®*, tenendo conto anche di eventuali creme solari applicate (cioè della loro trasmissività spettrale) e della superficie corporea esposta al sole (ovvero tenendo conto della copertura dovuta ai vestiti)
- ogni giorno viene infine calcolato l'aumento (o il decremento) di vitamina D nel sangue tramite un modello per la sintesi di vitamina D che tiene conto delle caratteristiche personali (es. età, genere), del livello baseline di vitamina D nel sangue e della dose solare efficace accumulata giorno per giorno dall'utente.

Questo modello è stato validato grazie a un primo studio clinico condotto dal sistema sanitario britannico (*National Health Service*, NHS), dove 70 volontari hanno utilizzato una App basata sulla tecnologia *HappySun®* (chiamata *Sun4Health®*, www.sun4health.com) per 9 mesi e il loro livello di vitamina D nel sangue è misurato tramite esame del sangue con cadenza bi-settimanale

e poi confrontato con quanto stimato dalla App. I risultati preliminari in Figura 2 mostrano una buona accuratezza ($R=81\%$), tenendo conto che i volontari non hanno assunto integratori alimentari di vitamina D durante lo studio e che per adesso il modello considera solo la sintesi di vitamina D dovuta all'esposizione solare (ovvero non tiene conto della vitamina D ottenuta dal cibo, meno rilevante ma comunque non trascurabile).

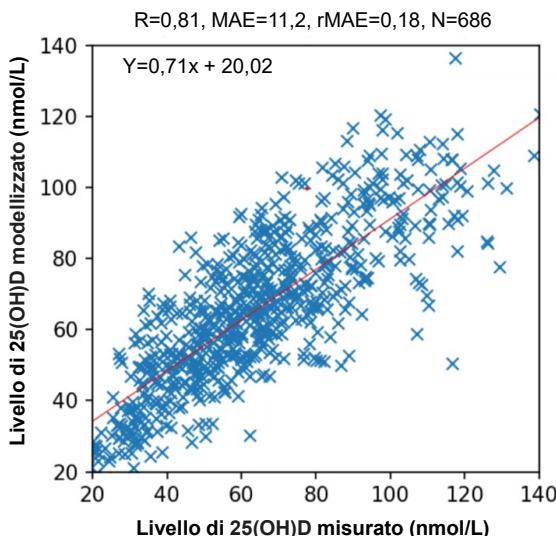


Figura 2. Risultati preliminari sul confronto fra il livello di vitamina D ematico misurato e quello ottenuto dal modello implementato nella App Sun4Health durante lo studio clinico di NHS Highland nel Regno Unito (ISRCTN 30217197)

App **Sun4Health®** e sua validazione clinica come dispositivo medico

Sun4Health® è una App basata sulla tecnologia satellitare *HappySun®* che è pensata per dare consigli in tempo reale all'utente per massimizzare i benefici dell'esposizione al sole senza correre alcun rischio. In particolare, la App misura costantemente sia la dose solare efficace eritemale che quella efficace per la sintesi di vitamina D, tenendo conto delle caratteristiche personali dell'utente (es. dose eritemale minima) che dell'eventuale crema solare applicata. Questo permette alla App di fornire indicazioni personalizzate in tempo reale per raggiungere la dose giornaliera consigliata di vitamina D dall'esposizione al sole senza rischiare scottature.

Oltre al monitoraggio in tempo reale, la App include anche una funzione per aiutare l'utente a pianificare in maniera ottimale la propria esposizione al sole nelle ore o nei giorni successivi, consigliando anche la crema solare da utilizzare in base a orario e località in cui si pensa di essere all'aperto. Inoltre, la App permette anche di visualizzare le esposizioni solari avute nei giorni precedenti e il loro impatto sulla salute (rischio eritemale, sintesi vitamina D), fornendo consigli personalizzati su come migliorare il proprio *lifestyle* in relazione al sole.

La App *Sun4Health®* è stata sviluppata grazie al supporto dell'Agenzia Spaziale Europea (*European Space Agency*, ESA) e alla collaborazione di centri di ricerca internazionali e di esperti nei settori della fotobiologia e della fotodermatologia, come ad esempio Public Health England (Dott.ssa Khazova), Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (Dott. Borra), King's College London (Prof. Young), Università di Brescia (Prof. Calzavara-Pinton),

sistema sanitario nazionale britannico (Prof. Ibbotson), MedCin/Università di San Paolo (Prof. Schalka), Ospedale Israelitico di Roma (Prof. Leone).

Inoltre, la App è stata validata tramite uno studio clinico (6) che ne ha dimostrato sicurezza ed efficacia, permettendo di essere certificata come dispositivo medico di classe I con marchio CE.

Tale studio si è svolto in Brasile a dicembre 2019, coinvolgendo 59 volontari sani randomizzati in 3 gruppi a cui è stato chiesto di utilizzare una App durante due weekend in spiaggia nella stessa località e avendo a disposizione le stesse creme solari (Figura 3). In particolare:

- il primo gruppo ha ricevuto una App di “controllo”, ovvero che misurava l'esposizione solare ma senza dare alcuna indicazione personalizzata;
- il secondo gruppo ha ricevuto la App *Sun4Health®*, che dava indicazioni personalizzate ma senza mostrare l'esposizione su tutto il corpo (cioè in 3D);
- il terzo gruppo ha ricevuto la App *Sun4Health®* nella versione “3D”, ovvero che teneva conto dell'esposizione solare su tutto il corpo, mostrandola con un “avatar” digitale.

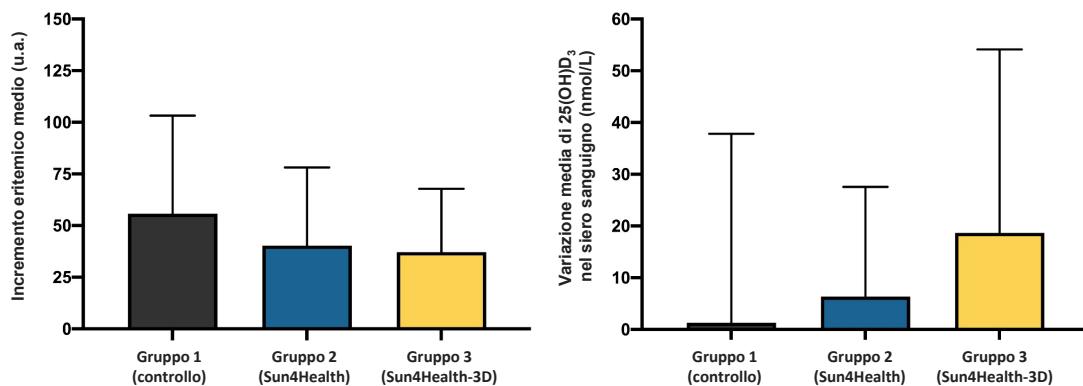


Figura 3. Risultati dello studio clinico condotto per valutare sicurezza ed efficacia di *Sun4Health®* come dispositivo medico

Per ciascun volontario l'eritema cutaneo è stato valutato quotidianamente su sei siti corporei e il livello di vitamina D (vitamina D sierica) è stato misurato prima e dopo lo studio. In media, i gruppi di volontari che hanno utilizzato la App *Sun4Health®* (gruppo 2 e gruppo 3) hanno riportato un incremento più basso dell'indice eritemale (quindi meno rischio di scottatura) e un incremento più alto del livello di vitamina D rispetto al gruppo di controllo (gruppo 1).

Quindi, nel complesso i risultati dello studio clinico hanno mostrato che l'App *Sun4Health®* è sicura da usare e può modificare il comportamento per ridurre l'eritema cutaneo (scottature) anche in condizioni di indice UV molto elevate, senza tuttavia ridurre la vitamina D. La prevenzione dell'eritema supportata dall'App *Sun4Health®* può ridurre il rischio di cancro della pelle e pre-cancro (es. melanoma, cheratosi attinica) e ridurre il rossore della pelle dovuto all'esposizione solare.

Impatti di *Sun4Health®* sul cambiamento di stile di vita relativo al sole e sulla vitamina D: studio clinico condotto dal sistema sanitario britannico

Il sistema sanitario nazionale britannico (*National Health Service*, NHS) ha condotto uno studio clinico di 9 mesi nel Regno Unito tra aprile 2021 e marzo 2022 per valutare gli effettivi benefici sulla salute dovuti all'utilizzo di *Sun4Health®* in termini di mantenimento di un livello

sufficiente di vitamina D nel sangue (studio clinico “Sun4Health-VitD”, riportato sul registro internazionale *International Standard Randomised Controlled Trial Number*, ISRCTN 30217197).

70 volontari sani, che non assumevano integratori alimentari, sono stati randomizzati in 2 gruppi:

- un primo gruppo (gruppo di “controllo”) a cui è stata fornita una App che monitorava solo l’esposizione al sole (usando la tecnologia *HappySun®*) ma non forniva alcuna indicazione o raccomandazione personalizzata all’utente;
- un secondo gruppo (gruppo di “intervento”) a cui è invece stata fornita la App *Sun4Health®*.

Il livello di vitamina D nel sangue (siero) è stato valutato per ogni volontario su base mensile tramite un kit per analisi del sangue inviato via posta e analizzato da un laboratorio NHS, mentre l’eritema cutaneo/scottatura solare è stato auto-segnalato dai volontari.

I volontari che hanno avuto l’opportunità di utilizzare *Sun4Health®* (gruppo di intervento) sono stati sottoposti ad un sondaggio, ed hanno segnalato come caratteristiche più importanti e innovative della App:

- avvisi in tempo reale automatici sul rischio di scottatura solare (tramite notifica sullo *smartphone*), sottolineando come sia di fondamentale importanza il rilevamento automatico indoor/outdoor (così da essere sempre sicuri e protetti, anche quando ci si dimentica di consultare la App);
- indicazione del tempo di esposizione al sole personalizzato per raggiungere il proprio “obiettivo giornaliero” di sintesi di vitamina D, così da mantenerne un livello salutare nel sangue dalla luce solare (senza bisogno di integratori, per quanto possibile).

L’analisi preliminare dei dati di vitamina D raccolti mostra degli ottimi risultati (Figura 4).

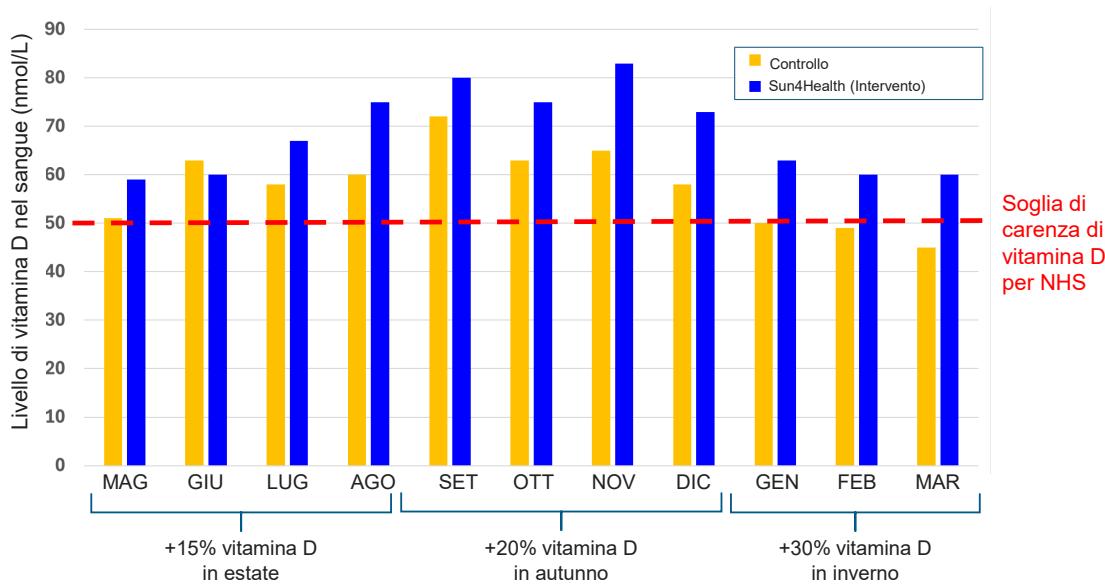


Figura 4. Risultati preliminari dello studio clinico condotto da NHS Highland nel Regno Unito sull’impatto della App *Sun4Health®* sulla vitamina D (ISRCTN 30217197): livello medio di vitamina D nel sangue dei volontari (20-35 anni) che hanno utilizzato attivamente l’App di Controllo o *Sun4Health®*

In particolare, i risultati mostrano che *Sun4Health®* può aiutare gli utenti a cambiare il comportamento correlato all'esposizione al sole e ad aumentare il livello di vitamina D nel sangue fino al +30% (in inverno, quando è più necessario). Sempre senza correre alcun rischio, dato che gli utenti di *Sun4Health®* non hanno mai avuto eritemi/scottature.

In sintesi, lo studio clinico dimostra che la App *Sun4Health®* fondamentalmente guida gli utenti a proteggersi dal sole in primavera/estate (quando il rischio di eritema/scottatura è maggiore) e invece durante il periodo autunno/inverno “spinge” gli utenti ad esporsi di più alla luce solare, in modo sicuro, per evitare il rischio di carenza di vitamina D.

Conclusioni e prospettive

La radiazione solare ha effetti sia dannosi (es. eritema) che benefici/terapeutici (es. vitamina D, fototerapia) che possono essere bilanciati solo valutando le dosi solari efficaci.

Sun4Health® è una App dispositivo medico digitale con marchio CE (classe I) basata su una tecnologia brevettata e validata scientificamente (*HappySun®*) che utilizza dati satellitari in tempo reale e algoritmi basati su Intelligenza Artificiale per monitorare automaticamente e accuratamente l'esposizione al sole. In particolare, la App monitora contemporaneamente la dose solare efficace di radiazione solare accumulata su tutta la superficie corporea, considerando sia la reazione eritemale della pelle che la sintesi di vitamina D. Questo permette alla App di fornire indicazioni personalizzate per supportare gli utenti ad esposizioni al sole “equilibrate in modo sano” nella vita di tutti i giorni, ovvero massimizzando la sintesi di vitamina D senza mai rischiare un eritema/scottatura grazie anche all'applicazione intelligente di crema solare quando necessario.

Uno studio clinico condotto dal servizio sanitario nazionale nel Regno Unito (NHS) ha dimostrato che *Sun4Health®* può modificare lo stile di vita per aumentare notevolmente la sintesi di vitamina D dalla luce solare senza rischiare eritema/scottature e senza necessità di integratori solari (nei mesi in cui la radiazione solare disponibile è sufficiente).

Questo monitoraggio automatico dell'esposizione solare con supporto personalizzato consente:

- una “educazione” personalizzata ad uno stile di vita fotoprotetto, diminuendo i rischi per la salute nella popolazione;
- di avere impatti altamente benefici sulla salute pubblica e sulla prevenzione delle malattie professionali (es. per lavoratori all'aperto, che sono particolarmente a rischio);
- una disponibilità senza precedenti di una cronologia accurata dell'esposizione al sole per studi epidemiologici e clinici.

La App *Sun4Health®* è attualmente utilizzato in diversi progetti pilota, tra cui:

- uno studio clinico sulla protezione solare dei pazienti affetti da Xeroderma Pigmentoso (XP) condotto da NHS Guy's e St Thomas';
- servizio clinico per un'esposizione solare sicura fornito da NHS Tayside ai pazienti con pelle ipersensibile;
- il progetto “MySun” per la protezione solare personalizzata dei pazienti con vitiligo condotto da Pierre Fabre Dermocosmetics in collaborazione con la French Vitiligo Association (<https://www.industries-cosmetiques.fr/les-jeunes-generations-face-au-defi-de-la-prevention-solaire>);

- il progetto per la sicurezza solare dei lavoratori all’aperto condotto da Sécurité Solaire (centro collaborativo in Francia del WHO).

Una versione customizzata della App *Sun4Health®* che include solamente la raccolta automatica di dati di esposizione solare per studi fotobiologici e studi clinici, chiamata *ExpoDose®*, è già disponibile sul mercato globale e attualmente utilizzata da numerosi centri di ricerca in diverse nazioni (per maggiori informazioni consultare www.expodose.com).

Bibliografia

1. ISO/CIE 17166:2019. *Erythema reference action spectrum and standard erythema dose*. Geneva: International Organization for Standardization; 2019.
2. Lucas RM, McMichael AJ, Armstrong BK, Smith WT. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure. *Int J Epidemiol*. 2008 Jun;37(3):654-67. doi: 10.1093/ije/dyn017.
3. Morelli M, Masini A, Simeone E, Khazova M. Validation and in vivo assessment of an innovative satellite-based solar UV dosimeter for a mobile app dedicated to skin health. *Photochem Photobiol Sci*. 2016;15(9):1170-1175. doi: 10.1039/c6pp00129g..
4. Morelli M, Michelozzi B, Simeone E, Khazova M. Validation of a satellite-based solar UV-A radiation dosimeter for mobile healthcare applications. *J Atmos Sol Terr Phys*. 2021;215:105529 <https://doi.org/10.1016/j.jastp.2020.105529>.
5. McLellan LJ, Morelli M, Simeone E, Khazova M, Ibbotson SH, Eadie E. SmartPDT: *smartphone* enabled real-time dosimetry via satellite observation for daylight photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020;31:101914 doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101914.
6. Young AR, Schalka S, Temple RC, Simeone E, Sohn M, Kohlmann C, Morelli M. Innovative digital solution supporting sun protection and vitamin D synthesis by using satellite-based monitoring of solar radiation. *Photochem Photobiol Sci*. 2022 Nov;21(11):1853-1868. doi: 10.1007/s43630-022-00263-7.
7. CIE 174:2006. *Action Spectrum for the Production of Previtamin D₃ in Human Skin*. Vienna: Commission Internationale de l’Éclairage; 2006.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di giugno 2025, 2° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, giugno 2025