



lek. Aleksandra Kosmala<sup>1</sup>  
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska<sup>2</sup>  
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski<sup>2</sup>  
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

## Zastosowanie witaminy D w dermatologii

**Witamina D jest jedną z czterech witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Uważana jest za związek hormonalny o wielokierunkowym działaniu biologicznym. Bierze udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, regulacji ciśnienia tętniczego, wydzielania insuliny i odpowiedzi immunologicznej. Jest także znanym czynnikiem przeciwkrzywiczym<sup>[1]</sup>.**

Najnowsze badania pokazują szeroki profil działania witaminy D w organizmie ludzkim, głównie poprzez wpływ na proliferację, angiogenezę, różnicowanie i apoptozę komórek<sup>[2]</sup>. W związku z niewystarczającą syntezą skórą i licznymi badaniami epidemiologicznymi wskazującymi na powszechnie występujące deficyty witaminy D, konieczna jest jej suplementacja, zwłaszcza wśród populacji pediatrycznej i pacjentów z wywiadem nowotworowym.

### Witamina D

Na początku XIX wieku badacze odkryli korzystny wpływ promieniowania słonecznego i oleju z wątroby dorsza na leczenie krzywicy u dzieci, a w 1822 roku Jędrzej Śniadecki opisał pozytywny wpływ kąpiei słonecznych w leczeniu krzywicy<sup>[3]</sup>. Tak rozpoczęła się historia badań nad witaminą D. Na witaminę D składa się kompleks spokrewnionych ze sobą steroli o ogólnym wzo-

rze C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>OH, spośród których największe znaczenie praktyczne dla człowieka ma: ergokalciferol (witamina D<sub>2</sub>) – związek występujący w drożdżach i grzybach oraz cholekalciferol (witamina D<sub>3</sub>) – związek pochodzenia zwierzęcego. Witaminy te nie wykazują działania biologicznego, są one substancjami wyjściowymi dla cyklu przemian prowadzących do wytworzenia czynnych metabolitów<sup>[4]</sup>. Prowitamina D (7-dehydrocholesterol) występuje w błonach komórkowych keratynocytów w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka oraz w fibroblastach skóry właściwej<sup>[5]</sup>, gdzie pod wpływem promieniowania słonecznego UVB o długości 290-315 nm w ciągu 30 minut ulega fotochemicznemu przekształceniu do cholekalciferolu (kalcidiolu). Cholekalciferol jest następnie dostarczany do wątroby, gdzie odbywa się jego hydroksylacja do 25-hydroksy D<sub>3</sub> (kalcydiolu, 25(OH)D<sub>3</sub>). Kalcydiol jest główną postacią witaminy D w surowicy krwi, ale cechuje się niewielką aktywnością biologiczną. Dalsze przemiany zachodzące w nerkach prowadzą do powstania najaktywniejszej postaci witaminy – 1 $\alpha$ ,25-dihydroksycholekalciferolu (1 $\alpha$ ,25-dihydroksy D<sub>3</sub>, kalcytriol). Aktywność kalcytriolu jest 1000-krotnie wyższa niż kalcydiolu, ale cechuje się krótszym okresem półtrwania wynoszącym 4-6 godzin<sup>[6,7]</sup>. Poza nerkową 1 $\alpha$ -hydroksylacją, wykazano ten proces także w innych komórkach ludzkiego organizmu, m.in. w makrofagach, keratynocytach, łożysku, przytarczycach, mięśniówce gładkiej naczyń czy komórkach nowotworowych<sup>[7]</sup>. Hydroksylacja witaminy D<sub>3</sub> jest regulowana przez hormon przytarczyc. Parathormon wpływa na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez zwiększenie wchłaniania zwrotnego jonów wapnia w nerkach, hamowania zwrotnej resorpcji fosforanów, uwalnianie wapnia z kości i zwiększenie syntezy kalcytriolu poprzez aktywację 1- $\alpha$ -hydroksylazy<sup>[6]</sup>.

## Rola witaminy D

Witamina D pełni rolę w regulacji metabolizmu wapnia, zwiększając jego absorpcję jelitową i stymulując tworzenie tkanki kostnej i jej mineralizację<sup>[1]</sup>. Istotne jest także pozakostne działanie witaminy D – bierze ona udział w procesach autoimmunizacyjnych, endokrynologicznych, kardioprotekcyjnych i przeciwnowotworowych<sup>[7]</sup>. Miejscowe postaci analogów witaminy D mają działanie immunomodulujące i zaburzają dynamikę cyklu komórkowego, dzięki czemu znajdują zastosowanie w leczeniu miejscowym łuszczycy. W przeszłości witamina D była stosowana także w leczeniu sarkoidozy i tocznia rumieniowatego<sup>[1]</sup>.

## Niedobór witaminy D

Witamina D<sub>3</sub> pochodzi z dwóch głównych źródeł: część czerpana jest z pokarmów (ryby, jaja, wątroba zwierzęca, produkty mleczne) i ulega wchłanianiu w przewodzie pokarmowym, a część powstaje pod wpływem działania promieniowania ultrafioletowego na znajdujący się w skórze dehydrocholesterol. Witamina D<sub>2</sub> natomiast dostarczana jest tylko w produktach spożywczych, tj. pokarmach roślinnych oraz grzybach. Jednostką międzynarodową (IU) witaminy D jest 0,025  $\mu$ g czystego kalciferolu. Dzienna zalecana podaż witaminy D u dorosłych wynosi 400 IU (ang. *RDA – recommended dietary allowance*). Szacuje się, że około 80% znajdującej się w organizmie człowieka witaminy D pochodzi z syntezy skórnej<sup>[4]</sup>. W związku z tym ograniczone przebywanie na słońcu, niska aktywność fizyczna i towarzyszące niedobory w diecie mają istotny wpływ na obniżenie zawartości witaminy D u pacjentów. Udowodniono, że 15-minutowa insolacja (nasłonecznienie) prowadzi do syntezy takiej ilości kalcydiolu we krwi, jaką można osiągnąć po spożyciu 10000-20000 IU cholekal-

cyferolu<sup>[8]</sup>. Przy przedłużającej się ekspozycji na promieniowanie słoneczne uruchomione zostają procesy degradacyjne i powstają nieaktywne związki, takie jak lumisterol i tachysterol, a nadmiar kalcydiolu odkładany jest w tkance tłuszczowej. W miesiącach zimowych nadmiar ten uwalniany jest do krwioobiegu<sup>[7]</sup>.

Niedobór witaminy D dotyczy około 50-80% populacji i jest bezpośrednio związany z występowaniem wielu chorób cywilizacyjnych<sup>[9]</sup>. Choć optymalny poziom 25(OH)D we krwi pozostaje ciągle tematem dyskusyjnym, zaleca się utrzymywanie go w granicach 30-80 ng/ml. Deficyt witaminy D rozpoznawany jest przy wartościach poniżej 10 ng/ml, natomiast zakres 10-20 ng/ml określa się jako niedobór, a 20-30 ng/ml jako stężenie suboptymalne<sup>[10]</sup>.

Niedobór witaminy D występujący w dzieciństwie prowadzi do krzywiczy, objawiającej się łukowatym skrzywieniem kończyn dolnych, dodatkowo może prowadzić też do zahamowania wzrostu, a nawet tężyzki. U dorosłych obserwuje się natomiast osteomalację z bólami kostnymi i patologicznymi złamaniami<sup>[1]</sup>.

### Nadmiar witaminy D

Przedawkowanie witaminy D jest rzadkim zjawiskiem i objawia się głównie niepokojem, nudnościami, wymiotami, a w późniejszym okresie kamicą nerkową<sup>[1,2]</sup>. Do przedawkowania witaminy D dochodzi głównie w trakcie terapii pacjentów z niedoczynnością przytarczyc i/lub chorobą nerek przebiegającą z hipokalcemią oraz u pacjentów przyjmujących preparaty witaminowe w zbyt dużych dawkach.

### Wpływ witaminy D na choroby skóry

Działanie przeciwzapalne kalcytriolu znalazło zastosowanie także w chorobach skóry.

Skórna ekspresja VDR (ang. *Vitamin D Receptor*) została potwierdzona po raz pierwszy poprzez wstrzyknięcie szczurom znakowanej izotopowo 1,25-dihydroksywitaminy D, co umożliwiło zaprezentowanie radioaktywnych skupisk w jądrze komórkowym wzdłuż naskórka<sup>[11]</sup>. Uważa się, że witamina D wpływa na proliferację i regenerację keratynocytów, dlatego jej niedobór jest możliwym czynnikiem ryzyka wystąpienia bądź zaostrzenia łuszczycy. W 1985 roku Morimoto wykazał ustąpienie zmian łuszczycowych po leczeniu kalcytriolem pacjentów z osteoporozą<sup>[12]</sup>. Inne badanie kliniczne podkreśla korzystny wpływ witaminy D i jej aktywnych metabolitów w leczeniu łuszczycy<sup>[13]</sup>. Metaanaliza przeprowadzona przez Pitukweerakul i wsp. jest badaniem, w którym stwierdzono istotny związek między niskim poziomem 25(OH)D3 a łuszczycą, ale nie ustalono związku przyczynowego<sup>[14]</sup>. Kliniczna poprawa stanu dermatologicznego w przebiegu łuszczycy po ekspozycji na słońce może być spowodowana zmniejszeniem ilości antygenów limfocytów skórnych CLA (ang. *cutaneous lymphocyte antigen*), ale może być także spowodowana zwiększoną produkcją witaminy D w skórze po ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Niektóre badania wykazały związek między polimorfizmem receptora witaminy D (ang. *VDR – Vitamin D Receptor*) a nasileniem zmian łuszczycowych, poprzez wpływ na barierę skórną<sup>[15,16]</sup>.

Witamina D działa jako pluripotencjalny immunomodulator, który może hamować proliferację limfocytów T – komórkowych i indukować regenerację limfocytów T-regulatorowych CD 25+/CD 4+, co kontroluje i zachowuje równowagę immunologiczną oraz zapobiega odpowiedzi autoimmunologicznej przeciwko własnym antygenom. Dodatkowo witamina D działa też przeciwzapalnie, poprzez obniżenie produkcji i ekspresji TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8 oraz pomaga chronić skórę przed oportunistycznymi zaka-

żeniami poprzez indukcję autofagii u makrofagów<sup>[17]</sup>. Postulowana jest rola witaminy D<sub>3</sub> w ochronie keratynocytów przed promieniowaniem UV, głównie poprzez stymulację naprawy uszkodzeń w DNA oraz jej wpływ na prawidłowe funkcjonowanie melanocytów w skórze<sup>[18]</sup>.

Miejscowy glikokortykosteroid – dipropionian betametazonu z dodatkiem analogu witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriolu) stanowią opcję terapeutyczną rekomendowaną przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne jako leczenie pierwszego rzutu w łuszczycy o łagodnym przebiegu<sup>[19,20]</sup>. Kalcypotriol hamuje proliferację keratynocytów i normalizuje ich różnicowanie, a leczenie skojarzone pochodną witaminy D<sub>3</sub> i glikokortykosteroidem wykazało przewagę nad monoterapią w wielu badaniach klinicznych<sup>[19]</sup>. Miejscowe kortykosteroidy z dodatkiem analogu witaminy D są także złotym standardem w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej głowy, gdzie działają przeciwzapalnie, antyproliferacyjnie, zmniejszają nasilenie zmian i działają przeciwświądowo<sup>[21]</sup>.

Szacuje się, że nawet 60% pacjentów z łuszczycą ma zbyt niski poziom witaminy D<sup>[22]</sup>. Niskiemu stężeniu kalcydiolu towarzyszy wzrost stężenia IL-17, co tłumaczy korzystne działanie analogów witaminy D stosowanych w łuszczycy. Istnieją doniesienia na temat leczenia wysoką dzienną dawką witaminy D (35000 IU) i towarzyszącą jej znaczną poprawą stanu dermatologicznego w przebiegu łuszczycy, przejawiającą się poprawą wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), który przedstawia stopień nasilenia zmian łuszczycowych u chorego<sup>[23]</sup>. Terapia dużymi dawkami witaminy D może być zatem skuteczna u pacjentów z łuszczycą, którzy wykazują niski wyjściowy poziom witaminy D (<30 ng/ml). Zaleca się, aby leczenie niedoboru witaminy D (stężenie 25(OH)D <30 ng/ml) rozpocząć od podania dawki nasycającej tj. ≤300 000 IU witaminy D w ciągu 6-10 tygodni<sup>[27]</sup>.

Dostępnych jest również kilka doniesień na temat związku między hipowitaminozą D, a chorobami autoimmunologicznymi skóry, takimi jak pęcherzyca zwykła, pemfigoid pęcherzowy, łysienie plackowate czy bielactwo<sup>[24-26]</sup>. Opisywano też związek między witaminą D i atopowym zapaleniem skóry. Wykazano, że suplementacja witaminy D, dzięki jej udziałowi w hamowaniu odpowiedzi zapalnej, nasilaniu aktywności peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz promowaniu integralności przepuszczalności naskórkowej, zapewnia działanie terapeutyczne w atopowym zapaleniu skóry<sup>[27]</sup>.

Co ciekawe, Hosseini i wsp. badali bezpośrednio powiązanie poziomu witaminy D ze zwiększonym ryzykiem występowania raka kolczystokomórkowego skóry (SCC – *Squamous Cell Carcinoma*). 80-90% witaminy D powstaje w skórze wystawionej na działanie promieni słonecznych, zwłaszcza pod wpływem promieni UV, które są głównym czynnikiem ryzyka SCC. Z drugiej strony liczne badania kliniczne i epidemiologiczne sugerują, że witamina D i jej metabolity zmniejszają ryzyko występowania nieczerniakowych raków skóry. Ekspozycja na światło słoneczne, główny podejrzany o mylący związek witaminy D ze zwiększonym ryzykiem występowania SCC, jest odpowiedzialna za wyższy poziom witaminy D i większą szansę na raka kolczystokomórkowego skóry jednocześnie, szczególnie u osób pracujących na zewnątrz<sup>[28]</sup>.

## Zakończenie

Niedobór witaminy D jest powszechny w wielu krajach europejskich. Najnowsze obserwacje sugerują, że utrzymanie prawidłowego stężenia witaminy D może zmniejszać ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych oraz wpływać na ich przebieg. Opisywany jest udział witaminy D nie tylko w procesach metabolicznych kości poprzez wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, ale tak-

że w procesach antykancerogennych. Liczne badania kliniczne dowodzą jej istotnej roli w regulacji stanu zapalnego oraz wytwarzaniu cytokin i immunomodulacji. Udowodniony jest także wpływ witaminy D na liczne dermatozy, głównie choroby skóry o podłożu autoimmunologicznym. Suplementacja witaminy D w takich przewlekłych schorzeniach, jak łuszczyca czy bielactwo może wręcz sprzyjać remisji choroby. Dlatego utrzymywanie prawidłowego stężenia kalcytriolu wśród chorych dermatologicznych jest niezwykle istotne i nie powinno być zaniedbywane.

Konflikt interesów: Nie stwierdza się konfliktu interesów.

#### Piśmiennictwo:

- Prinz J.C.: Choroby związane z zaburzeniami żywieniowymi [w:] Braun-Falco. Dermatologia, W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H. Wolff i wsp. (red.), Wyd. Czelej, Lublin, 2017, tom IV, 1332 – 1333.
- Osińska M., Pazik A., Krasuska K., Zadykowicz R., Kazberuk A., Rysiak E.: Rola niedoboru witaminy D w patogenezie chorób nowotworowych. *Farm Współ* 2017; 10: 100-106.
- Gadomski A.: Skutki niedoboru witaminy D w organizmie człowieka. *Nowa Pediatr* 2017; 21(1) 34-37.
- Walicka M., Jasiak A., Paczyńska M., Wąsowski M., Talała M., Marcinowska-Suchowierska E.: Niedobór witaminy D – problem społeczny. *Postępy Nauk Medycznych* 2019; 32 (1): 14-22.
- Armas L.A., Dowell S., Akhter M., Duthuluru S., Huarter C., Hollis B.W. i wsp.: Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 588-593.
- DeLuca H.F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-1696S.
- Grygiel - Górniak B., Puszczewicz M.: Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postępy Hig Med Dosw* 2014; 68: 359-368.
- Hollis B.W.: Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 271-286
- Marcinowska-Suchowierska E., Walicka M., Talała M., Horst-Sikorska W., Ignaszak-Szczepaniak M., Sewerynek E.: Vitamin D supplementation in adults – guidelines. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 723-729.
- Binkley N., Krueger D., Cowgill C.S., Plum L., Lake E., Hansen K.E. i wsp.: Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3152-3157.
- Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M., Crisp T.M., Mangelsdorf D.J., Hausler M.R. i wsp.: Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 3294-3298.
- Morimoto S., Kumahara Y.: A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med J Osaka Univ* 1985; 35: 51-54.
- Holick M.F.: Clinical efficacy of 1,25- dihydroxyvitamin D3 and its analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids* 1998; 14: 12-17.
- Pitukweerakul S., Thavaraputta S., Prachuapthunya-chart S., Karnchanasorn R.: Hypovitaminosis D is Associated with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kans J Med* 2019; 12:103-108.
- Barrea L., Savanelli M.C., Di Somma C., Napolitano M., Megna M., Colao A. i wsp.: Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 195-205.
- Mattozzi C., Paolino G., Richetta A.G., Calvieri S.: Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: An update. *J Dermatol* 2016; 43: 507-514.
- Pietrenko W., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z.: Terapia miejscowa u chorych na łuszczycę plackowatą. *Aesthetica* 2016; 6: 26-33.
- Lisowska K.A., Bryl E.: Rola witaminy D w rozwoju chorób autoimmunologicznych. *Postępy Hig Med Dosw* 2017; 71: 797-810.
- Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L. i wsp.: Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przeł. Dermatol* 2012; 99: 83-96.
- Reich A., Szepietowski J.: Rola połączenia kalcytriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań. *Forum Dermatologiczne* 2016; 1:1-5.
- Kosmala A., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z., Żaba R.: Pielęgnacja skóry owłosionej głowy skłonnej do łuszczycy. *Aesthetica* 2018; 6: 42-48.
- Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A., Idolazzi L., Farina S., Beltrami G. i wsp.: Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol* 2012; 166: 505-510.
- Finamor D.C., Sinigaglia-Coimbra R., Neves L.C., Gutierrez M., Silva J.J., Torres L.D. i wsp.: A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 222-234.
- Aksu Cerman A., Sarikaya Solak S., Kivanc Altunay I.: Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2014; 170:1299-1304.
- Marzano A.V., Trevisan V., Eller-Vainicher C., Caroli E., Marchese L., Morelli V., Beck-Peccoz P. i wsp.: Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases. *Br J Dermatol* 2012; 167: 688-691.
- Upala S., Sanguaneko A.: Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016; 32:181-190.
- Searing D.A., Leung D.Y.M.: Witamina D w atopowym zapaleniu skóry, astmie i chorobach alergicznych. *Dermatologia po Dyplomie* 2010; 1: 9-19.
- Hosseini M.S., Salarvand F., Ehsani A.H., Noormohammadpour P., Azizzadeh S., Mousavi M. i wsp.: Relationship Between Level of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Squamous Cell Carcinoma in an Iranian Population. *Dermatol Pract Concept* 2019; 9: 278-282.