

Rola witaminy D₃ w patogenezie chorób skóry

Role of vitamin D₃ in skin diseases pathogenesis

I WSTĘP

Witamina D to grupa organicznych steroidowych związków chemicznych, znanych również pod pojęciem kalcyferole. Nazwa ta odnosi się do łacińskiego słowa *calcium* – wapń i greckiego *phero* – niosę. Wyróżnić można kilka form tej witaminy: witaminę D₁ (kalcyferol), witaminę D₂ (ergokalcyferol) oraz witaminę D₃ (cholekalcyferol). Została odkryta w 1922 r. przez Colluma, który prowadził badania nad krzywicą. Dowiódł on, że czynnik przeciwkrzywiczny zawarty w rybim tłuszczu – tranie to nie, jak dotąd uważano, witamina A, a inna substancja, której nadał nazwę witamina D.

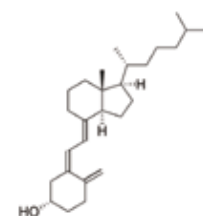
Główną funkcją witaminy D jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej i zachowanie prawidłowego wzrostu, budowy i mineralizacji kości. Badania ostatnich 20 lat wykazały, że witamina ta ma wielokierunkowe działanie w ustroju poprzez wpływ na proliferację, różnicowanie oraz

stymulację apoptozy wielu komórek naszego organizmu. Ma to związek z odkryciem w latach 70. XX wieku jej jądrowego receptora VDR w tkankach i narządach niezwiązanych z utrzymaniem homeostazy wapniowo-fosforanowej. Połączenie witaminy D z tym receptorem reguluje ekspresję ponad 50 genów, znajdujących się nie tylko w nerkach, jelicie grubym, ale także w sercu, skórze, mózgu czy gruczole sutkowym.

Człowiek syntetyzuje witaminę D w 80-90% w skórze z udziałem promieni UVB o długości fali 290 nm. Możemy znaleźć ją także w produktach pochodzenia zwierzęcego. Niedobór tej witaminy może powodować zaostrzenie się takich chorób skórnych, jak łuszczyca czy toczeń rumieniowaty układowy. Nadmiar natomiast może powodować lub przyczyniać się do występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci oraz schorzeń związanych z alergią.



Karolina Sałagan^{1,2}
kosmetolog
specjalista ds. podologii
¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu
Zakład Medycyny Estetycznej Katedry Kosmetologii
M: +48 724 306 866
E: karolinasalagan@gmail.com
² Studio Urody Kasia
ul. Sienkiewicza 13
27-500 Opatów



Rys. 1 Wzór strukturalny witaminy D₃ (cholekalcyferolu)

I WYSTĘPOWANIE WITAMINY D

Regularna ekspozycja na światło słoneczne jest istotnym endogennym źródłem witaminy D₃. Poziom tego związku w osoczu zależy od sprawności zachodzenia syntezy w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Fotochemiczna reakcja zachodzi, gdy prekursor witaminy D zostaje poddany działaniu UVB, o długości fali 290-315 nm. Wiąże się to istotnie z ewolucją człowieka. Jako że

zdolność do syntezy witaminy D organizm ludzki nabył w trakcie trwania filogenezy.

Synteza ta trwa nie dłużej niż 30 minut. Pod wpływem promieniowania UV około piętnastu procent 7-dehydrocholesterolu, będącego w skórze, przekształca się do aktywnego metabolitu witaminy D₃. Następnie reakcja ta ulega wysyceniu i zahamowaniu poprzez degradację prewitaminy oraz

>> 16

I STRESZCZENIE

Celem artykułu jest wskazanie roli witaminy D w organizmie człowieka, określenie czynników warunkujących jej nieprawidłowe stężenie w surowicy krwi i w konsekwencji w skórze. W pracy zostało przedstawione także zastosowanie witaminy D i jej pochodnych w leczeniu. Artykuł ten przedstawia wielokierunkowe działanie tej witaminy w oparciu o najnowsze badania naukowe.

I ABSTRACT

This paper aims to identify the role of vitamin D in human body and to define determinants of its abnormal concentration in bloodserum and eventually in skin. The study also presents application of vitamin D and its derivatives in therapeutics. The article describes multidirectional operation of the vitamin on the basis of latest scientific research.

Słowa kluczowe:

witamina D, niedobór, nadmiar, choroby skóry, działanie pleiotropowe, suplementacja

Key words:

vitamin D, deficiency, excess, skin diseases, pleiotropic effect, supplementation

witaminy D₃ do ich nieaktywnych metabolitów: tachysterolu, luisterolu oraz toxisterolu. Dlatego też nie ma możliwości nagromadzenia się zbyt dużej ilości tej witaminy w skórze i tym samym jej przedawkowanie przez zbyt długą ekspozycję na promienie słoneczne.

Proces ten jest również efektywny pod wpływem lamp emitujących promieniowanie, np. poprzez solaria. Sztuczna indukcja zachodzi przy długości fali 290-315 nm.

Zawartość witaminy D₃ (cholekalcyferolu) w produktach spożywczych jest stosunkowo niewielka. Najwięcej zawierają jej ryby, m.in. makrela, karp oraz pstrąg, ale spożycie tych produktów w Polsce jest niewystarczające. Dlatego też na rynku światowym istnieje wiele produktów wzbogacanych o witaminę D₃, np.: mleko, sok pomarańczowy czy płatki śniadaniowe. Inna postać witaminy D – ergokalcyferol zawarty jest w niektórych gatunkach roślin oraz grzybów. Występuje np. w pieczarce 1,9 µg/100 g i borowikach 3,1 µg/100 g. Znajdziemy ją także w grzybach shiitake, boczniakach oraz drożdżach piekarskich. Oprócz produktów żywnościowych, źródłem witaminy D₂ i D₃ są różne preparaty farmakologiczne, tzw. suplementy. Wyroby te zawierają najczęściej pochodne hydroksylowane witaminy D₃.

Tabela 1 Wskazana suplementacja witaminy D w zależności od wieku osobnika
Źródło: Opracowanie własne na podstawie [6]

Wskazana suplementacja witaminy D w zależności od wieku osobnika:	
Osoby bez stwierdzonych niedoborów witaminy D:	
Noworodki i niemowlęta od pierwszych dni życia do 6. miesiąca:	– karmione mlekiem matki, zaleca się dodatkowo 400 IU/dobę – karmione mlekiem modyfikowanym, zaleca się 400 IU/dobę, łącznie z diety i suplementacji
Noworodki i niemowlęta między 6. a 12. miesiącem życia:	– łącznie z diety i suplementacji zaleca się od 400 do 600 IU/dobę
Noworodki urodzone przedwcześnie:	– zalecana jest dodatkowa suplementacja od 400 do 800 IU/dobę, aż do osiągnięcia wieku 40. tygodnia ciąży, a następnie jak u noworodków urodzonych o czasie
Dzieci i młodzież od 1. do 18. roku życia:	– od września do kwietnia zalecana jest suplementacja 600-1000 IU/dobę, lub przez cały rok, jeśli synteza witaminy D przez skórę jest niedostateczna
Dzieci i młodzież ze stwierdzoną otyłością między 1. a 1.8 rokiem życia:	– w zależności od stopnia zaawansowania otyłości, zaleca się od 800-2000 IU/dobę w okresie od września do kwietnia lub przez cały rok, jeśli synteza witaminy D przez skórę jest niedostateczna
Dorośli:	– zaleca się od 800 do 2000 IU/dobę od kwietnia do września lub przez cały rok, jeśli synteza witaminy D przez skórę jest niedostateczna
Osoby powyżej 65. roku życia:	– ze względu na obniżoną syntezę skórną zaleca się suplementację witaminy D przez cały rok w dawkach od 800 do 2000 IU
Osoby dorosłe oraz powyżej 65. roku życia ze stwierdzoną otyłością:	– w zależności od stopnia zaawansowania otyłości, zaleca się suplementację witaminy D przez cały rok w dawkach od 1600 do 4000 IU/dobę
Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią:	– kobietom planującym ciążę zaleca się suplementację taką samą, jak dorosłym – kobiety w ciąży mają zwiększone zapotrzebowanie na witaminę D, dlatego zaleca się im suplementację od drugiego trymestru ciąży w dawkach od 1500 do 2000 IU/dobę, ma to związek z zachodzącym procesem wzrostu płodu – kobietom karmiącym piersią zaleca się suplementację od 800 do 1000 IU/dobę
Osoby z ciemną karnacją oraz pracujące w nocy:	– zaleca się im 1000-2000 IU/dobę przez cały rok, dawki zależnie od masy ciała

I ZALECANE STĘŻENIE WITAMINY D

Stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy określa ilość posiadanej witaminy D w organizmie. Metabolit ten dokładnie definiuje ilość witaminy pochodzącej z diety, jak i z syntezy skórnej. Wskaźnik ilościowy witaminy powinien utrzymywać się w granicach 20-60 ng/ml u dzieci oraz 30-80 ng/ml u osób dorosłych. W odcinku czczym jelita odbywa się absorpcja witaminy D podanej doustnie, wchłania się około 80%. Proces ten zachodzi sprawnie w towarzystwie soli i kwasów żółciowych oraz kwasów tłuszczowych. Wchłonięta witamina D transportowana jest do limfy. Łączy się z chylomikronami, które w głównej mierze mają wpływ na szybkość wchłaniania jej z przewodu pokarmowego. Ma to związek z tym, że witamina D dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Odpowiedni poziom witaminy D jest wtedy, gdy nie jest obniżona absorpcja wapnia z układu trawiennego oraz poziom parathormonu nie jest ponad normą. Stężenie poniżej 20 ng/ml określa się jako niedobór, a poniżej 10 ng/ml jako deficyt. Witamina D staje się toksyczna dla organizmu, gdy ilość 25(OH)D w surowicy utrzymuje się na poziomie ponad 100 ng/ml.

Zalecane stężenie witaminy D w organizmie zależne jest od wieku, wagi oraz stanu fizjologicznego pacjenta. W 2013 r. został opublikowany artykuł w czasopiśmie „Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego”, opracowany przez zespół ekspertów, który przedstawia zalecenia dotyczące suplementacji witaminy D. Według tych wytycznych prawidłowe dawkowanie tej witaminy dla mieszkańców Europy Środkowej przedstawia tabela 1.

I NIEDOBÓR WITAMINY D3 I JEGO WPŁYW NA SKÓRĘ

Niedobór witaminy D stwierdza się, gdy jej stężenie w surowicy krwi jest niższe niż 20 ng/ml, taki stan wpływa na zaburzenie homeostazy fizjologicznej organizmu i może przyczynić się do zwiększenia zachorowania lub zaostrzenia wielu chorób. Przyczyny niedoboru witaminy D:

- zmniejszona synteza skórną,
- niedobory w diecie u dzieci karmionych wyłącznie mlekiem matki, wynikająca z niewielkiej ilości witaminy D w pokarmie kobiecym – około 20 IU/l,
- niewłaściwie zbilansowana dieta, zawierająca małą ilość pokarmów bogatych w tę witaminę, np. wegańska oraz makrobiotyczna,
- brak ruchu oraz niedostateczna ilość nasłonecznienia w ciągu dnia, szczególnie w okresie październik-kwiecień,
- zaburzenia związane z zespołem złego wchłaniania, powodującego także zmniejszone wchłanianie tłuszczów, będące konsekwencją nieleczonej choroby trzewnej, choroby Crohna oraz leków hipolipemizujących, powodujące spadek wchłaniania tej witaminy,
- otyłość powodująca ograniczenie biodostępności witaminy D z powodu magazynowania jej w tkance tłuszczowej
- zażywanie leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu, farmakoterapia stosowana w leczeniu epilepsji, glikokortykosteroidy oraz terapia przeciwwirusowa w zakażeniu HIV, wywołują one rozpad kalcydiolu i kalcytriolu do nieaktywnego związku – kwasu kalcytrionowego,

- zespół nefrotyczny, powodujący, że związek 25(OH)D wraz z białkiem wiążącym tworzy kompleks i jest nadmiernie wydalany wraz z moczem,
- choroby nabyte, np. nadczynność tarczycy, wywołujące wzrost metabolizmu 25-hydroksywitaminy D₃, co skutkuje jej niskim stężeniem w surowicy krwi,
- choroby dziedziczne, np. krzywica typu 1 – ogranicza syntezę witaminy D na skutek mutacji genu kodującego 25-hydroksylazę w nerkach.

Niezmiennie często w różnych grupach wiekowych polskiej populacji stwierdza się wysoki niedobór tej witaminy. W badaniach przeprowadzonych przez Meinrad Peterlik, Stevena Boonena, Heide S. Cross i Christel Lamberg-Allardt w 2009 r. stwierdzono w niektórych krajach europejskich, w tym w Polsce, u 37% badanych 12-letnich dziewcząt stężenie 25(OH)D mniejsze niż 25 nM, a poniżej 50 nM u 92%. Ponadto niedobory tej witaminy zaobserwowano także u starszych ludzi. W grupie 70-letnich kobiet poddanych analizie od 50% do 92% miało stężenie 25(OH)D poniżej 50nM. Niedobory kalcytriolu w okresie wzrostu u dzieci będą powodowały krzywicę, natomiast u ludzi dorosłych rozmiękanie kości, czyli osteomalację. Kalcytriol powoduje wzrost wchłaniania wapnia i fosforu w jelitach oraz wzrost reabsorpcji nerkowej tych pierwiastków. W kościach wywołuje wzmożone różnicowanie się komórek prekursorowych do komórek kościogubnych. W ten sposób działając, kalcytriol powoduje wzrost stężenia wapnia w organizmie, co zapewnia odpowiednie warunki dla mineralizacji kości. W krzywicy dochodzi do nieprawidłowości w procesie mineralizacji kości oraz zaburzeń wapnienia chrząstki. W konsekwencji dochodzi do zbyt dużego rozrostu chrząstki i deformacji kości. Niedobór witaminy D₃ u dzieci doprowadza do wzrostu ryzyka wystąpienia nieżytych dróg oddechowych. Obserwuje się także opóźnienie rozwoju dzieci, zaburzenia zębokowania oraz nadmierne pocenie się i ogólny niepokój. W osteomalacji natomiast dochodzi do zniekształceń kostnych, na skutek zbyt dużej ilości niezmineralizowanej osseiny w beleczkach kostnych.

Niedobór witaminy D może także towarzyszyć niektórym schorzeniom skórny, jak: pęcherzyca, łuszczyca oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Pęcherzyca to zespół schorzeń o przewlekłym charakterze, obejmujących skórę oraz błony śluzowe. Wykwitem pierwotnym w tej chorobie jest pęcherz. Pęcherzyca charakteryzuje się akantolizą, czyli zejściem procesu, polegającego na zanikaniu wzajemnego kontaktu między komórkami warstwy kolczystej naskórka. Na skutek tego powstają pęcherze, które w zależności od umiejscowienia w skórze (głębokości) są podstawą do sklasyfikowania odmiany tej choroby. Ponadto przyczyną powstawania pęcherzy jest również obecność w surowicy osób chorych autoprzeciwciał IgG, przeciwciał pemphigus. Przeciwciała te skierowane są przeciwko desmogleinie 3 oraz/lub desmogleinie 1, które należą do grupy białek adhezyjnych – kadheryn, budujących desmosomy, czyli struktury zapewniające łączność międzykomórkową.

Jednymi z czynników, potencjalnie powodujących wystąpienie i zaostrzenie pęcherzy, mogą być światło słoneczne i oparzenia skóry. Dlatego też osobom chorującym na pęcherzycę zaleca się ochronę ciała przed promieniami UV poprzez noszenie specjalistycznych ubrań ograniczających dopływ słońca do ciała, np. ubrań ze specjalistycznych materiałów ze współczynnikiem UPF (*Ultraviolet Protection Factor*) powyżej 30 oraz całkowite unikanie promieniowania ultrafioletowego. Takie postępowanie może mieć wpływ na ograniczenie syntezy skórnej witaminy D₃ oraz prowadzić do jej niedoboru.

Glikokortykosteroidy stosowane w leczeniu pęcherzyca ograniczają przyswajanie wapnia w układzie trawiennym oraz powodują jego nadmierną ekskrecję wraz z moczem. Ponadto wstrzymują syntezę witaminy D₃ w wątrobie i nerkach, czyli odpowiednio 25(OH)D i 1,25(OH)₂D. Nadmierna utrata wapnia, wywołująca hipokalcemię, przyczynia się także do nasilenia wydalanania parathormonu odpowiadającego między innymi za aktywację 1-alfa-hydroksylazy, enzymu, który przekształca 25-hydroksycholekalcyferol do aktywnej postaci witaminy D₃, czyli kalcytriolu. Badania opublikowane w 2012 r. przez A.V. Marzano i wsp. jednoznacznie wskazują, że osoby cierpiące na pęcherzycę mają niedobór witaminy D – 62% badanych. Wyniki badań przeprowadzonych przez M. Chmielnicką i wsp. w 2014 r. potwierdzają tezę, że osoby objęte terapią GKS, w celu leczenia pęcherzyca, mają niedobór witaminy D₃ u 24 z 29 badanych osób z pęcherzycą stwierdzono niedobór witaminy D na poziomie poniżej 30 ng/ml. Poziom 25(OH)D poniżej 20 nm/ml miało 9 osób, a poniżej 10 ng/ml aż 10 osób.

Zatem pacjentom chorującym na pęcherzycę zaleca się suplementację witaminy D oraz kontrolowanie jej stężenia w surowicy krwi.

Niedobór kalcytriolu ma też wpływ na występowanie chorób układu odpornościowego. Aktywna postać witaminy D₃ oddziałuje na układ immunologiczny, wpływając na:

- komórki tego układu, tj. komórki dendrytyczne DC, makrofagi, limfocyty T i B, komórki NK (*Natural Killer*) oraz komórki tuczne, granulocyty obojętnochłonne i kwasochłonne, gdyż oddziałuje na ich procesy wzrostu i różnicowania się,
- ekspresję czynników transkrypcyjnych oraz na produkcję cytokin,
- regulowanie odpowiedzi odpornościowej, pierwotnej i wtórnej.

Witamina D₃ wykazuje działanie immunomodulujące, obniżając aktywność cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-23, czynnika martwicy nowotworu TNF (*tumor necrosis factor*) oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Ponadto stymuluje wydzielanie interleukiny IL-10 i prostaglandyny PGE2, które działają immunosupresyjnie. Aktywna postać witaminy D₃ wykazuje właściwości przeciwzapalne na skutek zatrzymania wytwarzania interleukiny 12 oraz zahamowania zbyt intensywnego wytwarzania kachektyn. Kalcytriol powoduje wzmożoną aktywność limfocytów supresorowych Treg

raz zmniejsza aktywność limfocytów Th1 w wyniku obniżonego wytwarzania IL-12 przez komórki dendrytyczne. Witamina D wykazuje pozytywny wpływ na niektóre schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, w których stwierdzono podwyższoną aktywność limf Th1. Do chorób tych zaliczamy np. łuszczycę czy toczeń rumieniowaty układowy. Niedobór tej witaminy może nasilać postępowanie tych dolegliwości.

Łuszczycza jest zaliczana do grupy najczęściej występujących chorób skóry, dotyczy to 3% ludności. Jest tak samo powszechna zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Jest to schorzenie zapalno-rozrostowe o charakterze przewlekłym, zapalnym i z częstym pojawianiem się nawrotów. Wykwitem pierwotnym w łuszczycy jest czerwono-brunatna grudka, cechująca się złuszczeniem naskórka. Występuje obwodowe nawarstwianie się srebrnych blaszek łuszczycowych. W przebiegu łuszczycy, dużą rolę odgrywa układ odpornościowy. Następuje nasilenie aktywności keratynocytów, dochodzi do wzmożonego uwalniania czynników prozapalnych, tj. IL-1, IL-6, IL-8 oraz TNF. Uaktywnione limfocyty Th1 wydzielają interferon IFN-gamma (*Interferon gamma*), który powoduje zwiększone namnażanie się komórek naskórka. W przebiegu łuszczycy obserwuje się przechodzenie komórek zapalnych przez uszkodzoną granicę skórno-naskórkową oraz kumulowanie się granulocytów w *stratum corneum*. W etiopatogenezie genetycznej wyróżniamy dwa rodzaje łuszczycy:

- typ I, występuje u osób poniżej 30. roku życia, korelacja z antygenem zgodności tkankowej HLA-Cw6 (*Human Leucocyte Antigen System*),
- typ II, występuje głównie u osób pomiędzy 55. a 60. rokiem życia, praktycznie nie ma związku z układem HLA.

Do tej pory, gen, który jest odpowiedzialny za występowanie łuszczycy, nie został zbadany. Ponadto na rodzaj, przebieg oraz zaostrenie choroby mogą mieć wpływ: czynniki hormonalne, stosowane leki, stres, niehigieniczny tryb życia oraz zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

W leczeniu łuszczycy stosuje się aktywną postać witaminy D₃ oraz jego syntetyczne pochodne. Pierwsze obserwacje dotyczące cofania się choroby po zastosowaniu 1-alfa-hydroksycholekalcytriolu miały miejsce już w 1985 r. Następne przeprowadzone badania wykazały, że stosowanie pochodnych kalcytriolu powoduje złagodzenie zmian łuszczycowych. Ashcroft i wsp. w 2000 r. w swoich badaniach zauważyli kliniczną poprawę leczonej łuszczycy poprzez stosowanie kalcyotropoliu zewnątrznie oraz kalcytriolu systemowo po kilku tygodniach stosowanej terapii u około 80% chorych. Kalcytriol, poprzez wiązanie receptora jądrowego, hamuje hiperproliferyzację keratynocytów. Ponadto 1,25(OH)₂D ogranicza wytwarzanie czynników prozapalnych, tj. IL-2 oraz IFN-gamma. W terapii łuszczycy wykorzystuje się więc podwójne działanie witaminy D₃, wpływ na układ odpornościowy i hamowanie reakcji zapalnej oraz normalizację namnażania i różnicowania się keratynocytów. W leczeniu łuszczycy stosuje się również fototerapię, np.

NB-UVB czy PUVA. Lesiak i wsp. przeprowadzili badania na temat oceny stężenia kalcydiolu w surowicy przed i po zastosowaniu 10. i 20. sesji UVB 311 nm u 17 kobiet i 30 mężczyzn. Przed fototerapią poziom witaminy D wynosił od 26,5 ng/ml do < 20 ng/ml. Po zakończeniu leczenia poziom witaminy D znacznie wzrósł, niedobór stwierdzono tylko u 4,3% pacjentów, a nie jak przed rozpoczęciem naświetleń u 34% badanych. Stosowanie naświetlań UVB 311 nm dodatkowo przyczynia się do wzrostu stężenia witaminy D w organizmie poprzez zwiększenie jej skórnej syntezy. Ryan i wsp. w badaniach z roku 2010 zaobserwowali, że stosowanie terapii NB-UVB u pacjentów z łuszczycą powoduje wzrost stężenia witaminy D w organizmie z 23 ng/ml do 51 ng/ml. Takie postępowanie prowadzi do złagodzenia objawów choroby i poprawy wyglądu skóry pacjenta. Ponadto przyczynia się do leczenia niedoborów witaminy D u chorych na łuszczycę. Dlatego też, aby osiągnąć szybsze rezultaty leczenia, można zastosować terapie łączone, tzn. równocześnie stosować fototerapię oraz analogi kalcytriolu, np. kalcyotropiol.

Niedobór witaminy D obserwuje się również w chorobach układowych, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy (SLE) oraz cukrzyca. Ta pierwsza z nich występuje głównie u kobiet i zaliczana jest do kolagenoz, czyli chorób tkanki łącznej. Charakterystyczne dla niej jest tworzenie się połączeń antygenów ze swoistymi dla nich przeciwciałami i odkładanie się ich w skórze i narządach wewnętrznych.

W terapii SLE, zaleca się pacjentom m.in. unikanie ekspozycji na promienie słoneczne oraz silną fotoprotekcję poprzez stosowanie odzieży ochronnej i filtrów UV. Takie postępowanie może znacznie obniżyć syntezę skórną witaminy D i w konsekwencji prowadzić do jej niedoboru. W 2008 r. Bogaczewicz i wsp. przeprowadzili badania w celu oceny stężenia 25(OH)D₃ w surowicy krwi u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. W doświadczeniu wzięło udział 3 mężczyzn i 29 kobiet między dwudziestym drugim a siedemdziesiątym rokiem życia. Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazały na nieprawidłowe stężenie witaminy D u chorych na SLE. U 18 osób stwierdzono stężenie 25(OH)D₃ poniżej 10 ng/ml, czyli deficyt, u 12 osób niedobór i u 2 badanych hipowitaminozę. Żadna z osób biorących udział w badaniu nie miała prawidłowego poziomu witaminy D. Dlatego też ważne jest zwrócenie szczególnej uwagi na zachowanie prawidłowej ilości witaminy D w organizmie chorych na toczeń rumieniowaty układowy oraz jej suplementację.

Niedobór witaminy D może również sprzyjać rozwojowi różnych alergii pokarmowych, które częstą towarzyszą takim jednostkom chorobowym, jak alergiczny nieżyt nosa czy astma. Liu X. i wsp. w 2011 r. opublikowali badania, w których wykazali, że osoby z niedoborem witaminy D₃ narażone są na wystąpienie alergii pokarmowej. Poddali oni analizie 649 dzieci ze Stanów Zjednoczonych, u których badali poziom witaminy D₃ w dniu urodzenia oraz przez następne dwa lata życia. Badacze zaobserwowali, że u dzieci, u których poziom tej witaminy był poniżej 11 ng/ml, zwiększa się predyspozycja do wystąpienia

uczuleń na jaja kurcze oraz mleko i jego przetwory w porównaniu z grupą kontrolną z prawidłowym stężeniem witaminy D. Ponadto pokarmy też zawierają alergeny, najczęściej uczulające dzieci i osoby dorosłe. Innymi alergenami pochodzenia zwierzęcego są również ryby morskie. Ważne jest zwrócenie uwagi na fakt, że produkty te są przede wszystkim cennym źródłem witaminy D w pożywieniu. Dlatego też osoby uczulone na ryby, mleko oraz jaja powinny dodatkowo suplementować tę witaminę oraz nie unikać ekspozycji na światło słoneczne, jeśli nie jest to przeciwwskazane.

Nieprawidłowe stężenie witaminy D może przyczynić się również do wystąpienia chorób alergicznych skóry. W.A. Throp i wsp. w swoich badaniach opublikowanych w 2010 r. zaobserwowali, że obniżony poziom witaminy D występuje u pacjentów z przewlekłą pokrzywką [19]. W 2014 r. naukowcy z Uniwersytetu Medycznego w Nebrasce przeprowadzili badania na 42 osobach z tą chorobą. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do suplementowania witaminy D w dawce 4000 IU lub 600 IU na dzień, przez dwanaście miesięcy. Po siedmiu dniach terapii u wszystkich pacjentów zauważono zmniejszenie się objawów przewlekłej pokrzywki o około 30%. Natomiast po zakończeniu terapii pacjenci poddani suplementacji w dawce 4000 IU zauważyli zmniejszenie się objawów choroby o kolejne 40%.

Mechanizm pokrzywki przewlekłej może być alergiczny, niealergiczny lub występuje nietolerancja na kwas acetylasalicylowy. Najczęstszymi produktami wywołującymi reakcje alergiczne są pokarmy, leki oraz substancje zapachowe. Pokrzywkę mogą też wyzwać czynniki psychologiczne. Ponadto choroba ta może mieć związek z układem roślinnym, gdzie dodatkowo mogą występować zaburzenia krążenia. Dla pokrzywki przewlekłej charakterystyczne jest występowanie w błonach pokrzywkowych podwyższonego stężenia histaminy. Komórki tuczne, granulocyty kwasochłonne oraz granulocyty obojętnochłonne wyzwalają neuropeptydy, które wpływają na wytwarzanie cytokin prozapalnych [11]. Kalcetriol natomiast hamuje nadmierną ekspresję tych prozapalnych mediatorów. Niedobór witaminy D wpływa również na inną odmianę pokrzywki – pokrzywkę fizykalną. W 2014 r. V.A. Varney i wsp. opublikowali badania na temat wpływu ilości witaminy D w organizmie a występowaniem pokrzywki fizykalnej. Poddali doświadczeniu pięć osób, w wieku od 19 do 71 lat ze stwierdzonym niedoborem witaminy D. Dodatkowo u wszystkich pacjentów występowała pokrzywa ostra, wywołana m.in. aspiryną, promieniowaniem UVA, pyłkami trawy oraz pokarmami. Osoby zostały poddane suplementacji witaminą D w dawce od 2000 IU do 5000 IU na dzień przez dwa do czterech miesięcy. U wszystkich osób poddanych terapii zauważono ustąpienie objawów. Nawroty choroby występowały przy ponownym obniżeniu stężenia witaminy D w organizmie [21].

- Zazywanie niektórych leków, np. retinoidów, teracyklin, może spowodować niedobór witaminy D w organizmie człowieka. Preparaty te stosowane są w różnych dermatozach, zarówno doustnie, jak i miejscowo w formie: żelu, kremu czy roztworu [22].

Retinoidy to grupa związków, która wykazuje swoje działanie poprzez łączenie się z receptorami jądrowymi. Wyróżnia się dwa typy receptorów: RAR, czyli receptory dla kwasu retinowego, oraz RXR, czyli receptory retinoidowe X. Do grupy receptorów jądrowych, do których należą RAR i RXR, przynależą również receptory dla witaminy D₃. Dlatego też terapię retinoidami można łączyć z pochodnymi kalcetriolu, z którymi wykazują działanie synergistyczne. Takie leczenie będzie silniejsze i efektywniejsze. Wskazaniami do zastosowania retinoidów są:

- choroby gruczołów łojowych: trądzik pospolity i różowaty,
- dermatozy grudkowe: liszaj płaski,
- genodermatozy: choroba Dariera, rybia łuska, skóra pergaminowata i barwinkowa,
- nowotwory złośliwe skóry: rak kolczystokomórkowy, rógowiak kolczystokomórkowy,
- chłoniaki skóry typu T,
- choroby wirusowe: mięczak zakaźny oraz brodawki płaskie [22].

Podczas terapii retinoidami należy unikać ekspozycji na promienie słoneczne oraz sztucznych źródeł promieni ultrafioletowych, np. solarium. Ponadto zaleca się używanie filtrów z wysokim wskaźnikiem SPF oraz noszenie odzieży ochronnej. W zależności od danej jednostki chorobowej czas leczenia jest bardzo różny, może sięgać nawet sześciu miesięcy [22]. Przez tak długi okres trwania kuracji, pacjenci narażeni są na wystąpienie u nich niedoborów witaminy D, poprzez znacznie ograniczoną lub całkowicie zahamowaną syntezę skórną.

Innymi lekami stosowanymi w leczeniu trądziku pospolitego, zwłaszcza postaci grudkowo-krostkowej, są antybiotyki należące do grupy tetracyklin [11]. Z uwagi na możliwość wystąpienia alergii na słońce, zaleca się, aby pacjent podczas tej antybiotykoterapii unikał źródeł promieni UV. Sprawia to, że zarówno osoby stosujące preparaty z retinoidami, jak i tetracyklinami powinny zwrócić szczególną uwagę na swoją dietę i wzbogacić ją o produkty bogate w witaminę D oraz dodatkową suplementację.

Schorzeniami wywołującymi pośrednio niedobór witaminy D są choroby skóry z nadwrażliwością na światło. Do tych genodermatoz zaliczamy m.in. schorzenia o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, jak skórę pergaminowatą i barwnikową, oraz zespół Cockayne'a. W profilaktyce tych rzadkich chorób zaleca się przede wszystkim unikanie promieni słonecznych. Ponadto do innych chorób, w których występuje nadwrażliwość na promienie słoneczne, są zaliczane trichotiodystrofia, choroba Hartnupa, zespół Rothmunda-Thompsona oraz zespół Kindler [23].

Niedobory witaminy D mogą wystąpić także u osób z rogowaceniem słonecznym. Czynnikiem powodującym to schorzenie jest promieniowanie UVB, które uszkadza DNA. Pacjentom z rogowaceniem starczym zaleca się unikać nasłonecznienia, a zwłaszcza promieni o długości 290-315 nm. Ponadto w leczeniu tych zmian często stosuje się retinoidy. Unikanie promieni UV znacznie ograniczy zajście biosyntezy witaminy D, co przyczyni się do wystąpienia jej niedoboru. Dlatego też, osoby z rogowaceniem słonecznym powinny wzbogacić swoją dietę o produkty z witaminą D lub ją dodatkowo suplementować.

I NADMIAR WITAMINY D₃ I JEGO EFEKTY W SKÓRZE

Hiperwitaminoza jest stwierdzana u osób, u których ilość witaminy D w surowicy krwi przekracza 100 ng/ml. Występowanie nadmiernej ilości tej witaminy w organizmie jest niezmiernie rzadkie i wiąże się z przyjmowaniem ponad 10000 IU przez kilka miesięcy lub lat. Takie osoby zazwyczaj spożywają zbyt duże ilości suplementów diety w postaci kapsułek z witaminą D. Objawy toksyczności to wzrost wchłaniania wapnia w jelitach oraz nadmierne uwalnianie wapnia z kości, co przyczynia się do wystąpienia hiperkalcemii i hiperkalciurii. W konsekwencji może dojść do zwapnienia organów wewnętrznych, przez nadmierną ilość wapnia. Przy długotrwałym występowaniu nadmiaru witaminy D może wystąpić wielomocz, upośledzenie filtracji nerek oraz kamica nerkowa. Ponadto w tkankach miękkich oraz tętnicach, żyłach i naczyniach włosowatych dochodzi do odkładania się złogów soli wapnia. Przedawkowanie witaminy D powoduje osteopenię, czyli chorobę charakteryzującą się nieprawidłową gęstością mineralną kości. Przy stężeniu wapnia we krwi ponad 13 mg/100 ml występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, tj. bóle głowy, senność, psychozy, a nawet śpiączka. Hiperkalcemia powoduje też nadciśnienie tętnicze, tachykardę oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. brak apetytu, nudności i wymioty, zaparcia. Często dochodzi również do osłabienia mięśni.

Nadmierne przyjmowanie witaminy D może przyczynić się również do rozwinięcia się objawów AZS. Atopowe zapalenie skóry to schorzenie, należące do grupy wyprysku endogennego. Choroba ta jest genetycznie uwarunkowana. Wykryto kilka genów, które mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju lub postępie zapalenia. Polimorfizm w obrębie genów zlokalizowanych na chromosomie 5q31 związany jest ze wzrostem stężenia IgE. Bonstra i wsp. w 2001 r. zaobserwowali w swoich badaniach, że witamina D może aktywować rozwój limfocytów Th2. Przyczyną AZS są zaburzenia w układzie immunologicznym, dotyczące limfocytów T, jak i komórek Langerhansa. U chorych z atopią występuje preferencyjna ekspansja komórek Th2. W stanie aktywacji uwalniają one cytokiny, wpływające na przekształcenie niedojrzałych limfocytów B w komórki produkujące IgE, a także na proliferację eozynofili. Obserwuje się również nadmierną aktywność komórek Langerhansa, które wiążą IgE poprzez receptory, natomiast IgE wiąże z kolei alergeny, które po modyfikacji wewnątrz komórek są prezentowane limfocytom T. Świąd pojawia się po degranulacji komórek tucznych. W 2004 r. Sovio U. i wsp. zauważyli, że przyjmowanie witaminy D w dawce około 2000 IU na dobę przez dzieci w pierwszym roku życia, przyczynia się do wystąpienia AZS u nich w latach późniejszych. Ponadto C.R. Gale i wsp. w 2008 r. zauważyli, że nadmierna suplementacja witaminy D u kobiet w ciąży ma wpływ na ryzyko wystąpienia AZS u niemowląt. Wysoka ilość kalcydiolu we krwi kobiet ciężarnych (ponad 75 nmol/L) skutkowałą wystąpieniem atopii u ich dzieci w dziewiątym miesiącu życia. U dzieci, których matki w okresie ciąży miały poziom witaminy D w normie, ryzyko wystąpienia atopii było mniejsze. O. Back i wsp. w 2009 r. wykazali, że u sześciolatek narażonych na zbyt wysoką podaż

witaminy D w wieku niemowlęcym, w porównaniu z dziećmi, które przyjmowały mniejsze dawki tej witaminy, narażenie na pojawienie się AZS było większe. Weisse i wsp. w 2013 r. przeprowadzili badanie na ponad 600 ciężarnych kobietach. W pierwszym etapie oceniali oni poziom komórek Treg we krwi pępowinowej, natomiast w drugim etapie poddali oni obserwacji urodzone dzieci, u których oceniali stężenie IgE oraz częstotliwość występowania chorób alergicznych. Wyniki badań przedstawiają związek między poziomem witaminy D we krwi pępowinowej a ilością witaminy D w organizmie matki. Ponadto naukowcy zauważyli związek pomiędzy wysokim stężeniem witaminy D oraz niskim poziomem komórek Treg we krwi pępowinowej. Badacze uważają, że nadmierna suplementacja witaminy D przez kobiety w ciąży przyczynia się do wystąpienia AZS u ich dzieci w pierwszych dwóch latach życia [25].

U osób z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się podwyższoną ekspresję limfopoetyny zrębu grasicy TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) w obrębie zmian chorobowych. Źródłem TSLP są m.in. keratynocyty, komórki nabłonka dróg oddechowych oraz mastocyty, fibroblasty i komórki DC. Komórki układu oddechowego oraz komórki nabłonkowe skóry w kontakcie z alergenem wytwarzają TSP, która odpowiada za wywołanie i rozpoczęcie reakcji alergicznej. Czynniki pobudzające ekspresję TSLP są przeciwciała IgE, cytokiny Th2, a także alergeny zawierające proteazy. W badaniach z roku 2006, przeprowadzonych przez M. Li i wsp., wykazano, że miejscowe zastosowanie kalcytriolu oraz jego syntetycznego analogu na skórę myszy powoduje zajście zmian typowych dla AZS. Ma to związek z indukcją ekspresji TSLP w keratynocytach, zależnego od pracy receptora witaminy D-VDR. Zauważony wzrost poziomu TSLP, limfocytów Th2 oraz IgE w surowicy krwi jest charakterystyczny dla atopowego zapalenia skóry.

Powyżej przedstawione badania wskazują na korelacje między nadmiernym zaopatrywaniem organizmu kobiet brzemiennych w witaminę D a zwiększonym ryzykiem występowania atopii u ich dzieci. Ma to związek z tym, że witamina D₃ w chorobach autoimmunizacyjnych przesuwając reakcje odpornościową związaną z limfocytami Th1 na limfocyty Th2, co przyczynia się do powstania zapalenia atopowego skóry.

Przedawkowanie witaminy D przyczynia się również do wystąpienia wapnicy. W przebiegu choroby obserwuje się hiperkalcemię oraz hiperfosfatemie, które powodują odkładanie się wapnia w skórze. Tworzą się twarde, białe grudki lub blaszki, które zazwyczaj ułożone są linijnie i symetrycznie. Mogą tworzyć się również guzy w tkance podskórnej. Dlatego też ważne jest zwrócenie szczególnej uwagi na prawidłową suplementację witaminy D, aby nie doszło do jej przedawkowania.

I ZASTOSOWANIE WITAMINY D I JEJ POCHODNYCH W LECZNICTWIE

Witamina D₃ odpowiada za utrzymanie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Dlatego też jest podstawowym składnikiem preparatów stosowanych w leczeniu różnych form krzywicy

i osteomalacji. Stosuje się ją także przy stwierdzonych niedoborach kalcytriolu, które są skutkiem schorzeń wątroby lub nieprawidłowego wchłaniania wit. D. Zalecana jest także przy niedoborach wapnia związanych z niedoczynnością gruczołów przytarczycowych oraz u osób cierpiących na osteoporozę, wynikającą z niskiego stężenia 1,25-cholekalcyferolu i wysokiego stężenia parathormonu oraz przy osteoporozie, będącej wynikiem nieprawidłowej jelitowej absorpcji wapnia. Ponadto znalazł on zastosowanie w osteodystrofii nerkowej.

Odkrycie nowych możliwości zastosowania kalcytriolu, np. działanie antyproliferacyjne, indukowanie procesu różnicowania się komórek oraz udział w ich apoptozie, dały możliwość potencjalnego zastosowania witaminy D w terapii wielu schorzeń.

W 1996 r. Jorgensen i wsp. wykazali, że kalcytriol skutecznie hamuje nadmiernie mnożące się komórki naskórka, dlatego też znalazł on lecznicze zastosowanie w łuszczycy. W leczeniu tej choroby stosuje się syntetyczne analogi witaminy D₃ – kalcypotriol i takalcypotol. Absorpcja kalcypotriolu przez skórę wynosi od 1% do 5% stosowanej dawki. Przy stosowaniu preparatu nie wolno przekraczać dawki 100 g na tydzień. Przy przedawkowaniu może wystąpić hiperkalcemia. Takalcypotol jest natomiast stosowany w umiarkowanej ciężkości łuszczycy zwykłej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Aktywne metabolity i analogi witaminy D stosuje się również pomocniczo w takich chorobach skóry, jak pęcherzyca oraz toczeń rumieniowaty układowy. Preparaty te zawierają kalcifiediol, alfakalcydol lub kalcytriol i są polecane m.in. przy zapobieganiu i leczeniu niedoborów witaminy D, które towarzyszą tym chorobom.

Preparaty z witaminą D można zastosować również w przypadku nowotworów złośliwych skóry. Kalcytriol poprzez indukcję apoptozy zatrzymuje namnażanie się komórek nowotworowych i w rezultacie spowalnia, a nawet hamuje rozwój nowotworów. W 2000 r. Blutt i wsp. zaobserwowali w swoich badaniach, że analogi witaminy D₃ zmniejszają aktywność proteaz i zatrzymują proces namnażania się komórek zmienionych nowotworów. Ponadto w przypadku zespołu znamion atypowych (dysplastycznych) czy czerniaka zaleca się unikanie nasłonecznienia, co może dodatkowo przyczyniać się do niedoborów witaminy D. Dlatego też osoby z tymi schorzeniami powinny ją dodatkowo suplementować.

Witaminę D zaleca się również w przypadku fotodermatoz, czyli schorzeń, w których występuje nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne. Osoby z takimi schorzeniami, jak przetrwałe odczyny świetlne oraz wyprysk słoneczny powinny dodatkowo wzbogacać dietę o preparaty z witaminą D, w celu zapobiegania jej niedoborom. Ponadto witaminę D powinny suplementować także osoby z fotodermatozami genetycznie uwarunkowanymi, jak skóra pergaminowata i barwnikowa oraz porfirie. W porfirii szpikowej oraz protoporfirii erytropoetycznej pacjentom zaleca się ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym, głównie UVA, natomiast przypadku porfirii skórnej późnej wskazane jest unikanie światła słonecznego.

Takie postępowanie znacznie ogranicza zachodzenie skórnej syntezy witaminy D i przyczynia się do jej niedoboru.

Suplementację witaminy D, a dokładnie kalcytriolu i 1alfa-kalcydiolu, stosuje się m.in. w leczeniu długotrwale utrzymującej się hipokalcemii. Przewlekłe utrzymujący się niedobór wapnia może powodować zmiany wypryskowe oraz twardzinowe skóry, łamliwość włosów i paznokci. Ponadto hipokalcemia spowodowana wrodzoną niedoczynnością przytarczyc może przyczyniać się do łysienia oraz nawracającej drożdżycy słuzówkowo-skórnej. W przewlekłej hipokalcemii zazwyczaj stosuje się 0,5-1 µg alfa-kalcydiolu oraz do 3 g wapnia na dobę.

Kalcypotriol ze względu na działanie immunomodulujące oraz hamowanie proliferacji fibroblastów znalazł również zastosowanie w leczeniu twardziny. Ponadto hamuje nadmierne odkładanie się kolagenu. Zaleca się przyjmowanie kalcypotriolu w dawce od 1,5 µg do 1,75 µg na dzień lub stosowanie go pod opatrunkiem okluzyjnym. Kalcytriol stosuje się także profilaktycznie w leczeniu rogowacenia chemicznego.

Wskazaniem do dodatkowej suplementacji witaminy D są również pokrzywka, świąd oraz wysypka. D.W. Goetz przeprowadził badania w 2011 r. na temat terapeutycznego wpływu witaminy D na te schorzenia. Zaobserwował on, że 70% terapii z wykorzystaniem witaminy D zakończyło się ustąpieniem objawów skórnych u pacjentów z wysypką i pokrzywką. Ponadto rok wcześniej W.A. Trop i wsp. opublikowali badania, w których wykazali związek pomiędzy niedoborem witaminy D a występowaniem pokrzywki przewlekłej.

Poprawne stosowanie kalcytriolu, przynoszące rezultaty w terapii, wiąże się z podawaniem wysokich dawek witaminy D₃. Takie działanie może skutkować podwyższeniem jej stężenia w surowicy ponad 80 ng/mol, co w konsekwencji może powodować podwyższenie poziomu wapnia ponad normę lub nadmierne jego usuwanie z moczem, a nawet zwapnienie narządów mięszkowych. Dlatego też naukowcy zainteresowali się poszukiwaniem syntetycznych analogów 1,25(OH)₂D₃, które nie będą powodowały niepożądanych procesów lub je ograniczały.

Syntetyzowane obecnie pochodne kalcytriolu, w zależności od swojej budowy, mają odmienny wpływ na organizm człowieka. Przeważnie wykazują one powiązanie do receptora VDR oraz białka DBP, czyli białka transportowego witaminy D. Ponadto prędkość i siła działania analogów witaminy D₃ uzależniona jest od szybkości ich metabolizmu przez 24-hydrolazę oraz 1-alfa-hydrolazę. Na dziś dostępnych na rynku farmakologicznym jest wiele preparatów z analogami witaminy D o różnicowanych właściwościach i zastosowaniu terapeutycznym.

Przeciwwskazania do zastosowania witaminy D₃ i jej pochodnych to:

- hiperkalcemia,
- hiperkalcuria,
- nadczynność gruczołów przytarczycowych,
- hipermagnezemia,
- kamica wapniowa,
- zespół Williama.

Kalcytriol oraz jego analogi mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami. Niektóre preparaty stosowane w epilepsji, np. barbiturany, prymidon, mogą zmniejszać stężenie, skracać czas oraz osłabiać działanie preparatów z $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na skutek indukcji enzymatycznej. Pochodna hydantoiny, fenytoina zwiększa również ryzyko utraty wapnia z kości. Ponadto witamina D_3 oraz jej pochodne stosowane łącznie z lekami zobojętniającymi kwas solny, zawierającymi magnez lub glin, mogą powodować zwiększenie ich wchłaniania, a w konsekwencji hipermagnezemię. Mogą temu towarzyszyć zaparcia, osłabienie oraz obniżone ciśnienie krwi. Kolestyramina stosowana w terapii podwyższonego poziomu cholesterolu LDL w surowicy krwi może powodować zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy D. Takie samo działanie może wywoływać inny środek stosowany w hipercholesterolemii – kolestypol. Witamina D_3 wchodzi w interakcje z lekami nasercowymi, zawierającymi glikozydy nasercowe. Z uwagi na swoje hiperkalcemiczne działanie, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nasila ich aktywność i może powodować zaburzenia rytmu serca. Natomiast kalcytonina, stosowana m.in. w osteoporozie, oraz bisfosfoniany powodują zmniejszenie siły działania hiperkalcemicznego kalcytriolu. Jednoczesne stosowanie witaminy D_3 i jej pochodnych wraz z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów zwiększa ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu wapnia we krwi.

I PODSUMOWANIE

Problem niedoboru witaminy D jest ogólnoswiatowy, ma to związek z ograniczeniem syntezy skórnej witaminy D. Do czynników hamujących biosyntezę tej witaminy zaliczamy niektóre choroby skóry (mogące nasilać się pod wpływem promieni słonecznych lub bezpośrednio przez nie prowokowane). Niskie stężenie witaminy D może przyczynić się do wystąpienia chorób alergicznych skóry, również w ich przebiegu występują niedobory witaminy D, ponieważ wiele produktów bogatych w tę witaminę alergizuje. Nadmierne przyjmowanie witaminy D przez ciężarne może spowodować rozwinięcie AZS oraz wapnicy przerzutowej. Witaminę D wykorzystuje się w leczeniu łuszczycy, twardziny, rogowacenia chemicznego oraz nowotworów złośliwych skóry.

I LITERATURA

1. C. Tukaj: **Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia**, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 62, 2008, 502-510.
2. J. Kosińska, K. Billing-Marczak (ed.): **Nowe nieznanne funkcje witaminy D**, Medycyna Rodzinna, 2, 2008, 34-47.
3. L. Napiórkowska, E. Franek: **Rola oznaczenia witaminy D w praktyce klinicznej**, Choroby Serca i Naczyń, 2009, 203-210.
4. A. Sławińska: **Problem niedoboru witaminy D**, 2013, http://www.rsi2004.lubelskie.pl/doc/sty6/art/Slawinska_art.pdf [data dostępu: 11.05.2015].
5. U. Cegieła, J. Folwarczna, R. Janiec: **Kompendium farmakologii**, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012, 402.
6. J. Charzewska (ed.): **Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D**, Problemy Medycyny Rodzinnej, 4, 2009, 45-48.
7. K. Słedzińska, M. Góra-Gębka (ed.): **Pleiotropowe działanie witaminy D3 ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w chorobach układu pokarmowego u dzieci**, Medycyna Wieku Rozwojowego, 14(1), 2010, 59-67.
8. P. Piudowski, E. Kaczmarewicz (ed.): **Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej: Rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D**, Endokrynologia Polska, 64(4), 2013.
9. B. Grygiel-Górniak, M. Puszczewicz: **Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii**, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 68, 2014, 359-368.
10. M. Peterlik, S. Boonen (ed.): **Vitamin D and Calcium Insufficiency-Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem**, International Journal of Environmental Research and Public Health, 6, 2009, 2585-2607.
11. S. Jabłońska, T. Chorzelski: **Choroby skóry. Dla studentów i lekarzy. IV**, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 186-192, 235-287.
12. M. Chmielnicka, A. Woźniacka (ed.): **Czy przewlekła glikokortykosteroidoterapia wpływa na stężenie $25(\text{OH})\text{D}_3$ w surowicy chorych na pęcherzycę?**, Przegląd Dermatologiczny, 4(101), 2014, 288-293.
13. J. Pawlak, A. Doboszyńska: **Witamina D w chorobach alergicznych**, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 68, 2014, 1152-1170.
14. M. Noszczyk: **Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska**, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
15. A. Kuryłowicz, T. Bednarczuk (ed.): **Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych**, Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology, 58(2), 2007, 140-152.
16. M. Kolanko, L. Brzezińska-Wcisło: **Stężenie kalcydiolu u chorych na łuszczycę leczonych fototerapią UVB 311**, Postępy Nauk Medycznych, 10, 2012, 787-793.
17. J. Bogaczewicz, A. Sysa-Jędrzejowska (ed.): **Niedobór witaminy D u chorych na toczeń rumieniowaty układowy**, Dermatologia Kliniczna, 10(3), 2008, 129-134.
18. K. Pałgan, Z. Bartuzi: **Czynniki genetyczne i środowiskowe w rozwoju alergii na pokarmy**, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 66, 2012, 388.
19. A.A. Benson (ed.): **The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases**, Allergy, 67, 2012, 296-301.
20. A. Rorie (ed.): **Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study**, Ann Allergy Asthma Immunol., 112(4), 2014, 376-382.
21. V.A. Varney, A. Warner: **The Successful Use of Vitamin D in Physical Urticaria**, Allergy & Therapy, 2014, 5-6.
22. A. Bronikowska, D. Wojnowska: **Zastosowanie retinoidów w dermatologii**, Nowa Medycyna – Dermatologia V, 1, 2003.
23. R. Śpiewak: **Fotodermatozy, czyli choroby skóry prowokowane przez światło**, Kosmetyka Profesjonalna, 3, 2009, 42, 46.
24. J.J. Cannell, B.W. Hollis: **Stosowanie witaminy D w praktyce klinicznej**, Alternative Medicine Review, 2008.
25. A. Rustecka, A. Jung (ed.): **Znaczenie witaminy D w chorobach atopowych u dzieci**, Pediatr. Med. Rodz., 9(1), 2013, 41-45.
26. M. Pelczyńska, I. Jaroszewicz (ed.): **Właściwości biologiczne kalcytriolu i jego nowych analogów – potencjalne zastosowanie terapeutyczne**, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 59, 2005, 129-139.
27. K. Romańska-Gocka: **Farmakoterapia łuszczycy**, Farmacja Polska, 2009, 647-654.
28. **Portal Dbam o Zdrowie. Łuszczycza – objawy, choroby, leki, leczenie i porady zdrowotne**, <http://www.doz.pl/tagi/t260-luszczycza> [data dostępu: 28.05.2015].
29. W. Jakubas-Kwiatkowska (ed.): **Hipokalcemia w praktyce klinicznej – przyczyny, objawy i leczenie**, Choroby Serca i Naczyń, 2(4), 2005, 232-237.