

Rolul vitaminei D la nivel cutanat

The role of vitamin D in the skin

Asist. Univ. Dr. Ana Maria Alexandra STĂNESCU¹, Șef Lucr. Dr. Ioana Veronica GRĂJDEANU¹,
Asist. Univ. Dr. Constantin ȘTEFANI¹, Șef Lucr. Dr. Cristian BEJAN, Dr. Cristian PAPANĂU²,
Șef Lucr. Dr. Camelia Cristina DIACONU^{1,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Medicină Legală SJML Dâmbovița, România

³Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București, România

REZUMAT

Vitamina D este din ce în ce mai studiată la nivel global, cu atât mai mult cu cât deficiența acesteia este foarte des întâlnită. Rolul vitaminei D și importanța acesteia au fost demonstrate în numeroase studii, vitamina D fiind implicată în formarea osoasă, la nivel cerebral, cardiac, muscular, la nivelul sistemului imunitar și la nivelul pielii. Deficiența vitaminei D a atras atenția în numeroase afecțiuni, cum ar fi: cancerele, bolile autoimune, tulburările cardiovasculare și neurologice, infecții. Din punct de vedere dermatologic, deficitul vitaminei este asociat în multiple afecțiuni, devenind o preocupare în practica dermatologică.

Cuvinte cheie: vitamina D, piele, deficiență

ABSTRACT

Vitamin D is increasingly being studied globally, especially since its deficiency is very common. The role of vitamin D and its importance have been demonstrated in many studies, vitamin D being involved in bone formation, brain, cardiac, muscular, immune system and skin. Deficiency of vitamin D has attracted attention in many diseases, such as cancers, autoimmune diseases, cardiovascular and neurological disorders, infections. From a dermatological point of view, vitamin D deficiency is associated with multiple disorders, becoming a concern in dermatological practice.

Keywords: vitamin D, skin, deficiency

INTRODUCERE

Vitamina D3 (colecalfiferol), produsă în piele prin radiație solară UVB (290-315 nm) de 7-dehidrocolesterol (7 DHC), este principala sursă de vitamină D cunoscută la om. Producția colecalfiferolului depinde de factorii care afectează UVB, cum ar fi latitudinea geografică, anotimpul, ora zilei, dacă este înnorat, poluarea, culoarea pielii, îmbătrânirea cutanată. Atunci când ne expunem la soare, 7-dehidrocolesterolul este transformat în previtamina D3. Sinteza colecalfiferolului din sânge intră în circulație și este le-

gată de proteina care leagă vitamina D (DBP) și atinge nivelul maxim în circulație după aproximativ 24 de ore, colecalfiferolul este apoi metabolizat în ficat în 25-hidroxitamina D [25 (OH) D sau calcidiol]. S-25 (OH) D este în continuare hidroxilat în rinichi într-un hormon activ biologic 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH) 2D sau calcitriol] (1,2,3,4).

Vitamina D este de fapt un prohormon steroid, solubil în grăsimi, care are funcții endocrine, paracrine și autocrine. Efectele endocrine ale

Autor de corespondență:

Ana Maria Alexandra Stănescu, Intrarea Pinului nr. 34, bl. 6, ap. 10, sector 6, cod poștal 060564, București, România
E-mail: alexandrazotta@yahoo.com

vitaminei D sunt implicate în principal în homeostazia serică de calciu. Efectele paracrine și autocrine ale vitaminei D depind de transcripția genetică, unică față de tipul de celule care exprimă receptorii de vitamina D nucleară. Deficitul de vitamina D a fost asociat cu un risc crescut de osteoporoză, infecții, cancer, depresii, boli autoimune, cardiovasculare și dermatologice (5,6,7).

Vitamina D – diferențierea și proliferarea cutanată

Pielea nu este doar sursa de vitamina D pentru organism, ci este capabilă să răspundă la metabolitul activ al vitaminei D, 1,25 (OH) 2D – atât 1,25 (OH) 2D cât și receptorul său (VDR) joacă roluri esențiale în piele (8).

Atât calciul, cât și 1,25 (OH) 2D au funcții importante și interacționează în reglarea procesului de diferențiere a pielii. 1,25 (OH) 2D crește expresia involucrinului, transglutaminazei, loricrinei, filaggrinului și crește formarea învelișului cornificat al keratinocitelor în timp ce inhibă proliferarea. Aceste acțiuni se datorează parțial capacității 1,25 (OH) 2D de a crește nivelurile intracelulare de calciu obținute prin inducerea receptorului de calciu și fosfolipaza C (9,10).

Vitamina D – efect antimicrobial cutanat

1,25 (OH) 2D și receptorul său reglementează prelucrarea glicozilceramidului cu catenă lungă care sunt critice pentru formarea barierei cutanate, fiind esențială pentru protejarea pielii; mai mult, ele induc receptorul 2, cum ar fi receptorul (TLR2) și coreceptorul său CD14, care inițiază răspunsul imun înăscut în piele. Activarea acestor receptori duce la inducerea CYP27B1, care, la rândul său, induce catelicidina, având ca rezultat uciderea organismelor invazive (11,12).

Vitamina D – imunitate înăscută cutanată și imunitate adaptivă cutanată

S-au efectuat cercetări asupra mecanismelor celulare și moleculare care stau la baza acțiunilor vitaminei D asupra agentului patogen care cauzează TBC, *Mycobacterium tuberculosis*. Într-un studiu realizat acum 28 de ani, s-a arătat că 1,25 (OH) 2D activ reduce proliferarea *Mycobacterium tuberculosis* în macrofage, acest efect fiind amplificat de interferonul γ și citokin (IFN γ), un stimulator de macrofage (13). Studii recente sugerează că monocitele promovează activarea localizată a vitaminei D ca răspuns la *Mycobacterium tuberculosis*, cu legarea de 1,25 (OH) 2D rezultată la VDR endogenă. În acest fel, vitamina D poa-

te acționa pentru a modula expresia genelor ca răspuns la provocarea imunitară *Mycobacterium tuberculosis* – un mecanism clasic intracrinic. Analizele funcționale au arătat că inducerea mediată de 25OHD a catelicidinei coincide cu o distrugere sporită a *Mycobacterium tuberculosis* în monocite. Persoanele cu deficit de 25OHD vor fi mai puțin capabile să susțină inducerea monocitelor de activitate antibacteriană și, prin urmare, pot prezenta un risc mai mare de infecție (14,15).

Citokinele din celulele T joacă un rol esențial în amplificarea și în atenuarea producției de catelicidină mediată de vitamina D, producerea de citokine de către monocite fiind esențială pentru metabolizarea intracrină a vitaminei D în acest tip de celule (16,17). Vitamina D poate să influențeze răspunsurile imune înăscute la agenții patogeni prin efectele asupra prezentării antigenului prin macrofage sau celule dendritice, acestea fiind cunoscute că exprimă VDR și s-a demonstrat că administrarea 1,25 (OH) 2D inhibă maturarea celulelor dendritice, suprimă prezentarea antigenului și promovează răspunsul celulelor T tolerogenice (18,19).

S-a demonstrat expresia VDR atât în celulele T, cât și în celulele B, exprimarea VDR de către aceste celule a fost doar funcțională imunologic în celulele proliferative active, sugerând un rol antiproliferativ pentru 1,25 (OH) 2D pe aceste celule. Celulele T helper par a fi principala țintă pentru 1,25 (OH) 2D, care poate suprima proliferarea celulelor Th precum și producerea citokinelor modulate de aceste celule. Imunitatea mediată celular și umoral este susținută de subgrupuri de celule Th cu profile distincte de citokine: Th1 (IL-2, IFN γ , factorul de necroză tumorală alfa) și Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) (20). In vitro, 1,25 (OH) 2D inhibă citokinele Th1 și promovează citokinele Th2. Un alt grup de celule Th cunoscute a fi influențate de vitamina D sunt celulele T secretoare de interleukină-17 (IL-17) (Th17) (21,22).

Încă este incert mecanismul prin care variațiile în statutul vitaminei D pot influența celulele T, în ciuda rapoartelor care leagă concentrațiile serice de 25OHD cu populațiile specifice de celule T. Există patru mecanisme potențiale prin care serul 25OHD se crede că influențează funcția celulelor T; 1 – efectele directe asupra celulelor T mediate prin sistemul 1,25 (OH) 2D sistemic; 2 – efectele indirecte asupra prezentării antigenului asupra celulelor T mediate prin expresia DC localizată a CYP27B1 și sinteza intracrină a 1,25 (OH) 2D; 3 – efectele directe ale 1,25 (OH) 2D asupra celulelor T după

sinteza formei active a vitaminei D de către monocite sau DC-uri care exprimă CYP27B1 – un mecanism paracrin; 4 – conversia intracrină a 25OHD la 1,25 (OH) 2D de către celulele T (14,23,24).

Studiile au confirmat efectele directe ale 1,25 (OH) 2D asupra homeostaziei celulelor B, cu inhibarea celulelor plasmatiche și diferențierea celulelor de memorie cu comutare de clasă. Aceste efecte dau un sprijin suplimentar rolului propus de vitamina D în tulburările autoimune legate de celulă B, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (25).

Vitamina D – foliculul de păr și glanda sebacee

Este susținut conceptul că VDR poate juca un rol vital în întreținerea postnatală a foliculului pilos. Celulele papile mezodermale și keratinocitele epidermale ale tegumentului rădăcinii externe (ORS) exprimă VDR în grade diferite în corelație cu etapele ciclice ale părului (26). O aplicație potențială pentru vitamina D este în alopecia indusă de chimioterapie; calcirulul local a demonstrat că protejează împotriva alopeciei induse de chimioterapie, cauzată de paclitaxel și ciclofosfamidă, însă nu și în cazul de chimioterapie cauzată de o combinație de 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă și o combinație de ciclofosfamidă, metotrexat și 5-fluorouracil (27).

Sinteza locală sau metabolizarea metabolitului de vitamina D pot fi importante pentru reglarea creșterii și a altor funcții celulare în glandele sebacee, iar glandele sebacee reprezintă ținte promițătoare pentru terapia cu analogi de vitamina D sau pentru modularea farmacologică a sintezei / metabolismului calcitriolului (28,29).

Vitamina D – vindecare și fotoprotecție

1,25-dihidroxitamina D3 reglează expresia catelicidinei (LL-37 / hCAP18), o proteină antimicrobiană care pare să medieze imunitatea în-născută în piele prin repararea țesuturilor. Cateclidul modulează inflamația la nivel cutanat, induce angiogeneza și îmbunătățește reepitelizarea (procesul de restabilire a barierei epidermice pentru a restabili o barieră funcțională care protejează celulele subiacente de expune-

rile de mediu). Forma activă a vitaminei D și a analogilor săi s-a dovedit a regla expresia catelicidinei în keratinocitele cultivate (12,30,31).

Fotolezarea se referă la deteriorarea pielii indusă de lumina ultravioletă; în funcție de doză, aceasta poate duce la deteriorarea ADN, răspunsurile inflamatorii, apoptoza celulelor pielii, îmbătrânirea pielii și cancerul de piele. Unele studii au arătat că 1,25-dihidroxitamina D3 aplicată topic înainte sau imediat după iradiere prezintă efecte fotoprotective. Efectele documentate asupra celulelor pielii includ scăderea deteriorării ADN-ului, reducerea apoptozei, supraviețuirea crescută a celulelor și scăderea eritemului (32,33).

Vitamina D – bolile dermatologice

S-a demonstrat într-o serie de afecțiuni dermatologice implicarea vitaminei D; psoriazisul – o mare parte a pacienților suferă de deficit de vitamina D (34,35,36); cancerul cutanat – vitamina D poate avea un efect protector, care reduce riscul de cancer și mortalitatea asociată cancerului (37); acneea – recent s-a demonstrat că P. acnes este un inductor puternic al Th17 și că 1,25OH2D inhibă diferențierea Th17 indusă de P. acnes (38,39); rozaceea – nivel relativ ridicat al serului de vitamina D la pacienții cu rozacee, ceea ce sugerează că nivelurile crescute ale vitaminei D pot duce la dezvoltarea de rozacee (40). Alte afecțiuni includ: vitiligo, alopecie, pemphigus vulgaris, pemfigoid bulos, dermatită atopică.

CONCLUZII

Este clară relația dintre vitamina D și piele. Pielea reprezintă sursa acestei vitamine; în același timp, vitamina D are un puternic impact în ceea ce privește sănătatea pielii, deficitul fiind incriminat în numeroase afecțiuni dermatologice. Ar trebui urmărit cu strictețe nivelul seric al vitaminei D și suplimentarea acesteia în cazul deficitului, urmărind prevenția anumitor afecțiuni în care este implicat deficitul vitaminei D.

Mențiuni

Toți autorii au contribuție egală la realizarea acestui articol.

BIBLIOGRAFIE

1. M Wacker, MF Holick. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 5 (2013), pp. 51-108
2. WG Tsiaras, MA Weinstock. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm. Venereol.*, 91 (2011), pp. 115-124
3. MH Kroll, C Bi, CC Garber, HW Kaufman, D Liu, A Caston-Balderrama, K Zhang, N Clarke, M Xie, RE Reitz, SC Suffin, MF Holick. Temporal

- relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS ONE*, 10 (2015), p. e0118108
4. A Hossein-Nezhad, MF Holick. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin. Proc.*, 88 (2013), pp. 720-755
 5. J Hilger, A Friedel, R Herr, T Rausch, F Roos, DA Wahl, DD Pierroz, P Weber, K Hoffmann. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*, 111 (2014), pp 23-45
 6. KK Reddy, BA Gilchrist. What is all this commotion about vitamin D? *J Invest Dermatol*, 130 (2010), pp 321-326
 7. Ana Maria Alexandra Stănescu, Alexandru Matei, Ioana Veronica Grăjdeanu, Ekua Asafoaba Appiah, Cristi Paparău, Călin Giurcăneanu. Asocierea între psoriazis și sindromul metabolic, corelată cu deficitul vitaminei D în ambele afecțiuni. *Revista Medicală Română* 2016; 1: 81-85
 8. Stanescu AMA, Grajdeanu IV, Bejan GC, Iancu MA, Appiah EA, Peagu R. Sindromul metabolic în raport cu nivelul seric al vitaminei D corelat cu afectarea cutanată. *Revista Medicala Romana Vol LXIV, Nr 4*, 2017; 300-304
 9. DD Bikle, S Pillai. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. *Endocr Rev*, 14 (1993), pp 3-19
 10. NP Hawker, SD Pennypacker, SM Chang, DD Bikle. Regulation of human epidermal keratinocyte differentiation by the vitamin D receptor and its coactivators DRIP205, SRC2, and SRC3. *J Invest Dermatol*, 127 (2007), p 874
 11. Y Oda, Y Uchida, S Moradian, D Crumrine, PM Elias, DD Bikle. Vitamin D receptor and coactivators SRC 2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol*, 129 (2009), pp 1367-1378
 12. J Schaubert, RA Dorschner, AB Coda, AS Büchau, PT Liu, D Kiken et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*, 117 (2007), pp 803-811
 13. GA Rook, J Steele, L Fraher, S Barker, R Karmali, J O'Riordan et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*, 57 (1986), pp 159-163
 14. M Hewison. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76 (2012), pp 315-325
 15. PT Liu, S Stenger, H Li, L Wenzel, BH Tan, SR Krutzik et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311 (2006), pp 1770-1773
 16. K Edfeldt, PT Liu, R Chun, M Fabri, M Schenk, M Wheelwright et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107 (2010), pp 22593-22598
 17. PT Liu, M Schenk, VP Walker, PW Dempsey, M Kanchanapoomi, M Wheelwright et al. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One*, 4 (2009), p e5810
 18. A Brennan, DR Katz, JD Nunn, S Barker, M Hewison, LJ Fraher et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology*, 61 (1987), pp 457-461
 19. L Adorini, G Penna, N Giarratana, M Uskokovic. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem*, 88 (2003), pp 227-233
 20. AK Abbas, KM Murphy, A Sher. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 383 (1996), pp 787-793
 21. JM Lemire, DC Archer, L Beck, HL Spiegelberg. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*, 125 (1995), pp 1704S-1708S
 22. A Boonstra, FJ Barrat, C Crain, VL Heath, HF Savelkoul, A O'Garra. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*, 167 (2001), pp 4974-4980
 23. G Penna, S Amuchastegui, N Giarratana, KC Daniel, M Vulcano, S Sozzani et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 178 (2007), pp 145-153
 24. LE Jeffery, F Burke, M Mura, Y Zheng, OS Qureshi, M Hewison et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*, 183 (2009), pp 5458-5467
 25. S Chen, GP Sims, XX Chen, YY Gu, S Chen, PE Lipsky. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 179 (2007), pp 1634-1647
 26. KT Amor, RM Rashid, P Mirmirani. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J*, 16 (2010), p 3
 27. J Wang, Z Lu, JL Au. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res*, 23 (2006), pp 2505-2514
 28. J Reichrath, Ch Schuler, M Seifert, Ch Zouboulis, W Tilgen. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Exp Dermatol*, 15 (2006), p 643
 29. J Reichrath. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol*, 16 (2007), pp 618-625
 30. AF Gombart, N Borregaard, HP Koeffler. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*, 19 (2005), pp 1067-1077
 31. JD Heilborn, MF Nilsson, G Kratz, G Weber, O Sørensen, N Borregaard et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol*, 120 (2003), pp 379-389
 32. KM Dixon, SS Deo, G Wong, M Slater, AW Norman, JE Bishop et al. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97 (2005), pp 137-143
 33. KM Dixon, SS Deo, AW Norman, JE Bishop, GM Halliday, VE Reeve et al. In vivo relevance for photoprotection by the vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103 (2007), pp 451-456
 34. Stanescu AMA, Matei A, Grajdeanu IV, Appiah EA, Giurcăneanu C. The Multifactorial approach in the management of psoriasis and its associated comorbidities. *Revista Practica Medicală* 2016; 11,1(43): 49-52
 35. Stanescu AMA, Grajdeanu IV, Diaconu C, Iancu MA, Stefani C. Evoluția psoriazisului prenatal și postnatal, afectarea fătului, modificări imune și hormonale, tratament. *Practica Medicală Vol13, Nr 1(54):* 2018; 36-40
 36. Stanescu AMA, Diaconu C, Iancu MA, Bejan GC, Stefani C, Grajdeanu IV. Psoriazisul și bolile cardiovasculare: Actualități în cercetarea medicală. *Revista Medicală Română, Vol LXV, Nr 1:* 2018; 41-44
 37. N Nemazannikova, K Antonas, CR Dass. Role of vitamin D metabolism in cutaneous tumour formation and progression. *J Pharm Pharmacol*, 65 (2013), pp 2-10
 38. GW Agak, M Qin, J Nobe, MH Kim, SR Krutzik, GR Tristan et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*, 134 (2) (2014), pp 366-373
 39. Ana Maria Alexandra Stanescu, Ioana Veronica Grajdeanu, Ana Maria Goanta, Calin Giurcăneanu. Acneea fulminans – urgență medicală în practica medicului de familie. *Practica Medicală VolXII, Nr 4:* 2017; 224-227
 40. O Ekiz, I Balta, BB Sen, MC Dikilitaş, P Ozuğuz, EN Rifaioğlu. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol* (2013), p 28