

# Rola witaminy D w łysieniu plackowatym

## The role of vitamin D in alopecia areata

Katarzyna M. Chyl-Surdacka, Agnieszka Gerkowicz, Grażyna Chodorowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Przeegl Dermatol 2016, 103, 185–188  
DOI: 10.5114/dr.2016.59142

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
witamina D, niedobór witaminy D,  
łysienie plackowate, VDR.

**KEY WORDS:**  
vitamin D, deficiency of vitamin D,  
alopecia areata, VDR.

Łysienie plackowate jest chorobą zapalną charakteryzującą się nieblichowaciejącą utratą włosów, której patogenezą, pomimo częstego występowania u pacjentów dermatologicznych, nie została dostatecznie poznana. Ostatnio podkreśla się udział procesów autoimmunologicznych, na co wskazuje obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom mieszków włosowych, a także nacieki zapalne ze wzmożoną ekspresją cytokin w otoczeniu mieszka. Witamina D spełnia wiele ważnych funkcji w organizmie człowieka – odpowiada za utrzymanie prawidłowej homeostazy wapnia, jest także ważnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej. Jej działanie odbywa się głównie za pośrednictwem jądrowego receptora zlokalizowanego na powierzchni komórek dendrytycznych, makrofagów, limfocytów B, limfocytów T, keratynocytów oraz na komórkach brodawki mieszka włosowego. Witamina D działa supresyjnie na komórki układu immunologicznego, a jej niedobór może mieć znaczenie w procesach patofizjologicznych łysienia plackowatego. Dotychczasowe dane sugerują, że suplementacja witaminą D<sub>3</sub> jest wartą rozważenia opcją terapeutyczną u chorych na łysienie plackowate.

### ABSTRACT

Alopecia areata is an inflammatory disease with noncicatricial hair loss. Despite its high prevalence in the dermatological patient population, the pathogenesis is not sufficiently understood. In recent years, the contribution of autoimmune processes has been emphasized, as indicated by the presence of autoantibodies against hair follicle antigens and inflammatory cell infiltrates with increased expression of cytokines around the hair follicle. Vitamin D performs many important functions in the human body – is responsible for maintaining calcium homeostasis but is also an important regulator of the immune response. It acts mainly via the nuclear vitamin D receptor located on the surface of dendritic cells, macrophages, B and T cells, keratinocytes and cells of the hair follicle papillae. Vitamin D suppresses the immune system cells, and its deficiency may be important in pathophysiological phenomena in alopecia areata. According to current data, vitamin D supplementation may be a therapeutic option worth considering in patients with alopecia areata.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
Katarzyna M. Chyl-Surdacka  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Dermatologii  
Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny  
w Lublinie  
ul. Radziwiłłowska 13  
20-080 Lublin  
tel.: +48 508 320 087  
e-mail: kasiachyl@gmail.com

## WPROWADZENIE

Łysienie plackowate (*alopecia areata* – AA) jest najczęstszą przyczyną niebliznowaciejącej utraty włosów [1]. Pomimo niemałej częstości występowania na świecie (0,1–0,2%) i dużej częstości u pacjentów dermatologicznych (0,7–3,8%) procesy patofizjologiczne, które prowadzą do wystąpienia i rozwoju choroby, nie zostały dotychczas wyjaśnione [1–4]. Wśród możliwych przyczyn wymienia się stres, czynniki infekcyjne, szczepienia, czynniki hormonalne i genetyczne, chociaż wielu autorów uważa, że ujawnienie się choroby oraz jej kliniczne nasilenie zależy prawdopodobnie od współwystępowania wielu czynników etiologicznych [1–3]. Dane z ostatnich lat wydają się potwierdzać wcześniejsze sugestie o znacznym udziale procesów autoimmunologicznych w rozwoju tej choroby. Wiele obserwacji podtrzymuje ten pogląd, między innymi obecność w surowicy pacjentów autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom mieszków włosowych, współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych, jak również poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych [2–4]. W obrębie i wokół mieszków włosowych w ogniskach łysienia stwierdza się nacieki zapalne złożone głównie z limfocytów Th1, a także wzmożoną ekspresję produkowanych przez te komórki cytokin prozapalnych, w tym interleukiny 2 i 1 (IL-2, IL-1) oraz interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [2–4].

Wśród obserwowanych zjawisk patofizjologicznych szczególne zainteresowanie budzi częstsze niż w populacji ogólnej współwystępowanie wielu chorób autoimmunologicznych. Do najczęstszych należy autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, stwierdzone u 8–28% chorych, chociaż wydaje się, że obecność autoprzeciwciał tarczycowych nie koreluje klinicznie z nasileniem AA [2–4]. Bielactwo nabyte (*vitiligo*) pojawia się u 3–8% pacjentów z AA w porównaniu z 1% w populacji ogólnej w USA, a atopowe zapalenie skóry jest dwa razy częstsze u pacjentów z AA niż w populacji ogólnej [2, 3]. Ponadto obserwuje się wiele innych chorób współistniejących z ciężkimi postaciami AA, w których tło immunologiczne i genetyczne odgrywa zasadniczą rolę, wśród nich: zespół Downa, choroba Addisona, autosomalny recesywny autoimmunologiczny zespół wielogruczółowy (APS-1), anemia złośliwa, łuszczyca, zespół Sjögrena, zapalenie błony naczyniowej oka, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba trzewna, wrzodziejące zapalenie jelit, *myasthenia gravis* i stwardnienie rozsiane [2–4]. Liczne dane wskazują, że łysienie plackowate jest w swojej istocie narządowo swoistą chorobą autoimmunologiczną, a badania z ostatnich lat skupiają się wokół poznania mediatorów, które uczestniczą w złożonym procesie patogenetycznym prowadzącym do rozwoju choroby i które mogłyby

się stać celem nowych opcji terapeutycznych. Wydaje się, że wśród tych możliwych czynników warto rozważyć rolę witaminy D.

## WITAMINA D

Witamina D jest hormonem, którego rola w utrzymaniu wapniowej homeostazy poprzez ułatwianie absorpcji wapnia i fosforu w jelitach, zmniejszanie wydalania tych pierwiastków przez nerki i promowanie mineralizacji kości, jest dobrze poznana [5–7]. Głównym jej źródłem jest endogenna synteza w skórze indukowana przez promieniowanie UVB, mniejsze znaczenie ma egzogenne pochodzenie z diety [5, 8]. Promienie UVB powodują przekształcenie prekursora 7-dehydrocholesterolu w prewitaminę D, która następnie pod wpływem ciepła ulega izomeryzacji do cholekalcyferolu. Ta forma jest następnie hydroksylowana w wątrobie przy udziale enzymu  $D_3$  – 25-hydroksylazy. Powstający produkt – 25-hydroksycholekalcyferol – uznawany jest za jedyny stabilny wskaźnik rzeczywistego stężenia witaminy D w organizmie ze względu na aż dwutygodniowy okres półtrwania [5, 8, 9]. Biologicznie aktywna postać witaminy D – 1,25-dihydroksywitamina D [ $1,25(OH)_2D_3$ ] – powstaje natomiast w kanalikach proksymalnych nerek jako efekt działania  $1\alpha$ -hydroksylazy i aktywnego wpływu parathormonu. Warto podkreślić, że aktywna forma witaminy D powstaje także w komórkach układu immunologicznego – makrofagach i komórkach dendrytycznych. Komórki te mają własną, swoistą  $1\alpha$ -hydroksylazę pod względem budowy identyczną z formą nerkową. Co ciekawe, postać „makrofagowa” enzymu jest regulowana nie przez stężenie wapnia i parathormonu, ale przez obecność wytworzonego w czasie reakcji zapalnej interferonu [8].

Witamina D oddziałuje na komórki docelowe głównie za pośrednictwem receptora jądrowego (ang. *vitamin D receptor* – VDR), ale może także wywierać efekt biologiczny w mechanizmie pozagenomowym [7, 8, 10–12]. Warto zauważyć, że receptor VDR znajduje się między innymi na powierzchni komórek dendrytycznych, makrofagów, limfocytów B, T, keratynocytów, a także w komórkach brodawki mieszkowa włosowego [5, 10]. Ekspresja receptorów VDR jest niezbędna dla prawidłowo przebiegającego cyklu włosowego, natomiast jej brak może powodować zmniejszenie różnicowania komórek naskórka i hamować wzrost mieszków włosowych [7, 13–15]. Wykazano, że  $1,25(OH)_2D_3$  hamuje produkcję cytokin prozapalnych (IL-2, IFN- $\gamma$ ) przez limfocyty Th1 [5, 8, 10]. Mechanizm ten ma istotne znaczenie w rozwoju chorób, w których komórki Th1 są istotnymi mediatorami. Dlatego coraz częściej zwraca się uwagę na możliwy udział niedoboru witaminy D

w patogenezie niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak choroby zapalne jelit, cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów [5, 9, 16, 17].

Stwierdzono, że hamowanie odpowiedzi immunologicznej przez witaminę D odbywa się również na poziomie komórek prezentujących antygeny. Pod wpływem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  istotnie obniża się ekspresja antygenów MHC klasy II na monocytach, co wpływa na zmniejszenie zdolności pobudzania limfocytów T [5]. Dodatkowo redukcji ulega ekspresja receptorów kostymulujących CD40, CD80, CD86 determinujących zdolność komórek prezentujących antygeny do zapewnienia drugiego sygnału niezbędnego do aktywacji limfocytów T [5, 8]. Witamina D blokuje różnicowanie komórek dendrytycznych z ich prekursorów, a także namnażanie limfocytów T, powoduje natomiast aktywację komórek T-regulatorowych [5, 9]. Stwierdzono upośledzoną produkcję przeciwciał przez limfocyty B w wyniku działania aktywnej formy witaminy D [8, 10].

#### WITAMINA D W ŁYSIENIU PLACKOWATYM

Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że niedobór witaminy D może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju łysienia plackowatego [5, 6, 18]. Yilmaz i wsp. badali stężenie 25-hydroksywitaminy D [ $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] i 1,25-dihydroksywitaminy D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] w surowicy u 42 chorych z łysieniem plackowatym o różnym nasileniu (łysienie ograniczone, wężykowate i całkowite) oraz u 42 osób zdrowych [18]. U chorych stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie stężenia zarówno  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , jak i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano jednak korelacji pomiędzy stężeniem badanych parametrów a nasileniem utraty włosów, czasem trwania łysienia i występowaniem zmian w obrębie płytek paznokciowych [18]. Również Mahamid i wsp. obserwowali statystycznie istotne obniżone stężenie  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  u pacjentów z łysieniem plackowatym w porównaniu z grupą kontrolną [6].

W badaniach prowadzonych przez d'Ovidio i wsp. oceniano stężenie 25-hydroksywitaminy D [ $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] i parathormonu u 156 chorych z przewlekłym nawracającym łysieniem plackowatym i z utratą włosów obejmującą ponad 25% powierzchni głowy oraz u 148 zdrowych ochotników [9]. Stwierdzono obniżone stężenie [ $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] u chorych z łysieniem plackowatym, chociaż nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w porównaniu ze 148-osobową grupą kontrolną. Warto jednak zwrócić uwagę, że zmniejszone stężenie [ $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] (25-hydroksykalciferol) ( $< 20 \text{ ng/ml}$ ) stwierdzono u 42,4% chorych z łysieniem plackowatym. U pacjentów obserwowano kompensacyjny wzrost stężenia parathormonu,

co potwierdza rzeczywisty niedobór witaminy D [9]. Wyniki te są zbieżne z przedstawionymi ostatnio przez badaczy tureckich [5]. Autorzy, badając stężenie stabilnego metabolitu 25-hydroksykalciferolu u 86 chorych na łysienie plackowate, 44 chorych na bielactwo nabyte oraz u 58 osób zdrowych, stwierdzili obniżony poziom witaminy D ( $< 20 \text{ ng/ml}$ ) aż u 91% pacjentów z łysieniem plackowatym i u 71% z bielactwem w porównaniu z 33% osób zdrowych. Ponadto średnie stężenie 25-hydroksykalciferolu było istotnie mniejsze u chorych na łysienie plackowate w porównaniu z chorymi na bielactwo. W badaniu tym po raz pierwszy stwierdzono również istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem witaminy D a nasileniem utraty włosów ocenianej liczbą punktów w skali SALT (ang. *Severity of Alopecia Tool*) [5]. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy czasem trwania choroby a stężeniem witaminy D u pacjentów z łysieniem plackowatym i bielactwem, stwierdzono natomiast mniejsze stężenie witaminy D u kobiet z łysieniem plackowatym w porównaniu z chorymi mężczyznami. Autorzy sugerowali także możliwy wpływ czynników emocjonalnych na niedobór witaminy D u chorych na łysienie plackowate i bielactwo nabyte, gdyż stany te mogą być przyczyną pozostawania pacjentów w domu i wynikającej z tego faktu obniżonej skórnej syntezy witaminy D [5].

Ostatnio różne grupy badaczy stwierdziły zmniejszone stężenie witaminy D u osób z łysieniem plackowatym. Niewiele jest jednak badań oceniających potencjalną rolę suplementacji witaminą D jako metody leczenia łysienia plackowatego. Dlatego szczególnie ciekawe wydają się dane opublikowane przez Kim i wsp. [10]. Autorzy przedstawili dobry efekt kliniczny miejscowego zastosowania kalcypotriolu o stężeniu  $50 \mu\text{g/ml}$  raz dziennie w terapii ograniczonego łysienia plackowatego u 7-letniego chłopca. Po 3 miesiącach uzyskano całkowity odrost włosów, natomiast w ciągu 6 następnych miesięcy nie doszło do ponownego pojawienia się łysienia [10]. W wykonanej przed leczeniem biopsji skóry głowy stwierdzono brak ekspresji receptorów VDR w mieszkach włosowych pobranych z ognisk wyłysienia i ponowne ich pojawienie się po wystąpieniu odrostu włosów [10]. Przytoczone interesujące wyniki potwierdzają związek pomiędzy przywróconą w następstwie leczenia ekspresją receptora VDR a efektem klinicznym w postaci odrostu włosów i zarazem podkreślają udział witaminy D w łysieniu plackowatym.

Podsumowując – badania różnych autorów wskazują na występowanie niedoboru witaminy D u chorych na łysienie plackowate. Ze względu na rolę witaminy D w procesach zapalnych i immunologicznych w mieszkach włosowych i w skórze właściwej w jego otoczeniu wydaje się, że suplementacja witaminą D jest wartą rozważenia opcją terapeutyczną u chorych

na łysienie plackowate, jednak wymaga to przeprowadzenia dalszych badań.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. **Brzezińska-Wcisło L. (red.):** Choroby włosów i skóry owłosionej. Termedia, Poznań, 2015.
2. **Alkhalifah A.:** Alopecia areata update. *Dermatol Clin* 2013, 31, 93-108.
3. **Alkhalifah A., Alsantali A., Wang E., McElwee K.J., Shapiro J.:** Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 177-88.
4. **Jabbari A., Petukhova L., Cabral R., Clynes R., Christiano A.:** Genetic basis of alopecia areata. A road map for translational research. *Dermatol Clin* 2013, 31, 109-117.
5. **Cerman Aksu A., Solak Sarikaya S., Altunay Kivanc I.:** Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2014, 170, 1299-1304.
6. **Mahamid M., Abu-Elhija O., Samamra M., Mahamid A., Mahmud N.W.:** Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J* 2014, 16, 367-370.
7. **Lehman B.:** Role of vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol* 2009, 18, 97-108.
8. **Van Etten E., Mathieu C.:** Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005, 97, 93-101.
9. **d'Ovidio R., Vessio M., d'Ovidio F.D.:** Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata. *Dermatoendocrinol* 2013, 5, 271-273.
10. **Kim D.H., Lee J.W., Kim I.S., Choi S.Y., Lim Y.Y., Kim H.M. i inni:** Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol* 2012, 24, 341-344.
11. **Kuryłowicz A., Bednarczuk T., Nauman J.:** The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development. *J Invest Dermatol* 2002, 118, 11-16.
12. **Malloy P.J., Feldman D.:** The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2011, 347, 90-96.
13. **Xie Z., Komuves L., Yu Q.C., Elalieh H., Ng D.C., Leary C. i inni:** Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol* 2002, 118, 11-16.
14. **Malloy P.J., Feldman D.:** The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2011, 347, 90-96.
15. **Amor K.T., Rashid R.M., Mirmirani P.:** Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J* 2010, 16, 3.
16. **Arnsen Y., Amital H., Shoenfeld Y.:** Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 1137-1142.
17. **Baeke F., Van Etten E., Gysemans C., Overbergh L., Chantal M.:** Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2008, 29, 376-387.
18. **Yilmaz N., Serarslan G., Gokce C.:** Vitamin D concentrations are decreased in patients with alopecia areata. *Vitam Trace Elem* 2012, 1, 105-109.

Otrzymano: 21 VII 2015 r.

Zaakceptowano: 17 X 2015 r.