

Witamina A w kosmetologii i leczeniu dermatologicznym *Vitamin A in cosmetology and dermatological therapy*

Mariola Pawlaczyk¹, Katarzyna Korzeniowska²

¹ Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Stan skóry zależy od wpływu wielu czynników wewnątrz- i zewnątrzpochodnych, wśród których jednym z istotniejszych jest stres oksydacyjny. Mianem stresu oksydacyjnego określa się zaburzenie równowagi między natężeniem procesów oksydacyjnych, na które składają się wytwarzanie wolnych rodników i reaktywnych form tlenu, a szybkością ich unieszkodliwiania przez enzymy i antyoksydanty. W mechanizmach obronnych organizmu przeciwko stresowi oksydacyjnemu uczestniczą między innymi witaminy A, C i E. Celem pracy było omówienie wpływu witaminy A, o działaniu antyoksydacyjnym, na stan skóry. (*Farm Współ* 2013; 6: 57-61)

Słowa kluczowe: witaminy, skóra, stres oksydacyjny

Summary

The skin condition depends on many internal and external factors, with an oxidative stress as one of the most important. Oxidative stress may be defined as an imbalance between intensity of oxidation processes, mainly the production of free radicals and reactive oxygen forms and the speed of their neutralization by enzymes and antioxidants. Vitamins A, C, E participate in the protection of the human body against oxidation stress. The aim of this study was to present the role of one of the vitamins A with antioxidative properties on skin condition. (*Farm Współ* 2013; 6: 57-61)

Keywords: vitamins, skin, oxidative stress

Witaminy o działaniu antyoksydacyjnym

Stres oksydacyjny, określane także jako szok tlenowy, to brak równowagi pomiędzy wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (RFT) a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu. Powstawanie wolnych rodników w żywych organizmach jest wynikiem działania czynników zewnętrznych, przede wszystkim promieniowania ultrafioletowego i promieniowania jonizującego, reakcji obronnych układu immunologicznego oraz prawidłowych procesów fizjologicznych w różnych komórkach. Działanie enzymatycznych i nieenzymatycznych mechanizmów obronnych w warunkach fizjologicznych kontroluje te procesy. Zaburzenie równowagi prooksydacyjno-oksydacyjnej

przyczynia się do rozwoju wielu różnych reakcji patologicznych uszkadzających komórki i tkanki. Liczne związki o właściwościach przeciwutleniających, tworząc układ antyoksydacyjny, stanowią swoistą barierę ochronną. Taką rolę odgrywają również niektóre witaminy. Witaminy E i A, wraz ze swoją najistotniejszą prowitaminą - karotenem, pełnią rolę antyoksydantów w środowisku hydrofobowym, natomiast w środowisku hydrofilowym funkcje te pełni witamina C [1,2].

Właściwości witaminy A

Witamina A to jedna z najwcześniej odkrytych witamin. Już w starożytnym Egipcie, Grecji oraz Rzymie znano konsekwencję jej niedoboru, którą

określono jako kurzą ślepotę lub ślepotę zmierzchową i leczono podając gotowaną lub surową wątrobę zwierzęcą. Związek pomiędzy nieprawidłowym odżywianiem a rozwojem kurzej ślepoty dowiedziony został dopiero na przełomie XIX i XX wieku. W 1913 roku amerykańscy badacze, McCollum i Davis odkryli witaminę A w tranie a nazwę „witamina A” nadano jej w latach 20. XX wieku [3].

Witamina A to grupa organicznych związków chemicznych, spośród których pełną aktywność wykazuje jedynie retinol, będący formą alkoholową witaminy A. Do retinoidów zalicza się także inne formy: retinal (forma aldehydowa), kwas retinowy (forma kwasowa), pochodne estrowe retinolu (palmitynian i octan). Retinol i jego pochodne występują głównie w tłuszczach pochodzenia zwierzęcego: wątrobie i mleku. Aktywność witaminy A wykazuje także β -karoten, określany jako prowitamina A, występujący w produktach roślinnych. W krajach rozwijających się niedobory witaminy A, występujące głównie u dzieci, wynikają z jej niedostatecznej podaży w diecie, podczas gdy w krajach rozwiniętych są następstwem zaburzeń wchłaniania tłuszczu zwierzęcych, nieodpowiedniej diety czy anoreksji. Dlatego też w aptekach dostępne są suplementy diety pozwalające korygować niedobór tej witaminy [4]. Retinol i pochodne witaminy A wykazują cały szereg różnorodnych funkcji w ustroju. W skórze ich najważniejsza rola wiąże się z prawidłowym funkcjonowaniem naskórka [5].

Niedobory witaminy A manifestują się w skórze przede wszystkim wzmocnionym rogowaceniem mieszkowym, polegającym na występowaniu grudek mieszkowych z rogowaceniem w części centralnej, zlokalizowanych na wyprostnych powierzchniach kończyn, szorstkich w dotyku. Zmianom towarzyszyć może uogólniona suchość skóry (*xerosis*) oraz łamliwość i przerzedzenie włosów [6].

Poza wpływem na stan skóry, witamina A odgrywa istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych, zachodzących w ustroju człowieka: odbieranie bodźców wzrokowych w siatkówce oka i udział w procesie prawidłowego widzenia, regulacja aktywności komórek budujących tkankę kostną, udział w procesach rozrodczych i różnicowaniu komórek i tkanek, ochrona przed zakażeniem oraz wzmacnianie układu odpornościowego [7,8].

Obecność w cząsteczce witaminy A sprzężonego układu wiązań C=C w łańcuchu bocznym odpowiada za właściwości antyoksydacyjne, polegające na wyga-

szaniu tlenu singletowego oraz neutralizacji wolnych rodników powstających podczas peroksydacji lipidów.

Witamina A wykazuje szczególne powinowactwo do nabłonków oraz siatkówki oka [2,9].

Witamina A (retinol) i związki pochodne o podobnej budowie (pochodne retinolu) oraz pełniące podobne funkcje określane są jako retinoidy. Biologiczne działanie retinoidów zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Biologiczne efekty działania retinoidów [10]

Table 1. Biological effects of retinoids [10]

Właściwości biologiczne retinoidów
Działanie retinolu
➤ Wzrost zarodka
➤ Morfogeneza
➤ Różnicowanie i utrzymywanie tkanek nabłonkowych
➤ Reprodukacja
➤ Proces widzenia
Działanie retinoidów
➤ Regulacja procesów namnażania i różnicowania
➤ Zapobieganie nadmiernemu rogowaceni
➤ Zmiany przylegania komórkowego
➤ Działanie przeciwłojotokowe i przeciwtrądzikowe
➤ Działanie immunomodulujące i przeciwzapalne
➤ Zapobieganie nowotworom
➤ Terapia nowotworów
➤ Indukcja apoptozy
➤ Działanie na macierz zewnątrzkomórkową

Wymienione w tabeli działania retinoidów wiążą się z ich wpływem na stan skóry, bowiem biorą udział w proliferacji i różnicowaniu komórek nabłonka, dzięki działaniu antyoksydacyjnemu i fotoprotekcyjnemu opóźniają proces starzenia, wpływają na równomierne rozłożenie melaniny w naskórku, stymulują fibroblasty, dzięki czemu zwiększa się elastyczność skóry. Dlatego ta lipofilna witamina o silnych właściwościach antyoksydacyjnych wykorzystywana jest w dermatologii i kosmetologii.

Zastosowanie witaminy A

Kosmetyki zawierające witaminę A przeznaczone są do pielęgnacji skóry suchej i starzejącej się. Wyniki wielu badań potwierdziły skuteczność miejscowego stosowania retinoidów, tretinoiny i izotretinoiny, w łagodzeniu efektów starzenia skóry związanego z wiekiem. Rezultatem ich stosowania było spłycenie bruzd i zmarszczek oraz rozjaśnienie plam soczewicowatych oraz przebarwień. Badanie histologiczne wykazało mniej nasiloną atypię wśród komórek naskórka, zwiększoną syntezę kolagenu i nasiloną angiogenezę.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków dopuściła preparaty zawierające tretynoinę, do łagodzenia objawów fotostarzenia [11-16].

Preparaty z witaminą A do miejscowego stosowania na skórę powinny być chronione przed światłem i powietrzem, ponieważ witamina A bardzo szybko się utlenia. Efektywne działanie antyoksydacyjne wywiera ona w połączeniu z witaminą E [17].

Retinoidy regulują procesy rogowacenia i różnicowania keratynocytów, zmniejszają przyleganie i ułatwiają złuszczenie korneocytów, pobudzają syntezę kolagenu i angiogenezę. Zmniejszają także stan zapalny poprzez hamowanie zależnej od lipooksygenazy przemiany kwasu arachidonowego [6,18,19]. W tabeli 2 zestawiono retinoidy do stosowania miejscowego i ogólnego.

Podział retinoidów na generacje związany jest z ich budową chemiczną:

- I generacja – to związki monoaromatyczne uzyskane przez modyfikację grup na polarnym końcu i bocznym łańcuchu polienowym witaminy A;
- II generacja (tzw. aromatyczne) – to związki syntetyczne, w których pierścień benzenu zastąpił pierścień cykloheksenu;
- III generacja (tzw. arotinoidy, poliaromatyczne retinoidy) – to związki otrzymane przez cyklizację bocznego łańcucha polienowego [19,20].

Rezultatem stosowania retinoidów jest też normalizacji procesów złuszczenia w przewodach gruczołów łojowych oraz ograniczenie komedogenezy, poprzez ułatwienie ewakuacji wydzieliny gruczołów. Preparaty zawierające retinoidy stosuje się przede wszystkim w leczeniu różnych odmian trądziku pospolitego oraz

trądziku różowatego. Korzystny wpływ leków na procesy rogowacenia powoduje, iż są one wykorzystywane w terapii dermatoz grudekko-złuszczających. Wskazaniami do ich stosowania miejscowego są łuszczyca plackowata nie przekraczająca 20% powierzchni ciała, liszaj płaski, łupież czerwony mieszkowy. Długotrwałe stosowanie retinoidów miejscowych powoduje redukcję objawów fotostarzenia, takich jak: płytkie zmarszczki, przebarwienia i szorstkość, związana z nadmiernym rogowaceniem. Korzystny wpływ na procesy melanogenezy wiąże się ze stosowaniem miejscowym retinoidów w zaburzeniach pigmentacji: ostudzie, plamach soczewicowatych i przebarwieniach pozapalnych. Działanie antyproliferacyjne decyduje o wykorzystaniu leków w terapii miejscowej niektórych nowotworów skóry, beksarotenu w leczeniu pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórkowych, alitretinoiny w mięsaku Kaposiego a także w zapobieganiu i leczeniu raków skóry oraz rogowacenia słonecznego i leukoplakii błony śluzowej jamy ustnej. Innymi wskazaniami do leczenia miejscowego są brodawki płaskie, zaniki skórne indukowane długotrwałą miejscową kortykosteriodoterapią czy rozstępą [6,10,12,20].

Głównymi wskazaniami do systemowego leczenia retinoidami są łuszczyca i trądzik. Wprowadzenie do leczenia dermatologicznego tretinatu a później acitretiny umożliwiło skuteczną pomoc chorym na ciężkie odmiany łuszczyca: krostkowej uogólnionej i ograniczonej, erytrodermii łuszczycowej oraz łuszczyca plackowatej, odpornej na leczenie miejscowe czy fototerapię. Wskazaniem do leczenia acitretiną są także genodermatozy z zaburzeniami rogowacenia, w tym: choroba Dariera, różne odmiany rybiej łuski, rogowce dłoniowo-podeszwowe, łupież czerwony mieszkowy, zespół Papillon-Lefevre. Izotertinoina z kolei jest

Tabela 2. Retinoidy stosowane w leczeniu dermatologicznym [6,18,19]

Table 2. Retinoids used in dermatological treatment [6,18,19]

Retinoid	Typ retinoidu	Czas eliminacji
Retinoidy do stosowania miejscowego		
tretinoina	naturalny, I generacja	występuje w skórze
9-cis-kwas retinowy (alitertinoina)	naturalny, II generacja	występuje w skórze
adapalen	III generacja	nieznany
tazaroten	III generacja	16 godzin
Retinoidy do stosowania ogólnego		
Izotretinoina	naturalny, I generacja II generacja	20 godzin
Etretinat	II generacja	120 dni
Acitertin	III generacja	2 dni
Beksaroten	III generacja	7-9 godzin
Alitertinoina (9-cis-kwas retinowy)	II generacja	10 godzin

lekiem z wyboru w trądziku torbielowatym, przebiegającym z bliznowacieniem oraz nawrotowym, opornym na inne metody leczenia. Wykorzystuje się ją także w leczeniu eozynofilowego zapalenia mieszków włosowych (chorobie Ofuji) oraz eozynofilowego zapalenia mieszków włosowych towarzyszącego AIDS, trądziku różowatym piorunującym, trądziku ze stwardniałym obrzękiem twarzy. Retinoidy wykorzystywane są także w chemoprotekcyjnej raków skóry u chorych z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia, a więc: w przypadku skóry pergaminowej i barwnikowej (*Xeroderma pigmentosum*), w zespole nabłoniaków podstawnokomórkowych oraz u chorych po przeszczepach narządów. Oporne przypadki pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórkowych powinny być leczone beksarotenenem. Stosunkowo nowym lekiem przeznaczonym do leczenia ciężkich postaci wyprysku rąk jest alitretinoina [6,17,20,21]. Wymienione preparaty stosowane są też często w innych dermatozach, których mechanizm etiopatogenetyczny wskazuje na potencjalny dobry efekt terapeutyczny ich stosowania: toczeń rumieniowaty, liszaj płaski, ziarniniak obrączkowany, liszaj twardzinowy i wiele innych a także w stanach przednowotworowych (rogowacenie słoneczne, leukoplakia błony śluzowej jamy ustnej) i

nowotworach skóry [6]. Należy pamiętać o jednym z najbardziej poważnych działań niepożądanych tej grupy leków – teratogenności.

O ile retinoidy do stosowania miejscowego i ogólnego sprzedawane są na recepty, to preparaty zawierające witaminę A dostępne są bez ograniczeń w aptekach i - ze względu na podkreślane często korzyści wynikające z jej działania na skórę i jej przydatki - szeroko stosowane jako uzupełnienie diety. Zalecane normy spożycia witaminy A przedstawia tabela 3.

Nadmierne stosowanie suplementów diety lub preparatów farmaceutycznych zawierających witaminę A może prowadzić do hiperwitaminozy, objawiającej się między innymi zmianami skórnymi, łysieniem zwiększoną pobudliwością, bólami głowy oraz utratą apetytu [9].

Adres do korespondencji:

✉ Mariola Pawlaczyk

Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+48 22) 654 36 67

✉ mariolapawlaczyk@o2.pl

Tabela 3. Normy na witaminę A ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI) dla kobiet (K) i mężczyzn (M) [22]

Table 3. Established norm of vitamin A based on estimated average requirement (EAR) and recommended dietary allowance (RDA) and adequate intake (AI) for females and males [22]

Wiek (lata)	µg równoważnik retinolu/osobę/dobę				
	(EAR)		(RDA)		(AI)
0 - 0,5 0,5 - 1					400 500
1-3 4-6 7-9	280 300 350		400 450 500		
	K	M	K	M	
10 - 12	430	450	600	600	
13 - 18	490	630	700	900	
≥ 19	500	630	700	900	
Ciąża < 19 ≥ 19	Ciąża 530 530		750 770		
Laktacja < 19 ≥ 19	880 900		1200 1300		

Piśmiennictwo

1. Kulbacka J, Saczko J, Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol Merk Lek* 2009;27:44.
2. Rutkowski M, Matuszewski T, Kędziora J i wsp. Witaminy E, A i C jako antyoksydanty. *Pol Merk Lek* 2010;24:377.
3. McClean FC, Budy AM. Vitamin A, Vitamin D, Cartilage, Bones, and Teeth. W: Robert S. Harris (red.): *Vitamins and Hormones*. T. 21. Nowy Jork: Academic Press, Inc.; 1963. p. 51-52.
4. Winichagoon P. Thailand nutrition in transition: situation and challenges of maternal and child nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:6-15.
5. Miller SJ. Nutritional deficiency and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1982;21:1-30.
6. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R. *Dermatology*. Second Edition. Mosby Elsevier; 2008. p. 664-665, 1935-48.
7. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients* 2011;3:385-428.
8. Gutierrez-Mazariegos J, Theodosiou M, Campo-Paysaa F, et al. Vitamin A: a multifunctional tool for development. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22:603-10.
9. Gerig H, Przysławski J. *Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
10. Błoch K, Dylewski JB. Wpływ długotrwałego stosowania preparatów zawierających witaminę A na niektóre właściwości skóry. *Homines Hominibus* 2010;6:43-54.
11. Galus R, Zandecki Ł, Antyszko M, Borowska K i wsp. Fotostarzenie się skóry. *Pol Merk Lek* 2007;XXII:580.
12. Gianeti MD, Wagemaker TAL, Seixas VC, et al. The use of nanotechnology in cosmetic formulations: the influence of vehicle in the vitamin A. *Skin Penetration Current Nanoscience* 2012;8:526-34.
13. Gianeti MD, Gaspar LR, Camargo FB Jr, et al. Benefits of combinations of vitamin A, C and E derivatives in the stability of cosmetic formulations. *Molecules* 2012;17:2219-30.
14. Ellis CN, Weiss JS, Hamilton TA, et al. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin, retinoic acid for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(4 Pt 1):629-37.
15. Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. *Br J Dermatol* 1990;122:91-8.
16. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: results of 48-week, multicenter, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:(Pt 1):217-26.
17. Kuczyński S. Zastosowanie retinoidów w terapii starzejącej się skóry. *Medycyna Estetyczna i Przeciwstarzeniowa* 2006;4:161-7.
18. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Stoeckel K, Edwards D, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(Suppl 2):29-34.
19. Bojarowicz H, Płowiec A. Wpływ witaminy A na kondycję skóry. *Probl Hig Epidemiol* 2010;91:352-6.
20. Żaba R. Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. *Post Dermatol Alergol* 2006;23:61-174.
21. Garnock-Jones KP, Perry CM. Alitretinoin: in severe chronic hand eczema. *Drugs* 2009;69:1625-34.
22. Jarosz M, Bułhak-Jachymczak B (red.). *Normy żywienia człowieka*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.