

La vitamina D en dermatología: una revisión de la literatura

Vitamin D in dermatology: A literature review

Ana García Gil¹, Karen Sánchez Armendáriz², Judith Domínguez Cherit³

¹ Residente de dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

² Dermatóloga, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

³ Jefa División de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

RESUMEN

La vitamina D es una hormona liposoluble cuyas funciones autocrinas inhiben la progresión celular y promueven diferenciación y apoptosis a través de receptores en múltiples estirpes celulares. Los valores plasmáticos menores de 20 ng/ml se consideran deficientes y estudios recientes han relacionado este déficit con un incremento en casos de asma y alergias.

Sus funciones en el mantenimiento de la barrera epidérmica, la modulación de los péptidos antimicrobianos y la respuesta inmunológica repercuten en la fisiopatogenia de la dermatitis atópica, y se han relacionado con el desarrollo de otras patologías como psoriasis y vitiligo. La vitamina D induce la producción de genes reguladores de la foliculogénesis, lo que promueve la maduración y regeneración del folículo. Su función inhibidora en la proliferación y promoción de la diferenciación celular ha sido objeto de estudio en melanoma y cánceres de piel no melanoma.

PALABRAS CLAVE: *Vitamina D, dermatología.*

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble hormone whose autocrine signals inhibit cellular progression, differentiation and apoptosis via receptors in multiple cell lines. Plasma levels under 20 ng/mL are considered deficient, and recent studies have linked this deficiency with an increased incidence of asthma and allergies.

Its function in preserving the epidermal barrier, and modulating antimicrobial peptides and the immune response impacts the pathogenesis of atopic dermatitis, and has been related to the development of diseases such as psoriasis and vitiligo. Vitamin D induces production of foliculogenesis-regulating genes, thus promoting regeneration and follicle maturation. Its inhibitory role in the proliferation and promotion of cell differentiation has been studied in melanoma and non-melanoma skin cancers.

KEYWORDS: *Vitamin D, dermatology.*

Introducción

La vitamina D es una hormona liposoluble que se obtiene de la exposición solar, la dieta y los suplementos orales. Posee funciones endocrinas y autocrinas, las primeras a cargo de la homeostasis del calcio y las segundas dependientes de transcripciones genéticas en células que expresan su receptor, inhibiendo la progresión celular y promoviendo la diferenciación celular y la apoptosis.¹ Se ha descrito la presencia de receptores en hueso, cartílago, pelo, tejido adiposo, glándula suprarrenal, cerebro, intestino, estómago, riñón, páncreas, hígado, pulmón, múscu-

lo, linfocitos B y T activados, corazón, músculo de vasos, gónadas, próstata, parótida, mama, células paratiroides, timo, placenta, retina y tiroides.²

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D dietética proviene de alimentos como aceite de hígado de bacalao, queso, yema de huevo, salmón, atún, hígado y carne vacuna. Debido a que a veces es difícil obtener dichos productos algunos países, como Estados Unidos, fortifican sus fuentes alimentarias con vitamina D.

CORRESPONDENCIA

Ana García Gil ■ anagarciaGil@gmail.com

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA, Calzada de Tlalpan #4800, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.

La vitamina D que se sintetiza por exposición a la luz solar UVB proviene de la conversión del 7-dehidrocolesterol a pre-vitamina D₃, transformación que se lleva a cabo mediante un proceso térmico en la membrana plasmática de los queratinocitos basales y suprabasales. La vitamina D producida en la piel se liga a la proteína de unión, en tanto que la obtenida de la dieta se liga tanto a la proteína de unión como a lipoproteínas. Aproximadamente el 99% de los metabolitos de la vitamina D están unidos a la proteína. Las dos variantes de esta vitamina se hidroxilan en el hígado como 25-hidroxi-vitamina D, que es la principal forma circulante y sus niveles séricos reflejan el almacenamiento total corporal. Sin embargo, esta forma es inactiva y requiere de hidroxilación en riñón para activarse como 1-25 hidroxi-vitamina D (calcitriol).

Por su parte, los queratinocitos también expresan ambas enzimas y son capaces de producir calcitriol, independientemente de los procesos metabólicos de hígado y riñón. La vitamina D regula de manera negativa sus concentraciones en los queratinocitos a través de hidroxilasas y productos catabólicos (Figura 1).^{1,2,3,4}

Debido a que la melanina epidérmica absorbe la radiación UVB, su contenido determina el número de fotones que eventualmente resultarán en la síntesis de vitamina D, por lo que individuos con fototipo de piel IV-VI requieren 5 a 10 veces más exposición solar para sintetizar cantidades similares de vitamina. Algunos estudios sugieren que la capacidad de síntesis de vitamina D es similar en individuos con diferente pigmentación de la piel.^{5,6,7}

Los investigadores que informan de valores bajos de 25-hidroxi-vitamina D sérica en personas que viven en climas soleados atribuyen esta deficiencia al uso de protectores solares, obesidad, edad avanzada y déficit de ingesta dietaria.^{8,9} Si bien el uso de protectores solares en cantidades recomendadas podría afectar la síntesis de vitamina D, algunos estudios han revelado que no hay alteraciones en las concentraciones de vitamina, sugiriendo que la mayoría de las personas aplica estos productos en cantidades inferiores a las indicadas.^{10,11}

Valores recomendados y déficit

Las recomendaciones actuales respecto de la ingesta diaria de vitamina D obedecen a dos consideraciones: la función ósea y la exposición solar (asumiendo que ésta sea mínima o nula debido a la variabilidad del clima y la radiación UV). La mayoría de los estudios define un mínimo de 20 ng/ml para garantizar una buena salud ósea y mineral, aunque algunos autores que analizan patologías no óseas consideran como deseable un nivel de 30-40 ng/ml.²

La ingesta mínima recomendada en personas de 0 a 12 meses de edad es de 400 UI/día; entre 1 y 70 años, 600 UI/día; y mayores de 70 años, 800 UI/día. La ingesta máxima diaria recomendada como segura es 2500 UI/día, en individuos de 1-3 años; 3000 UI/día en el grupo de 4-8 años; y mayores de 9 años 4000 UI/día.¹² Sin embargo, la vitamina D tiene un buen perfil de seguridad en individuos sanos y diversas revisiones han demostrado que,

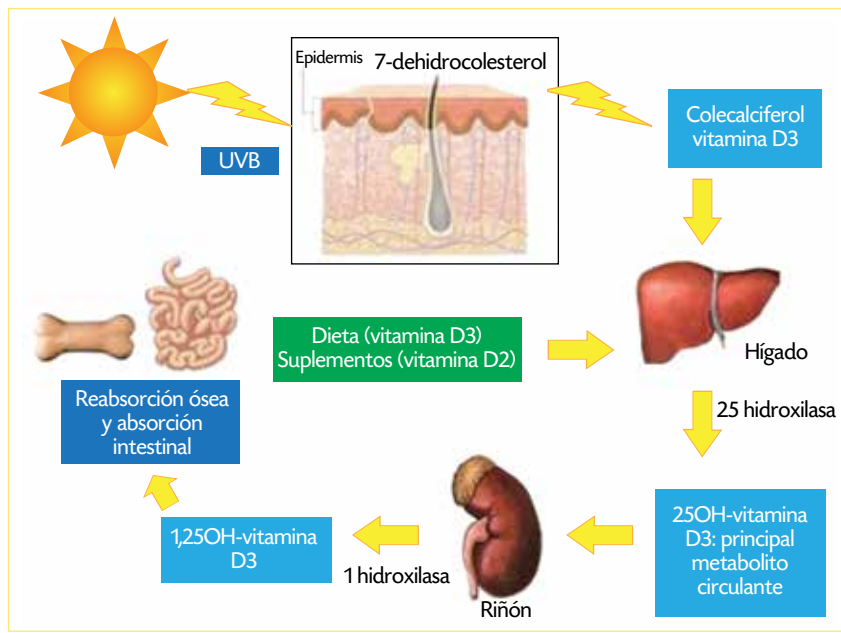


Figura 1. Metabolismo de la Vitamina D.

aun con ingestas de hasta 10,000 UI/día, no se observa toxicidad por Vitamina D ni hipercalcemia.^{8,13,14,15,16}

Hace poco se demostró una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en niños, adultos jóvenes, embarazadas y lactantes,² de allí que esté indicada la determinación de niveles séricos de vitamina D en mayores de 70 años, individuos obesos, fototipos IV-V, lactantes y pacientes con síndromes de malabsorción.^{8,9,17,18}

En países como Irán el déficit es muy prevalente sobre todo en mujeres adolescentes y preadolescentes,¹⁹ mientras que en Estados Unidos se observan valores bajos en una cuarta parte de los infantes de bajo nivel económico. En Canadá, un estudio publicó valores bajos en 10% de la población de 6 a 79 años y en niñas de bajo nivel socioeconómico,^{20,21} y en España se encontraron valores < 20 ng/ml en 51% de la población muestra.²²

En 2006 se llevó a cabo una investigación en 102 niños mexicanos de 2 a 12 años, los cuales representaban a 8 millones de escolares y preescolares del país, observándose que la concentración promedio de vitamina D fue de 38 ng/ml. No obstante, del total de la muestra, 16% de los niños presentó deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) y 23% alcanzó niveles de insuficiencia (< 28 ng/ml). Los preescolares tuvieron concentraciones promedio más bajas que los escolares independientemente de género, área de residencia, región y nivel socioeconómico. Los niños con IMC normal tuvieron menores concentraciones de vitamina comparados con los que presentaban sobrepeso u obesidad y los niños de áreas urbanas tuvieron concentraciones más bajas que los de áreas rurales. De hecho, las concentraciones de vitamina D en residentes del Distrito Federal fueron 30% más bajas que en los habitantes de otras regiones del país. Respecto del nivel socioeconómico, los niños de clase media tuvieron niveles séricos menores de vitamina D, a diferencia de los de clase alta quienes registraron las concentraciones más elevadas.²³

Vitamina D y alergias

En países occidentales, el déficit de vitamina D ha sido asociado con un incremento en el riesgo de padecer asma y enfermedades alérgicas. Estudios en recién nacidos de madres con ingesta inadecuada de vitamina D durante la gestación, asocian esta carencia con un mayor riesgo de sibilancias en infantes de 16 a 24 meses y niños de 3 y 5 años.^{24,25,26,27,28} Erkkola *et al.* informan que el consumo de comida rica en vitamina D durante el embarazo reduce el riesgo de asma y rinitis alérgica en los hijos.²⁹ Existe una correlación significativa entre los niveles bajos de vitamina D y la prevalencia de *rash*, estornudos, sinusitis y alergias. La administración de vitamina D a pacientes

asmáticos resistentes a esteroides, mejora la respuesta terapéutica debido, posiblemente, a la mayor producción de IL 10, la regulación de la expresión de receptores de esteroides o ambas.^{30,31}

Vitamina D e inmunidad en dermatitis atópica

El déficit de vitamina D se relaciona con disfunción de la barrera epidérmica. La vitamina D aumenta la expresión de involucrina, transglutaminasa, loricrina y filagrina, aumentando la producción y el desarrollo de la cornificación además de regular el procesamiento de las cadenas de glicocilceramidas.³² Los monómeros de filagrina participan en la compactación de los queratinocitos en el estrato córneo y son degradados en factores naturales de humectación que mantienen la hidratación del estrato córneo superior.^{33,34} Los sujetos con niveles bajos de vitamina D poseen pieles más secas, con menor contenido de agua.³⁵ La alteración de la barrera epidérmica no sólo permite la entrada de alérgenos, sino que también desencadena la activación de células de Langerhans y facilita la unión de antígenos a estas células a través de la barrera dañada.³⁶

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel que afecta 10-20% de los niños y 1-3% de los adultos. Estos individuos tienen mayor riesgo de infecciones cutáneas, tanto por un déficit en el sistema inmunológico innato como por su incapacidad para producir péptidos antimicrobianos (PAM) de gran espectro como catelicidina.^{37,38,39,40}

En los pacientes con dermatitis atópica se observa una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la severidad de la enfermedad.^{25,26} Calcitriol induce la expresión de catelicidinas en los queratinocitos y esto aumenta la actividad antimicrobiana contra *S. aureus*, Gram negativos, hongos y micobacterias.^{41,42,43,44,45} La vitamina D precipita la producción de péptidos antimicrobianos en macrófagos, linfocitos y monocitos, pero esta producción se ve afectada en concentraciones inferiores a 20 ng/ml.⁴⁶ La administración oral de vitamina D induce la producción de catelicidinas y la radiación UVB, *in vivo*, induce la expresión de péptidos antimicrobianos en los queratinocitos.^{37,47}

La mayoría de las células (linfocitos B y T, monocitos y células dendríticas) desarrollan receptores para vitamina D y ésta aumenta su potencial oxidativo, la producción de citoquinas, fosfatasa ácida y peróxido de hidrógeno, además de facilitar la movilidad y acción fagocítica de los neutrófilos.^{48,49,50,51,52}

La vitamina D inhibe la producción de células T y la activación de macrófagos, disminuyendo la produc-

ción de interferón gamma, IL 2, IL 17 e IL 22, moléculas que dominan las fases de la dermatitis atópica.^{53,54,55,56} En cambio, la vitamina incrementa la producción de IL 10, la cual reduce el desarrollo de células Th1 y Th2.^{57,58} La producción de IL 10 mediada por vitamina D en los mastocitos contribuye a suprimir la inflamación cutánea.⁵⁹ La vitamina D inhibe la diferenciación de monocitos en células dendríticas y también su maduración en células presentadoras de antígenos.⁶⁰

PAM son producidos por muchas células de la piel como queratinocitos, sebocitos, mastocitos, glándulas écrinas y otras células reclutadas en la piel, como neutrófilos y Natural Killers.^{61,62} Las catelicidinas y la B defensinas son los PAM más estudiados y caracterizados de la piel. La infección o la disrupción de la barrera cutánea induce formación de catelicidinas.^{63,64,65} En pacientes atópicos existe una franca reducción de LL37 (catelicidina humana), la cual aumenta con la administración de vitamina D.⁶⁶

Los países de latitudes más altas presentan déficit y menor producción de vitamina D, de modo que la suplementación oral podría impactar de manera importante en la mejoría clínica de la dermatitis atópica de esas naciones.^{67,68,69} Por otra parte, la vitamina E presenta propiedades antioxidantes y se ha demostrado una relación inversa entre el nivel de esta vitamina y el de IgE, de manera que la suplementación disminuye la severidad de la dermatitis atópica.^{70,71,72} Se ha demostrado que la suplementación de vitaminas D y E mejora de manera importante las calificaciones de severidad de la atopía, posiblemente por un efecto sinérgico.⁷³

Vitamina D en psoriasis y vitiligo

La psoriasis es una enfermedad crónica y recidivante mediada por el sistema inmunológico innato y adaptativo. Se caracteriza por una alteración en la regulación de la inmunidad innata cutánea. Estudios en pacientes con psoriasis han demostrado un déficit de vitamina D.⁷⁴ La vitamina D inhibe la proliferación e induce la diferenciación de cultivos de queratinocitos tomados de pacientes con psoriasis.⁷⁵ En pacientes con psoriasis, la catelicidina LL-37 inicia una respuesta autoinmune que activa los receptores toll like (RTL) 7 de las células dendríticas y segrega importantes cantidades de INF alfa; así mismo, activa las células dendríticas mieloides a través de RTL 8 produciendo TNF alfa e IL 6, lo cual precipita una respuesta inmunológica mediada por células T.⁷⁶ Los análogos de vitamina D suprimen TNF alfa en los queratinocitos.⁷⁷

En las lesiones por psoriasis se observa un incremento de PAM, IL 8 e IL 17. El calcipotriol tópico inhibe las B de-

fensinas, IL 8 e IL 17. La Vitamina D tópica y oral induce células T reguladoras, disminuye la inflamación y mejora el cuadro clínico.^{78,79} El bloqueo de catelicidinas rompería el círculo vicioso de la inflamación en la psoriasis, atacando las vías de señalización de la vitamina D.⁸⁰

Hace poco se estableció una relación entre el déficit de vitamina D y las alteraciones autoinmunes, postulándose que el déficit actúa como disparador de la autoinmunidad.^{81,82} Se ha detectado un déficit importante de vitamina D en pacientes con vitiligo, el cual se hace más evidente en pacientes con vitiligo y enfermedades autoinmunes asociadas. La vitamina D tópica limita la pérdida de melanocitos y controla la inflamación local, confiriendo protección oxidativa y retrasando la muerte celular programada.^{83,84} Los análogos de vitamina D, a través de sus receptores nucleares, restablecen la integridad de los melanocitos, controlan su activación, proliferación y migración, y modulan la activación de células T asociada con la pérdida de melanocitos.⁸⁵

Vitamina D y foliculogénesis

Entre otras propiedades, la vitamina D induce la expresión de genes TGFB2 en la papila dérmica capilar, promoviendo la formación de la plácoda e induciendo fase de anágeno.^{86,87} A través de sus receptores, la vitamina D estimula al gen Wnt10, esencial en el desarrollo del folículo piloso fetal, y desencadena la diferenciación terminal funcional del folículo. La resistencia de dicho receptor presenta una constelación de síntomas óseos derivados de hipocalcemia, y muchos de esos pacientes presentan distintos grados de alopecia desde el nacimiento o a partir del primer año de vida.⁸⁸ Un estudio en animales demuestra que el cultivo de pelos para trasplante pre-tratados con vitamina D, promueve una mayor maduración y regeneración folicular.⁸⁹

Vitamina D y su papel antiproliferativo/ antioncogénico

Existen estudios clínicos que aportan suficientes evidencias de que un bajo nivel plasmático de vitamina D se correlaciona con una mayor incidencia de cánceres de colon, mama, próstata y piel. A través de su receptor, la vitamina D induce diferenciación e inhibe la proliferación.⁹⁰ Se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de melanoma.⁹¹ Los polimorfismos de genes Taq1, Bsm1, Fok1 del receptor de vitamina D se asocian a un mayor riesgo de melanoma.⁹² La vitamina D también previene efectos moleculares que controlan la iniciación y promoción de cánceres de piel no melanoma, como alteraciones en p53, p21, p27, Ras,

Hedgehog, PTCH1.^{93,94} La vitamina regula la progresión del ciclo celular por inducción de proteínas p21 y p27 que interactúan con ciclinas y ciclinkinasas.⁹⁵ Los cultivos de melanocitos y queratinocitos malignos tienen respuesta anti proliferativa a la administración de vitamina D,⁹⁶ la cual demuestra un efecto supresor sobre la expresión de protooncogenes como c-myc, c-jun y c-fos y aumenta la expresión de la proteína p53 pro-apoptótica, además previene migración de células tumorales e inhibe la angiogénesis a través de p120.^{97,98}

Conclusión

Se han publicado numerosos estudios que demuestran la importancia de la vitamina D en varios padecimientos dermatológicos y resaltan su función en la regulación de la inmunidad. El estudio de esta vitamina está generando múltiples interrogantes y grandes expectativas. Hacen falta estudios clínicos ulteriores que confirmen el beneficio de la suplementación en las diferentes patologías aquí mencionadas. La vitamina D ofrece un campo de investigación extenso y prometedor a dermatólogos e internistas.

BIBLIOGRAFIA

- Vanchinathan V, Lim HW. "A Dermatologist's Perspective on Vitamin D". *Mayo Clin Proc.* April 2012; 87(4): 372-380.
- Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García-Algarb O. "Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría". *An Pediatr (Barc).* 2012; 77(4): 279.e1-279.e10.
- Gilchrist BA. "Sun exposure and vitamin D sufficiency". *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 570-577.
- Reid IR, Avenell A. "Evidence-based policy on calcium and vitamin D". *J Bone Miner Res.* 2011; 26(3): 452-454.
- Bikle DD, Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. "Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma". *Endocrinology* 1989; 124: 655-660.
- Balk SJ. "Council on Environmental Health. Section on Dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents". *Pediatrics.* 2011; 127: 791-817.
- Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. "Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes". *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 929.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. "Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline". *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911-1930.
- Harris SS, Dawson-Hughes B. "Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults". *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8): 3155-3157.
- Norval M, Wulf HC. "Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels?" *Br J Dermatol.* 2009; 161(4): 732-736.
- Farreros J, Barnadas M, Rodríguez J, Renau A, Yoldi B, López-Navidad A, et al. "Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentrations sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers". *Br J Dermatol.* 1998; 139(3): 422-427.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know". *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1): 53-58.
- Holick MF. "Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits". *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5): 1548-1554.
- Holick MF. "McCormack Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century". *Am J Clin Nutr.* 1994; 60(4): 619-630.
- Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. "Recognition and management of vitamin D deficiency". *Am Fam Physician.* 2009; 80(8): 841-846.
- Holick MF, Chen TC. "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences". *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4): 1080-1086.
- Pittas AG, Laskowski U, Kos L, Saltzman E. "Role of vitamin D in adults requiring nutrition support". *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34(1): 70-78.
- Balasubramanian S, Ganesh R. "Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants". *Indian J Med Res.* 2008; 127(3): 250-255.
- Neyestani TR, Hajifaraji M, Omidvar N, Eshraghian MR, Shariatzadeh N, Kalayi A, et al. "High prevalence of vitamin D deficiency in school-age children in Tehran, 2008: a red alert". *Public Health Nutr.* 2011; 15(2): 324-330.
- Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, et al. "Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers". *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(6): 505-512.
- Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. "The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use". *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(1): 128-135.
- Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. "Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren". *Minerva Pediatr.* 2011; 63(1): 11-18.
- Flores M, Barquera S, Sánchez LM, Lozada A, Macías N, Díaz E. "Concentraciones séricas de vitamina D en niños mexicanos. Resultados de ENSANUT 2006". *Instituto Nacional de Salud Pública.*
- Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, Boner AL, Piacentini GL. "How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood". *Italian Journal of Pediatrics* 2012; 38: 22
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. "Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children". *Br J Dermatol* 2011; 164(5): 1078-1082.
- Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. "Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants". *Eur Respir J* 2010; 35 (6): 1228-1234.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. "Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age". *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 788-795.
- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. "Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing". *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 853-859.
- Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. "Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children". *Clin Exp Allergy* 2009; 39(6): 875-882.
- Frieri M, Valluri A. "Vitamin D deficiency as a risk factor for allergic disorders and immune mechanisms". *Allergy and Asthma Proceedings.* 2011; 32(6): 438-444.
- Hawrylowicz CM, O'Garra A. "Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma". *Natl Rev Immuno* 2005; 5(4): 271-283.
- Bikle DD. "Vitamin D Metabolism and Function in the Skin". *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 347(1-2): 80-89.
- Dale BA, Holbrook KA, Steinert PM. "Assembly of stratum corneum basic protein and keratin filaments in macrofibrils". *Nature.* 1978; 276(5689): 729-731.

34. Scott IR, Harding CR. "Flaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment". *Dev Biol.* 1986; 115(1): 84-92.
35. Russell M. "Assessing the Relationship between Vitamin D3 and Stratum Corneum Hydration for the Treatment of Xerotic Skin". *Nutrients* 2012; 4(9): 1213-1218.
36. Akiharu K, Keisuke N, Masayuki A. "Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases". *J Clin Invest.* 2012; 122(2): 440-447.
37. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. "Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals". *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4): 829-831.
38. Schultz-Larsen FV, Hanifin JM. "Epidemiology of atopic dermatitis". *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22: 1-24.
39. Boguniewicz M, Leung DY. "Atopic dermatitis". *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 475-480.
40. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. "Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis". *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1151-1160.
41. Schaubert J, Gallo RL. "Antimicrobial peptides and the skin immune defense system". *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 261-266.
42. Bartley J. "Vitamin D: emerging roles in infection and immunity". *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(12): 1359-1369.
43. Schaubert J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. "Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli". *Immunology* 2006; 118(4): 509-519.
44. Yamanaka K, Dimitroff CJ, Fuhlbrigge RC, Kakeda M, Kurokawa I, Mizutani H, et al. "Vitamins A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression". *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1): 148-157.
45. Yamanaka KI, Kakeda M, Kitagawa H, Tsuda K, Akeda T, Kurokawa I, et al. "1,24-Dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) prevents skin T-cell infiltration". *Br J Dermatol* 2010; 162(6): 1206-1215.
46. Bikle DD. "Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection". *Curr Opin. Nephrol Hypertens* 2008; 17(4): 348-352.
47. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, et al. "UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes *in vitro* and *in vivo*". *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(5): 1117-1123.
48. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, et al. "Antimicrobial implications of vitamin D". *Dermatoendocrinology* 2011; 3(4): 220-229.
49. Eleftheriadis T, Antoniadis G, Liakopoulos V, Galaktidou G. "The effect of paricalcitol on osteoprotegerin production by human peripheral blood mononuclear cells". *J Rheumatol* 2009; 36(4): 856-857.
50. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D. "1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line". *Infect Immun* 1998; 66(11): 5314-5321.
51. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, et al. "Epidemic influenza and vitamin D". *Epidemiol Infect* 2006; 134(6): 1129-1140.
52. Lorente F, Fontan G, Jara P, Casas C, Garcia-Rodriguez MC, Ojeda JA. "Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets". *Acta Paediatr Scand* 1976; 65(6): 695-699.
53. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. "Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol)". *J Clin Invest* 1984; 74(4): 1451-1455.
54. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. "Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions". *J Nutr* 1995; 125(6):1704-1708.
55. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. "Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile". *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324(1): 23-33.
56. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. "Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis". *Adv Immunol* 2009; 102: 135-226.
57. Penna G, Adorini L. "1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation". *J Immunol* 2000; 164(5): 2405-2411.
58. Griffin MD, Xing N, Kumar R. "Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation". *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 117-145.
59. Biggs L, Yu C, Fedoric B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldston MA. "Evidence that vitamin D(3) promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB induced skin pathology in mice". *J Exp Med* 2010; 207(3): 455-463.
60. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. "Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells". *J Immunol* 2000; 164(9): 4443-4451.
61. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schitteck B, Garbe C, Gallo RL. "Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin". *J Invest Dermatol* 2002; 119(5): 1090-1095.
62. Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, et al. "The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations". *Blood* 2000; 96(9): 3086-3093.
63. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. "Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*". *J Invest Dermatol* 2001; 117(1): 91-97.
64. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, Stähle-Bäckdahl M, Lidén S, Wiggzell H, et al. "The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders". *J Biol Chem* 1997; 272(24): 15258-15263.
65. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response". *Science* 2006; 311(5768): 1770-1773.
66. Kanda N, Hau CS, Tada Y, Sato S, Watanabe S. "Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M". *Allergy* 2012; 67(6): 804-812.
67. Pettifor JM. "Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children". En: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, *Vitamin D*, 2nd ed. New York, Elsevier 2005; 1065-1083.
68. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RJ, Camargo CA. "Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study". *British Journal of Dermatology* 2008; 159(1): 245-247.
69. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S. "Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology". *Mol Aspects Med.* 2007; 28(5-6): 646-667.
70. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. "Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy". *Lancet.* 2000; 356(9241): 1573-1574.
71. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. "Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: A study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels". *Int J Dermatol.* 2002; 41(3): 146-150.
72. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, et al. "Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis". *Journal of Dermatological Treatment.* 2011; 22(3): 144-150.
73. Miller J, Gallo RL. "Vitamin D and innate immunity". *Dermatologic Therapy.* 2010; 23(1): 13-22.
74. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. "Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study". *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 931-938.
75. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. "A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis: oral or topical use of

- 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be a safe and effective therapy for psoriasis". *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19: 516-528.
76. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. "Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8". *J Exp Med*. 2009; 206(9): 1983-1994.
 77. Balato A, Schiattarella M, Lembo S, Mattii M, Prevete N, Balato N, et al. "Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid". *Arch Dermatol Res*. 2013; 305(3): 255-262.
 78. Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Gross K, Bradac E, Büchau A, et al. "Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/'alarmin' expression in psoriasis". *PLoS One* 2009; 4(7): 6340.
 79. Ghoreishi M, Bach P, Obst J, Komba M, Fleet JC, Dutz JP. "Expansion of antigen-specific regulatory T cells with the topical vitamin D analog calcipotriol". *J Immunol* 2009; 182(10): 6071-6078.
 80. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. "Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(3): 416-430
 81. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. "Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: A systematic review". *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40(6): 512-531.
 82. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. "Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases". *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29(1): 34-40.
 83. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. "Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation". *Curr Drug Targets* 2008; 9(4): 345-359.
 84. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. "New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo". *Med Res Rev* 2009; 29(3): 514-546.
 85. Parsad D, Kanwar AJ. "Topical vitamin D analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell*". *Melanoma Res* 2009; 22(4): 487-488.
 86. Millar SE. "Molecular mechanisms regulating hair follicle development". *J Invest Dermatol* 2002; 118(2): 216 -225.
 87. Oshimori N, Fuchs E. "Paracrine TGF-signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation". *Cell Stem Cell* 2012; 10(1): 63-75.
 88. Malloy PJ, David Feldman D. "The Role of Vitamin D Receptor Mutations in the Development of Alopecia". *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347(1-2): 90-96.
 89. Aoi N, Inoue K, Chikanishi T, Fujiki R, Yamamoto H, Kato H, et al. "1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates the Hair-Inductive Capacity of Dermal Papilla Cells: Therapeutic Potential for Hair Regeneration". *Stem Cells Translational Medicine* 2012; 1(8): 615-626.
 90. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. "Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics". *Nat Rev Cancer* 2007; 7(9): 684-700.
 91. Vinceti M, Malagoli C, Fiorentini C, Longo C, Crespi CM, Albertini G, et al. "Inverse association between dietary vitamin D and risk of cutaneous melanoma in a northern Italy population". *Nutr Cancer* 2011; 63(4): 506-513
 92. Denzer N, Vogt T, Reichrath J. "Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer A systematic review". *Dermato-Endocrinology*. 2011; 3(3): 205-210.
 93. Reichrath J, Nürnberg B. "Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development. The Janus faces of solar UV-radiation". *Derma-toendocrinology* 2009; 1(5): 253-261.
 94. Tang JY, So PL, Epstein EH. "Novel Hedgehog pathway targets against basal cell carcinoma". *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224(3): 257-264.
 95. Bikle DD. "Vitamin D: an ancient hormone". *Exp Dermatol* 2011; 20(1): 7-13.
 96. Lehmann B. "Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin-facts, contradictions and hypotheses". *Exp Dermatol* 2009; 18(2): 97-108.
 97. Tuohimaa P. "Vitamin D and aging". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009; 114(1-2): 78-84.
 98. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. "Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands". *Endocr Rev* 2005; 26(5): 662-687.