

# Vitamina D3 en dermatitis atópica: ¿Una nueva opción terapéutica?

Vitamin D3 in atopic dermatitis: A new therapeutic option?

Karen Sánchez Armendáriz,<sup>1</sup> Marcia Káram Orantes,<sup>2</sup> Judith Domínguez Cherit,<sup>3</sup>  
Alma Angélica Rodríguez Carreón,<sup>4</sup> José Contreras Ruiz<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>2</sup> Dermatóloga egresada del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>3</sup> Jefe de la división de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

<sup>4</sup> Coordinadora, Consulta Externa e Investigación, división de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>5</sup> Director, Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas, División de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

## RESUMEN

Dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica y recurrente que ocurre principalmente en la infancia, aunque su prevalencia se ha duplicado en las últimas décadas en los países industrializados afectando tanto a niños como adultos (15-30% y 2-10%, respectivamente).

La patogénesis de DA resulta de una compleja interacción de factores genéticos, inmunológicos, alteraciones de la barrera cutánea y el medio ambiente. Por este motivo, el tratamiento debe incluir hidratación de la piel, manejo farmacológico y eliminación de los factores exacerbantes como infecciones, irritantes y alérgenos.

Estudios recientes han demostrado que la conversión de 25-hidroxivitamina D a la forma activa 1,25-dihidroxivitamina D (vitamina D3) se lleva a cabo en queratinocitos y monocitos cutáneos. La vitamina D3 aumenta los niveles de catelicidinas, moléculas que activan y coordinan múltiples fases de las respuestas intrínseca y adaptativa del sistema inmune. Diversas investigaciones sugieren que los pacientes con DA están predisponentes a infecciones cutáneas debido a la baja producción de catelicidinas, que también son importantes péptidos antimicrobianos.

El presente trabajo tiene la finalidad de analizar las evidencias disponibles sobre la utilidad terapéutica de la vitamina D3 en pacientes con DA.

**PALABRAS CLAVE:** Dermatitis atópica, vitamina D3

## Introducción

Dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica y recurrente que se denomina temprana cuando ocurre en la infancia o tardía, si se presenta en la edad adul-

## ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent skin disease occurring mostly in childhood, although its prevalence in industrialized countries has doubled in recent decades, affecting both children and adults (15-30% and 2-10%, respectively).

AD pathogenesis is the result of complex interactions between genetic and immune factors, changes in the skin barrier and the environment. Consequently, treatment should incorporate skin hydration, drug therapy and removal of exacerbating factors such as infections, irritants and allergens.

Recent studies have shown that conversion of 25-hydroxyvitamin D into the active 1,25-dihydroxyvitamin D (vitamin D3) form takes place in keratinocytes and skin monocytes. Vitamin D3 increases the levels of cathelicidin, molecules that activate and coordinate various stages of the intrinsic and adaptive responses of the immune system. Research suggests that AD patients are predisposed to skin infections through low production of cathelicidin, which is also a major antimicrobial peptide.

This paper reviews current evidence on the therapeutic benefits of vitamin D3 in AD patients.

**KEYWORDS:** Atopic dermatitis, vitamin D3

ta. Su prevalencia se ha duplicado en las dos últimas décadas, sobre todo en países industrializados donde afecta hasta 30% de la población infantil y 10% de los adultos.<sup>1,2</sup>

## CORRESPONDENCIA

Dra. Karen Sánchez Armendáriz ■ Kmosa7@yahoo.com

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

La forma clínica de DA depende de la edad en que se manifieste la dermatosis. Así, suele afectar rostro y regiones extensoras en lactantes, mientras que en la infancia (2-12 años de edad) predomina en zonas flexurales, particularmente las fosas antecubitales y poplíticas. En la adolescencia y la edad adulta persiste el involucramiento de las zonas de flexión, aunque también afecta cabeza, cuello e incluso las manos.<sup>1</sup>

Los síntomas cardinales de DA son xerosis y prurito<sup>1</sup> –éste considerado un marcador subjetivo de la evolución de la enfermedad, con escasa respuesta a los antihistamínicos.<sup>3</sup> Para diagnosticar la DA es necesario que el paciente reúna tres criterios mayores o bien, dos mayores y tres o más de los criterios menores de Hanifin y Rajka.<sup>1</sup>

Las evaluaciones de severidad y respuesta al tratamiento pueden cuantificarse con diferentes escalas y de ellas, la más utilizada es SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*), que clasifica DA como leve (<25), moderada (25-50) o severa (>50) según el puntaje obtenido con la suma de 3 parámetros: área afectada, intensidad de la enfermedad y síntomas subjetivos (prurito o insomnio).<sup>4</sup>

La piedra angular de la terapia es educar al paciente y la familia en cuanto a las medidas generales (jabón suave, no frotar la piel durante el baño, uso de humectantes y no emplear detergentes ni suavizantes de ropa); y la elección de medicamentos se fundamentará en la severidad de la enfermedad, contemplando desde la aplicación tópica de corticosteroides o inhibidores de la calcineurina, hasta el uso de inmunosupresores, inmunomoduladores y fototerapia.<sup>1,2</sup>

### Papel de los péptidos antimicrobianos en la patogénesis de la dermatitis atópica

Se ha descrito una compleja interacción de factores para la patogénesis de DA. Entre los genéticos se encuentra el cromosoma 5q31-33, donde se expresan citocinas como IL-31, que induce la producción de linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) y aumentan la síntesis de IgE.<sup>2</sup> Los niveles de IL-31 se relacionan directamente con la severidad de la enfermedad<sup>3</sup> y la mayoría de los pacientes con DA tiene niveles elevados de IgE, así como antecedentes heredofamiliares o personales de rinitis alérgica y/o asma.<sup>5</sup>

Las células epiteliales (queratinocitos, sebocitos, mastocitos y células de las glándulas ecrinas) son la primera línea de defensa en la respuesta inmune innata<sup>6-10</sup> y expresan receptores tipo Toll (TLR). Cuando TLR se adhiere a un microorganismo, aumenta la migración celular e induce la producción de quimiocinas (defensinas y catelicidinas) que actúan como péptidos antimicrobianos (PAM).<sup>11-15</sup>

Catelicidina fue el primer PAM descrito en la piel de los mamíferos y es el más estudiado hasta ahora.<sup>16-20</sup> Una

de sus principales funciones es la llamada “alarma”, en la cual interactúa con diversas células para activar distintas vías de señalización intracelular.<sup>21</sup> Cuando la barrera cutánea se encuentra alterada y seca (xerosis, como sucede en los pacientes con DA), se produce una respuesta exagerada mediada por IL-4, IL-3 e IL-10; esto causa la regulación descendente de PAM y aumenta la susceptibilidad a infecciones por patógenos cutáneos habituales como *Staphylococcus aureus* o *Malassezia* spp.<sup>6</sup>

### Vitamina D3: evidencia médica de su utilidad en dermatitis atópica

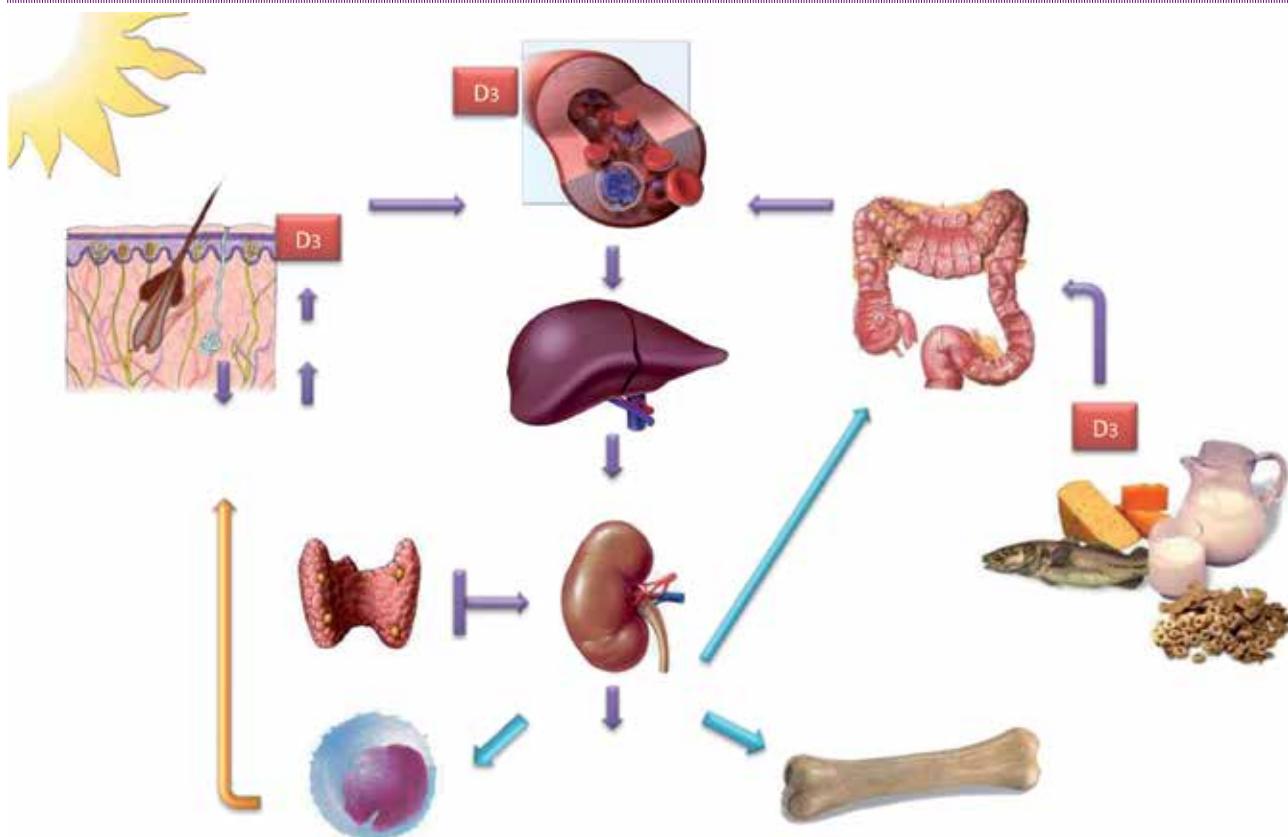
El tratamiento farmacológico de DA consiste de anti-inflamatorios potentes (p.ej. corticosteroides tópicos o sistémicos) e inmunomoduladores (como los inhibidores de la calcineurina) para prevenir exacerbaciones. De igual forma está indicado el uso de antibióticos tópicos o sistémicos dependiendo de la extensión de las lesiones impetiginizadas.<sup>1</sup>

La vitamina D es una provitamina liposoluble que puede asimilarse en la dieta o mediante la transformación epidérmica inducida por la radiación ultravioleta B (UVB).<sup>22</sup> La vitamina D obtenida por transformación cutánea se conoce como colecalciferol (D<sub>3</sub>) y es la forma activa de la vitamina D (Figura 1).<sup>23</sup> Los niveles de vitamina D<sub>3</sub> se clasifican como óptimos (30-40 ng/ml), suficientes (20-29 ng/ml) y carenciales (< 19 ng/ml), estos últimos asociados con raquitismo, falla en la respuesta antimicrobiana e incluso cáncer, por lo que se recomienda complementar la dieta con 2000 UI diarias desde la lactancia.<sup>24</sup>

En 1903 Niels Ryberg Finsen recibió el premio Nobel de Medicina al descubrir que los rayos ultravioleta tenían una función inmunoestimulante y bactericida en el tratamiento de la tuberculosis cutánea y otras infecciones.<sup>25</sup> Aunque en años recientes se han publicado estudios que sugieren que la vitamina D<sub>3</sub> desempeña un papel importante en la regulación de la inmunidad intrínseca y adaptativa a través de la expresión de catelicidinas, señalando su utilidad en padecimientos alérgicos como DA, enfermedades inflamatorias como psoriasis y rosácea e incluso heridas de piel, aún se desconoce si este efecto se debe a la producción cutánea directa de vitamina D<sub>3</sub> o a su transformación hepática con posterior transporte a los monocitos dérmicos y los queratinocitos.<sup>22,26-28</sup> Más aún, las observaciones sobre la asociación entre DA y las concentraciones de vitamina D son contradictorias.

Un estudio longitudinal neozelandés reveló que los hijos de madres que alcanzaron niveles séricos de vitamina D >75 nmol/L durante el embarazo tenían mayor riesgo de desarrollar eccema y asma,<sup>29</sup> mientras que Bäck *et al*

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



Vitamina D es la denominación genérica de un grupo de sustancias de estructura química parecida: esteroides derivados del 7-dehidrocolesterol (animales) o del ergosterol (vegetales). Cuando estas sustancias reciben radiación ultravioleta se transforman en calcio (vitamina D3 o colecalciferol) y ergocalciferol (vitamina D2 o ercalcio). El calcio, por tanto, se origina en la piel aunque, igual que ergocalciferol, puede ingerirse por vía oral y absorberse en el intestino. Ambas formas de vitamina D pasan

por un proceso de activación en dos órganos: hígado, donde ocurre una 25-hidroxilación que convierte calcio en 25-hidroxivitamina D3 (D2) o calcidiol; y riñón, donde tiene lugar una 1 $\alpha$ -hidroxilación que transforma calcidiol en 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D3 (D2) o calcitriol, que es la forma de mayor actividad biológica. La hormona paratiroides (PTH) es el regulador más importante de la homeostasis del calcio y actúa directamente sobre hueso y riñones.

encontraron que la mayor ingesta de vitamina D3 durante el primer año de vida se asociaba significativamente con manifestaciones de DA a los 6 años de edad.<sup>30</sup> Por su parte, Camargo *et al* hallaron que los niveles bajos de vitamina D en la sangre del cordón umbilical se relacionaban con una mayor incidencia de infecciones respiratorias en la infancia temprana<sup>31</sup> y también se ha señalado que los hijos de madres con pobre ingesta de vitamina D durante el embarazo presentan mayor prevalencia de DA.<sup>32</sup>

En contraste, se ha postulado que la suplementación oral de vitamina D3 tiene efectos benéficos en pacientes pediátricos con DA exacerbada por el frío (aunque esto se demostró en una muestra poblacional reducida<sup>33</sup>) y en un estudio, Javabakht *et al* demostraron que los pacientes

con DA tratados con 1600 UI/día de vitamina D3 aunada a 600 UI/día de vitamina E durante un periodo de 60 días, obtenían una mejoría clínica superior que con la administración de cada vitamina por separado (64.3% vs 34.8% y 35.7%,  $p = 0.004$ ).<sup>48</sup>

A pesar de las contradicciones, hay explicaciones biológicas plausibles para la asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la presencia de DA, particularmente en lo que toca a la severidad de la enfermedad (SCORAD), como demostraron Peroni *et al*.<sup>34</sup> Los queratinocitos humanos poseen un aparato enzimático (CYP27B1) que, mediante la activación de TLR tipo 2, produce colecalciferol (D3) en respuesta a un proceso inflamatorio (PAM).<sup>35</sup> Estudios *in vitro* sugieren que la vitamina

D<sub>3</sub> induce la expresión de catelicidinas en los queratinocitos, iniciando una respuesta inmune contra *S. aureus*<sup>36</sup> y reduciendo de forma selectiva la expresión de antígenos linfocitarios cutáneos. Se ha demostrado que las catelicidinas no influyen en los patrones de migración linfocitaria a otros tejidos,<sup>37</sup> ya que son específicas de la piel.<sup>38</sup>

Otro beneficio de la vitamina D<sub>3</sub> es su efecto inhibidor de la respuesta inmune adaptativa. La 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] inhibe la proliferación de células T,<sup>39</sup> en particular células Th1 capaces de producir interferón- $\gamma$  e IL-2, y activa tanto macrófagos<sup>40</sup> como células Th17 productoras de IL-17 e IL-22,<sup>41</sup> eventos que dominan las fases agudas y crónicas de DA, respectivamente.<sup>42</sup> Además, la vitamina D<sub>3</sub> amplifica las células T reguladoras CD4+/CD25+ con el consiguiente incremento en la producción de IL-10, la cual reduce el desarrollo de células Th1 y Th2.<sup>43</sup>

La administración oral de vitamina D<sub>3</sub> induce la producción de catelicidinas en individuos atópicos. Hata *et al* realizaron un estudio clínico controlado de 21 días en el que administraron 4000 UI de vitamina D<sub>3</sub> a 14 sujetos sanos y 14 pacientes con DA moderada (escala de Rajka), tomando biopsias de piel de ambos grupos para determinar las concentraciones de catelicidina mediante RT-PCR (Reacción de la Cadena de Polimerasa en Transcripción Reversa), así como los niveles séricos de calcio y vitamina D<sub>3</sub> antes y después del tratamiento. Sus resultados demostraron que catelicidina aumentó significativamente en la piel de los pacientes con DA (de 3.53 a 23.9  $P<0.01$ ) respecto de la población sana (de 1.01 a 1.78  $P>0.05$ ), mientras que los niveles séricos de calcio permanecieron dentro de límites normales ( $P>0.05$ ).<sup>44</sup>

A finales del siglo pasado se dieron a conocer casos de toxicidad por vitamina D<sub>3</sub> (hipercalcemia, náusea, vómito y anorexia) en niños y adultos tratados con más de 4000 UI diarias de vitamina D<sub>3</sub> durante más de 3 meses, señalando que los síntomas se resolvieron espontáneamente al suspender el tratamiento y restringir el consumo de calcio.<sup>45</sup> Sin embargo, en la última década se ha demostrado que el margen de seguridad es más amplio y de hecho, Vieth *et al* proponen una dosis máxima de 10,000 UI/día por vía oral (VO).<sup>46</sup> Por su parte, Hackman *et al* compararon la eficacia de 50,000 UI/día/10 días contra 3000 UI/día/1 mes seguido de 1000 UI/día/2 meses, observando que ambos grupos incrementaron sus concentraciones de vitamina D<sub>3</sub> a niveles óptimos ( $P=1.0$ ) sin que paciente alguno experimentara toxicidad, hipercalcemia o nefrolitiasis.<sup>47</sup>

A fin de determinar la dosis segura de una población específica, es importante considerar la variabilidad de la curva dosis-respuesta y los niveles basales de vitamina D<sub>3</sub>.<sup>49</sup>

Con todo, la tercera encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2008) recomienda 95 mcg/d (3800 UI) para pacientes con niveles séricos óptimos y 125 mcg/d (5000 UI) para quienes se encuentren por debajo de dicho rango.<sup>50</sup>

## Conclusiones

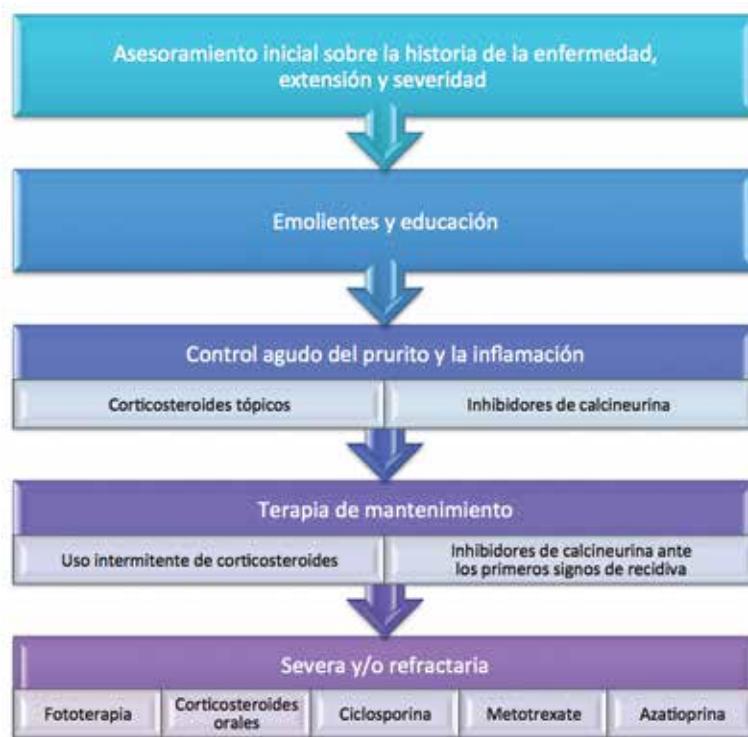
La dermatitis atópica es uno de los padecimientos más frecuentes en la consulta dermatológica y pese a que no pone en peligro la vida, sus síntomas (en especial el prurito), exacerbaciones (eccema) y complicaciones (infecciones agregadas) empobrecen la calidad de vida de los pacientes al impedir el sueño y ocasionar irritación y mal humor, lo que redunda en un importante deterioro de sus actividades diurnas (Figura 2).

Como aún no hay un tratamiento curativo, el manejo está dirigido al alivio sintomático, con la lubricación y la humectación como pilares de la terapia. Aunque la posible utilidad de la vitamina D<sub>3</sub> en el tratamiento de DA es digna de mención, no hay suficientes evidencias clínicas que avalen su uso, de allí que sean necesarios nuevos estudios prospectivos que confirmen los beneficios, establezcan lineamientos precisos y definan las dosis requeridas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. "Atopic dermatitis (atopic eczema)". En: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6<sup>a</sup> ed, McGraw Hill 2003: 1180-1893.
2. Bieber T. "Atopic Dermatitis". *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-1494.
3. Ezzat MHM, Hasan ZE and Shaheen KYA. "Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(3): 334-339.
4. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. "Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score". *Br J Dermatol* 2007; 157: 645-648.
5. Searing DA, Leung DY. "Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases". *Immunol Allergy Clin North Am* Aug 2010; 30(3): 397-409.
6. Braff MH, Gallo RL. "Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier". *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 306: 91-110.
7. Braff MH, Zaiou M, Fierer J, Nizet V, Gallo RL. "Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens". *Infect Immun* 2005; 73: 6771-6781.
8. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. "Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide". *J Immunol* 2003; 170: 2274-2278.
9. Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM, et al. "Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*". *J Invest Dermatol* 2008; 17: 17.
10. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schittek B, Garbe C, Gallo RL. "Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin". *J Invest Dermatol* 2002.
11. Liu P, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, et al. "Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response". *Science* 2006; 311: 1770-1773.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de dermatitis atópica



12. Schäuber J, Dorschner R, Coda A, Büchau A, Liu P, Kiken D, et al. "Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism". *J Clin Invest* 2007; 117: 803-811.
13. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schäuber J. "Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3". *Arch Dermatol Res* Aug 2010 Aug; 302(6): 401-408.
14. Schäuber J, Gallo RL. "Antimicrobial peptides and the skin immune defense system". *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 261-266.
15. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. "Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides". *J Invest Dermatol* 2005; 125: 9-13.
16. Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. "Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection". *J Invest Dermatol* 2005; 125: 108-115.
17. Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. "Participation of mammalian defensins and cathelicidins in antimicrobial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37)". *J Leukoc Biol* 2001; 69: 691-697.
18. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, et al. "Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines". *J Invest Dermatol* 2007; 127: 594-604.
19. Jürgen S and Gallo R. "Antimicrobial peptides and the skin immune defense system". *J Allergy Clin Immunol* Aug 2008; 122(2): 261-266.
20. Siegfried Seghaert. "Vitamin D regulation of Cathelicidin in the Skin: Toward a Renaissance of Vitamin D in Dermatology?". *J of Invest Dermatol* 2008; 128: 773-775.
21. Schäuber J, Gallo RL. "Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes". *J Invest Dermatol* 2007; 127: 510-512.
22. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, et al. "14<sup>th</sup> Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines". *J Steroid Biochem Mol Biol* Jul 2010; 121(1-2): 4-6.
23. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. "Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics". *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 684-700.
24. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. "Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes". *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
25. Somolinos Palencia J. "Niels Ryberg Finsen (1860-1904)". *Gac Méd Méx* 1990; 126(6): 526.
26. Seghaert S. "Vitamin D regulation of Cathelicidin in the Skin: Toward a Renaissance of Vitamin D in Dermatology?". *J of Invest Dermatol* 2008; 128: 773-775.
27. Nagpal S, Na S and Rathnachalam R. "Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands". *Endocr Rev* Aug 2005; 25(5): 62-87.
28. Kimball S, El-Hajj G and Vieth R. "Vitamin D: A Growing Perspective". *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008; 45(4): 339-414.
29. Miller J, Gallo RL. "Vitamin D and innate immunity". *Dermatol Ther* 2010; 23: 13-22.
30. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. "Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?". *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 28-32.
31. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, 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: 788-795.
32. 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: 1228-1234.
33. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. "Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study". *Br J Dermatol* 2008; 159: 245-247.
34. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. "Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children". *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078-1082.

35. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, et al. "Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases". *Steroids* 2001; 66: 399-408.
36. Schauber J, Dorschner RA, Yamasaki K, et al. "Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli". *Immunity* 2006; 118: 509-519.
37. Yamanaka K, Dimitroff CJ, Fuhlbrigge RC, et al. "Vitamins A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression". *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 148-157.
38. Yamanaka KI, Kakeda M, Kitagawa H, et al. "1,25-Dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) prevents skin T-cell infiltration". *Br J Dermatol* 2010; 162: 1206-1215.
39. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. "Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol)". *J Clin Invest* 1984; 74: 1451-1455.
40. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. "Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions". *J Nutr* 1995; 125: S1704-8.
41. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. "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: 23-33.
42. Oyoshi MK, He R, Kumar L, et al. "Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis". *Adv Immunol* 2009; 102: 135-226.
43. 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.
44. Hata M, Kotol P, Jackson M, et al. "Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals". *J Allergy Clin Immunol* 2008 Oct; 122(4): 829-831.
45. Coates Me. "Requirements of different species for vitamins". *Proc Nutr Soc* Sept 1988; 27 (2): 143-148.
46. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. "The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective". *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649-650.
47. Hackman KL, Gagnon C, Briscoe RK, et al. "Efficacy and safety of oral continuous low-dose versus short-term high-dose vitamin D: a prospective randomised trial conducted in a clinical setting". *Med J Aust* Jun 21, 2010; 192(12): 686-689.
48. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. "Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis". *J Dermatolog Treat* Jun 2011; 22(3): 144-150.
49. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. "Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes". *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
50. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, et al. "Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration". *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1952-1958.