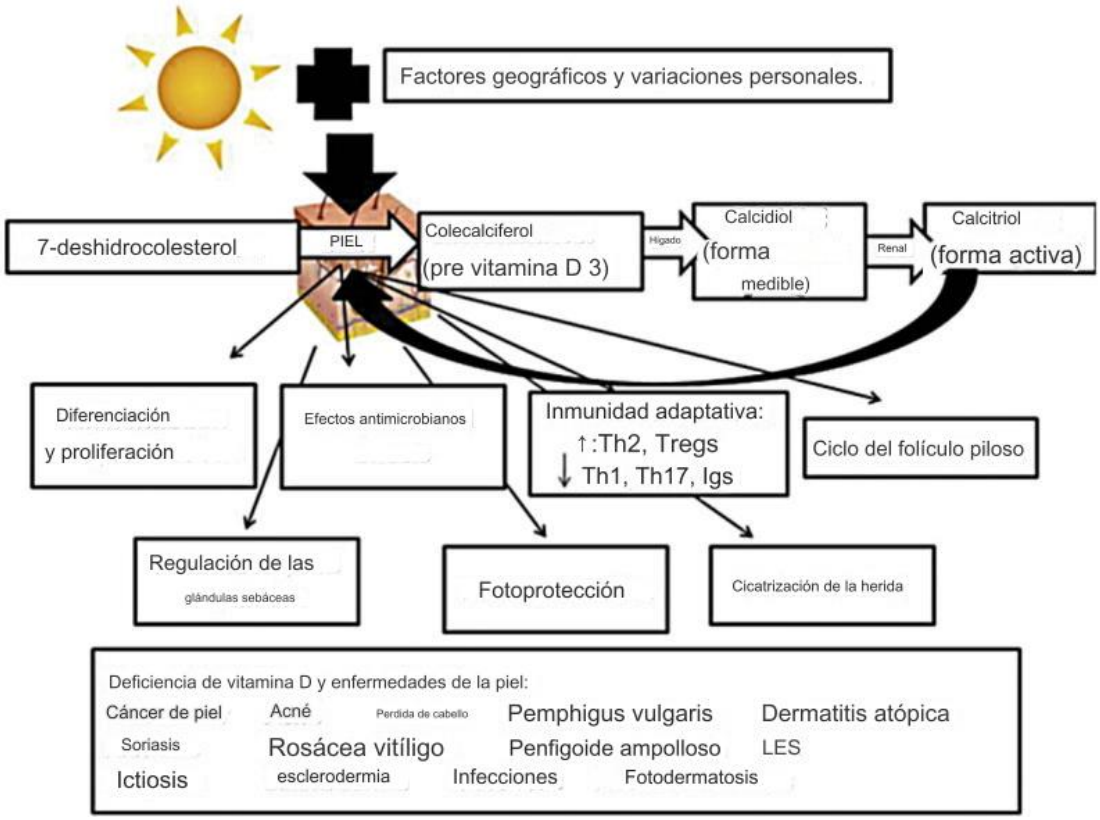
Vitamina D y la piel: Enfoque en una relación compleja: Una revisión

Autores: Wedad Z. Mostafa y Rehab A. Hegazy

Fuente de artículo traducido:

Hegazy, W. Z. (2015). Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *Journal of Advanced Research*.

RESUMEN GRAFICO



ABSTRACTO

La vitamina D, también conocida como la "vitamina del sol", ha sido un tema de gran interés y atención en las últimas décadas, especialmente debido a que una proporción significativa de la población mundial presenta deficiencia de este nutriente esencial. Inicialmente, la vitamina D se reconoció por su papel fundamental en la homeostasis y el metabolismo óseo; sin embargo, cada vez existe más evidencia científica que respalda su participación en el adecuado funcionamiento de prácticamente todos los tejidos y sistemas del organismo, incluyendo el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el músculo esquelético, el sistema inmunitario y la piel. En consecuencia, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con varias patologías, como neoplasias, enfermedades autoinmunes, trastornos cardiovasculares y neurológicos. Su implicación en la fisiopatología de diversas dermatopatías tampoco es una excepción, y ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años. En la presente revisión,

abordaremos en profundidad esta vitamina liposoluble tan controvertida, que está generando una gran inquietud desde una perspectiva dermatológica. Además, nos centraremos en las consecuencias de su deficiencia en la piel.

INTRODUCCIÓN

Es algo irónico que la vitamina D, debido a un accidente histórico, haya sido clasificada como una 'vitamina', ya que la vitamina se define convencionalmente como 'un elemento esencial necesario en la dieta'. La paradoja con la 'vitamina D' es que la dieta en sí suele ser deficiente en vitamina D, excepto por el bacalao u otros aceites de pescado o alimentos fortificados con esta vitamina **[1]**.

La vitamina D es en realidad una prohormona esteroide liposoluble que ejerce funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas **[2]**. Los efectos endocrinos de la vitamina D se encuentran principalmente relacionados con la homeostasis del metabolismo del calcio y el fósforo. La vitamina D y el calcio a menudo se mencionan conjuntamente debido a su estrecha interrelación fisiológica. El papel principal de la vitamina D es regular los niveles séricos de calcio, facilitando constantemente su absorción a nivel intestinal y, cuando es necesario, movilizando las reservas de calcio desde el tejido óseo. Cabe destacar que la vitamina D por si sola no tiene un efecto directo y perceptible sobre la absorción de calcio cuando se encuentra en concentraciones óptimas; sin embargo, actúa como un agente permisivo y facilitador, permitiendo y optimizando la respuesta fisiológica flexible a las cambiantes necesidades de calcio del organismo **[3]**.

Los efectos paracrinos y autocrinos de la vitamina D dependen de la transcripción genética, que es única para el tipo de célula que expresa receptores nucleares de vitamina D. Estos posibles efectos incluyen la inhibición de la proliferación celular, la promoción de la diferenciación celular y la apoptosis, los cuales a su vez pueden desempeñar funciones en el cáncer, la inmunidad y en varios sistemas de órganos **[4-8]**. La amplia gama de efectos potenciales de esta vitamina en la salud humana y las enfermedades ha generado un interés creciente en la insuficiencia de vitamina D y en los mejores métodos para normalizar niveles deficientes.

FUENTES DE VITAMINA D

Las únicas 3 fuentes conocidas de vitamina D son la luz solar, la dieta y los suplementos de vitamina D (**Figura 1**) **[2, 9, 10]**.

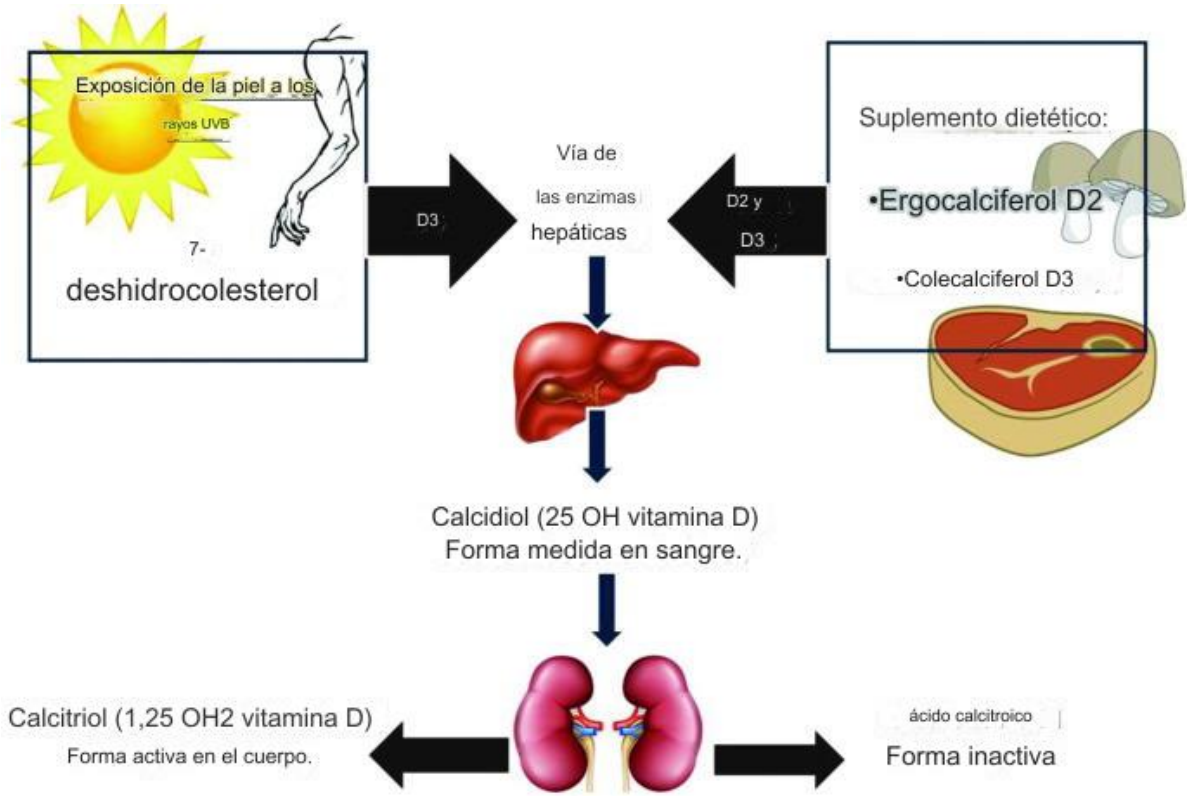


Figura 1. Un diagrama que muestra las diferentes fuentes y formas de vitamina D

Luz solar

La principal fuente conocida de vitamina D es la síntesis en la piel inducida por la exposición al sol. La primera referencia al efecto fisiológico de la luz solar en la vitamina D fue descrita por el historiador griego Heródoto. Durante su visita al campo de batalla donde Cambises (525 a.C.) derrotó a los egipcios, examinó los cráneos de persas y egipcios fallecidos. Heródoto observó que los cráneos persas eran tan frágiles que se rompían al ser golpeados con una piedrita, mientras que los cráneos egipcios eran más resistentes y apenas se rompían incluso al ser golpeados con una piedra de gran tamaño. Los egipcios le explicaron a Heródoto que desde la infancia llevaban la cabeza descubierta, exponiéndola al sol, mientras que los persas cubrían sus cabezas con turbantes para protegerlas del sol, lo que resultaba en debilidad ósea en el cráneo. Mucho tiempo después, en el siglo XVII, Francis Glisson, Profesor de Física en la Universidad de Cambridge, en su tratado sobre el raquitismo, observó que la enfermedad era común entre los lactantes y niños pequeños de granjeros que tenían una buena alimentación, incluyendo huevos y mantequilla, pero vivían en regiones lluviosas y brumosas del país y se mantenían en interiores durante largos y fuertes inviernos **[11]**.

La síntesis de vitamina D en la piel Según la Comisión Internacional de Iluminación (CIE) **[12]**, la radiación efectiva para la vitamina D se describe en términos de su espectro de acción, que indica la eficiencia de cada longitud de onda en la síntesis de vitamina D en la piel. Este espectro incluye el rango de 255 a 330 nm, con un pico alrededor de 295 nm (UVB). Una exposición corporal completa a la radiación UVB, que produce el color rosado claro de la dosis mínima de eritema durante 15-20 minutos, puede inducir la producción de hasta 250 µg de vitamina D (10,000 UI) **[13,14]**.

Su precursor, el 7-dehidrocolesterol presente en las membranas plasmáticas de los queratinocitos basales y suprabasales epidérmicos, así como en los fibroblastos dérmicos, se convierte en previtamina D_3. La vitamina D_3 sintetizada en la piel se libera de la membrana plasmática y entra en la circulación sistémica unida a la proteína de unión a la vitamina D (DBP) **[15]**. Las concentraciones séricas de vitamina D_3 alcanzan su punto máximo a las 24-48 horas después de la exposición a la radiación UV **[13]**. Posteriormente, los niveles de vitamina D_3 disminuyen de forma exponencial con una vida media sérica que varía de 36 a 78 horas **[13,14]**. Dado que es una molécula liposoluble, la vitamina D_3 puede ser absorbida por los adipocitos y almacenada en la grasa subcutánea u omental para su uso posterior **[16]**. La distribución de la vitamina D_3 en el tejido adiposo extiende su vida media en el cuerpo a aproximadamente dos meses, como se observó inicialmente en experimentos con personal submarino **[17-19]**.

Una vez en la circulación, la vitamina D es convertida por una enzima hepática llamada hidroxilasa en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D; calcidiol). El nivel circulante de 25(OH)D es un indicador del estado de vitamina D en el organismo. Este nivel refleja tanto la exposición a la luz ultravioleta como la cantidad de vitamina D ingerida en la dieta. La vida media en sangre de 25(OH)D es de aproximadamente 15 días **[2]**. La 25(OH)D no tiene actividad biológica excepto en niveles muy altos, que no son fisiológicos **[20]**. Según sea necesario, la 25(OH)D se convierte en el riñón a su forma hormonal activa 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$; calcitriol) en un proceso que generalmente está controlado de manera rigurosa por la hormona paratiroidea, cuyos niveles comienzan a aumentar cuando los niveles de 25(OH)D alcanzan los 75 nmol/L o menos. A pesar de esto, un suministro inadecuado de vitamina D reduce el nivel circulante de calcitriol **[16]**. El calcitriol circulante también se ve afectado negativamente por un número reducido de nefronas viables, altas concentraciones séricas del factor de crecimiento fibroblástico-23 y altos niveles de citoquinas inflamatorias como interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) **[19,21]**.

Es fundamental tener en cuenta que la conversión de la previtamina D_3 a los fotoproductos inactivos lumisterol y tachisterol equilibra la biosíntesis de vitamina D_3 en la piel como un mecanismo de retroalimentación **[1]**. Este proceso asegura que no se pueda "sobredosificar" de vitamina D_3 solo con la exposición a la luz solar. Después de recibir menos de 1 dosis mínima de eritema (MED; es decir, la cantidad de exposición solar necesaria para producir un ligero enrojecimiento en la piel 24 horas después de la exposición), la concentración de previtamina D_3 alcanza niveles máximos y una mayor radiación UV simplemente resulta en la producción de metabolitos inactivos **[2]**.

Fuentes dietéticas y suplementos

La vitamina D se encuentra disponible en 2 formas distintas, ergocalciferol (vitamina D_2) y colecalciferol (vitamina D_3). La exposición al sol proporciona vitamina D en forma de D_3 únicamente, mientras que las fuentes dietéticas pueden proporcionar ambas formas, las cuales son consideradas de manera oficial por muchos como equivalentes e intercambiables **[22-24]**. Sin embargo, se han sugerido varias razones que argumentan en contra de esta suposición, como la diferencia en la eficacia para elevar los niveles de 25-hidroxivitamina D en suero entre ambas formas, con una menor unión de los metabolitos de vitamina D_2 a la proteína transportadora de vitamina D en plasma, además de la detección de un metabolismo no fisiológico y una vida útil más corta para la vitamina

D_2. A pesar de esto, hasta la presente fecha, las principales preparaciones de vitamina D recetadas se presentan en forma de vitamina D_2, no de vitamina D_3. Los multivitamínicos pueden contener tanto vitamina D_2 como vitamina D_3, pero la mayoría de las compañías están reformulando sus productos para incluir vitamina D en forma de D_3 **[25]**.

Solo existen pocas fuentes naturales de vitamina D, que incluyen el aceite de hígado de bacalao, el queso, las yemas de huevo, la caballa, el salmón, el atún y el hígado de ternera. Debido a que para muchas personas no es fácil obtener una ingesta adecuada de vitamina D solo a través de fuentes dietéticas naturales, muchos países enriquecen alimentos como el jugo de naranja, la leche, el yogur y los cereales con vitamina D. Existen muchas formas económicas de suplementos de vitamina D disponibles sin necesidad de receta médica, tanto en forma de vitamina D_3 como de vitamina D_2, y con o sin calcio **[26,27]**.

NIVELES DE VITAMINA D

Hasta hace poco, se han utilizado diferentes valores de referencia para los niveles normales de vitamina D **[28]**. Se ha empleado ampliamente un nivel de 50 nmol/L para definir la insuficiencia de 25(OH)D, aunque algunos estudios han establecido en 37.5 nmol/L el nivel más bajo de suficiencia **[29-31]**. Sin embargo, investigaciones adicionales sugieren que se requiere un nivel de 25-(OH)D tan alto como 75 nmol/L o más para cubrir todas las funciones fisiológicas de la vitamina D, y por lo tanto considerándose como óptimo **[32-36]**.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS NIVELES DE VITAMINA D

Las deficiencias de nutrientes suelen originarse por una ingesta dietética inadecuada, problemas en la absorción y utilización, mayores requerimientos o incremento en la excreción. La deficiencia de vitamina D puede presentarse cuando la ingesta habitual es inferior a los niveles recomendados durante un tiempo prolongado, existe una exposición limitada al sol, los riñones no pueden convertir la 25(OH)D a su forma activa, o la absorción de vitamina D desde el tracto digestivo es inadecuada. Las dietas deficientes en vitamina D se relacionan con alergia a la leche, intolerancia a la lactosa, ovo-vegetarianismo y veganismo **[37]**.

En relación con la producción de vitamina D en la piel humana, esta cantidad depende de varias variables, como factores ambientales que incluyen la latitud geográfica, la estación del año, la hora del día, las condiciones climáticas (nubosidad), la cantidad de contaminación atmosférica y la reflexión de la superficie. Todos estos factores pueden influir en la cantidad de radiación UVB que alcanza la piel **[38-41]**.

Existen diversas variaciones individuales que representan otro grupo de factores influyentes en la síntesis cutánea de vitamina D. Entre ellos, destaca la edad avanzada, ya que los individuos de mayor edad presentan una piel más delgada y, en consecuencia, son menos eficaces en la producción endógena de esta vitamina liposoluble **[7, 38, 39]**. De igual manera, la obesidad se ha asociado con niveles séricos reducidos de vitamina D **[42]**. Cabe señalar también que el fototipo cutáneo determina la eficacia de la síntesis cutánea de vitamina D. Así, los fototipos claros (I) pueden llegar a producir hasta seis veces más vitamina D que los fototipos oscuros (VI). Adicionalmente, otros factores como los hábitos de vestimenta, el estilo de vida (actividad al aire libre versus

sedentarismo), el entorno laboral (interior versus exterior) y las prácticas de fotoprotección solar tienen un marcado impacto en la producción cutánea de esta vitamina **[38-41]**.

El impacto de ciertas prácticas habituales, como la aplicación de protectores solares o la exposición a camas solares, en la producción de vitamina D es otro aspecto relevante. Se reconoce que los protectores solares bloquean de manera efectiva la radiación UVB. Sin embargo, es cuestionable si en la práctica el uso de protector solar ocasiona deficiencia de vitamina D. No es muy común lograr una cobertura total absoluta del cuerpo con protector solar. Algunas áreas de la piel siempre quedan sin protección. En momentos y lugares donde la exposición al sol es intensa y la temperatura es lo suficientemente alta como para que la población utilice protector solar, generalmente se observa un estado de vitamina D óptimo **[39-41]**. Por otro lado, el uso de camas solares genera controversia, pero aquellos individuos que las utilizan regularmente y que emiten radiación UVB probablemente presenten concentraciones más elevadas de 25(OH)D. Sin embargo, se observa una tendencia a desaconsejar el uso de estas camas de bronceado debido al riesgo de melanoma y cáncer de piel no melanoma **[43]**.

VITAMINA D Y LA PIEL: ¿QUÉ HAY MÁS ALLÁ DE SU SÍNTESIS Y METABOLISMO?

La piel tiene una característica única al ser no solo la fuente de vitamina D para el cuerpo, sino también al ser capaz de responder al metabolito activo de la vitamina D, $1,25(OH)_2D$. Tanto $1,25(OH)_2D$ como su receptor (VDR) desempeñan funciones indispensables en la piel.

Diferenciación y proliferación de la piel

Tanto el calcio como el $1,25(OH)_2D$ tienen funciones importantes e interactivas en la regulación del proceso de diferenciación de la piel. El $1,25(OH)_2D$ aumenta la expresión de involucrina, transglutaminasa, loricrina y filagrina, y favorece la formación de la capa de queratinocitos cornificados mientras inhibe la proliferación **[44,45]**. Estas acciones se deben, al menos en parte, a la capacidad del $1,25(OH)_2D$ de aumentar los niveles de calcio intracelular mediante la inducción del receptor de calcio **[46]** y la fosfolipasa C **[47]**, que son indispensables para estimular la diferenciación de queratinocitos, mediante el calcio **[48,49]**. Los ratones sin VDR muestran una diferenciación epidérmica defectuosa, con niveles reducidos de involucrina y loricrina, y la ausencia de gránulos queratohialinos **[50,51]**.

Efectos antimicrobianos cutáneos

El $1,25(OH)_2D$ y su receptor regulan el procesamiento de los glicosilceramidas de cadena larga, que son esenciales para la formación de la barrera cutánea **[52]**, indispensable en la defensa de la piel. Además, inducen el receptor tipo toll 2 (TLR2) y su correceptor CD14, que inician la respuesta inmune innata en la piel **[53]**. La activación de estos receptores conduce a la inducción de la enzima CYP27B1, la cual a su vez estimula la producción de catelicidina, lo que resulta en la eliminación de organismos invasores **[53,54]**. Los ratones que carecen del VDR o de la enzima CYP27B1 muestran una disminución del contenido lipídico de los cuerpos lamelares, lo que provoca una barrera de

permeabilidad defectuosa [52] y una respuesta inmune innata deficiente frente a infecciones invasoras [53].

Vitamina D e inmunidad innata cutánea

El vínculo histórico entre la vitamina D y la función inmune innata se remonta al uso inicial de aceite de hígado de bacalao como tratamiento para la tuberculosis (TB) [54]. Investigaciones más recientes se han enfocado en la maquinaria celular y molecular que respalda las acciones de la vitamina D sobre el patógeno causante de la TB, Mycobacterium tuberculosis (M. TB). En un estudio realizado hace 25 años, se observó que la forma activa de la vitamina D, 1,25$(OH)_2$D, disminuía la proliferación de M. TB en los macrófagos, y este efecto se potenciaba con la citoquina interferón γ (IFNγ), un conocido estimulador de los macrófagos [55]. Sin embargo, el avance principal en nuestra comprensión de cómo la vitamina D modula las respuestas antibacterianas en la tuberculosis provino de estudios mucho más recientes que buscaban definir cómo los monocitos y macrófagos, células fundamentales en la eliminación bacteriana, responden al encuentro con M. TB [56]. Estos datos indican que los monocitos favorecen la activación localizada de la vitamina D en respuesta a M. TB, lo que lleva a que el 1,25$(OH)_2$D se una al VDR endógeno. De esta manera, la vitamina D puede regular la expresión génica en respuesta al desafío inmune de M. TB mediante un mecanismo intracrino clásico [57,58]. Los análisis funcionales han demostrado que la inducción de la catelicidina mediada por 25(OH)D se correlaciona con un aumento en la eliminación de M. TB en los monocitos. Se ha observado que las variaciones naturales en los niveles de 25(OH)D en suero están relacionadas con la inducción de la expresión de catelicidina en los monocitos [59]. En conclusión, las personas con niveles bajos de 25(OH)D en suero pueden tener una capacidad reducida para apoyar la inducción de la actividad antibacteriana en los monocitos y, por lo tanto, podrían estar en mayor riesgo de infección. Por otro lado, se ha comprobado que la suplementación de individuos con deficiencia de vitamina D in vivo mejora la inducción de la catelicidina en los monocitos mediada por TLR [60], lo que podría ayudar a proteger contra la infección (**Figura 2**).

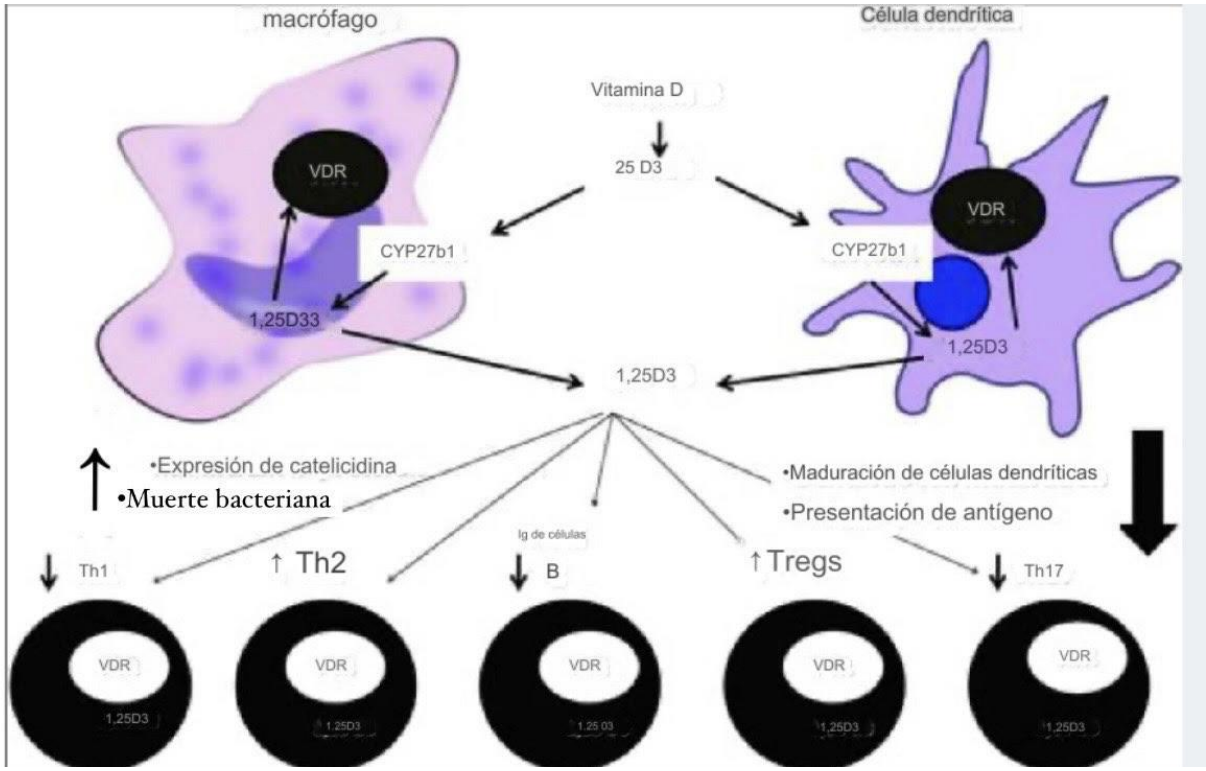


Figura 2.

Un diagrama que muestra las influencias de la vitamina D en la inmunidad cutánea innata y adaptativa.

Estudios han demostrado que las citoquinas de las células T desempeñan un papel indispensable tanto en potenciar como en reducir la producción de catelicidina mediada por la vitamina D **[61]**. De hecho, la producción de citoquinas por los propios monocitos puede ser fundamental para el metabolismo intracrino de la vitamina D en este tipo de células **[62,63]**. Por lo tanto, es probable que la capacidad de desencadenar una respuesta adecuada ante una infección esté altamente influenciada por la disponibilidad de vitamina D, con una modulación adicional de esta respuesta por otros componentes de la respuesta inmune normal en humanos.

La vitamina D también puede influir en las respuestas inmunes innatas a patógenos mediante efectos en la presentación de antígenos por los macrófagos o las células dendríticas (DCs) (**Figura 2**). Se sabe que estas células expresan VDR **[64]**, y se ha demostrado que el tratamiento con 1,25$(OH)_2$D inhibe la maduración de las células dendríticas, suprime la presentación de antígenos y promueve una respuesta de células T tolerogénica.

Vitamina D e inmunidad adaptativa cutánea

Los estudios iniciales sobre la vitamina D y el sistema inmunológico mostraron que las células T y B expresan el receptor de la vitamina D (VDR) (**Fig. 2**) **[67]**. Es importante destacar que la función inmunológica de la expresión del VDR en estas células solo se observaba en células activas y en proceso de proliferación, lo que sugiere un papel anti proliferativo para la forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D) en estas células **[68]**. Las células T colaboradoras (Th) parecen ser el principal objetivo de la forma

activa de la vitamina D, ya que puede inhibir la proliferación de estas células y modular la producción de citoquinas **[69]**. La activación de las células Th naive por antígenos conduce a la formación de subgrupos con perfiles de citoquinas distintos: Th1 (IL-2, IFN γ, factor de necrosis tumoral alfa) y Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10), que respectivamente respaldan la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral **[70,71]**.

En estudios realizados in vitro, la forma activa de la vitamina D, $1,25(OH)_2D$, inhibe las citoquinas Th1 **[72]**, al mismo tiempo que estimula las citoquinas del tipo Th2 **[73]**. Otro grupo de células Th conocidas por ser influenciadas por la vitamina D son las células T que secretan interleucina-17 (IL-17) (células Th17). En ratones no obesos diabéticos susceptibles a enfermedades autoinmunes (NOD) tratados con $1,25(OH)_2D$ se observan niveles más bajos de IL-17 **[74]**, y la supresión mediada por $1,25(OH)_2D$ de la autoinmunidad retiniana murina parece involucrar la inhibición de la actividad Th17 **[75]**. Además, estudios posteriores han demostrado que la $1,25(OH)_2D$ disminuye la producción de IL-17 mediante la inhibición directa de la transcripción del gen de IL-17 **[76]**.

Otro grupo de células T conocidas por ser potencialmente inducidas por $1,25(OH)_2D$ son las células T reguladoras (Tregs) **[77]**. Aunque forman parte de la familia de células Th, las Tregs actúan para suprimir respuestas inmunitarias de otras células T como parte del mecanismo para prevenir respuestas inmunitarias excesivas o autoinmunes **[78]**. Estudios recientes han resaltado la importancia de las Tregs en la mediación de las acciones inmunorreguladoras de la vitamina D. La administración sistémica de $1,25(OH)_2D$ a pacientes que se sometieron a un trasplante renal ha demostrado expandir las poblaciones circulantes de Tregs **[79]**.

Los estudios sobre la vitamina D y la función de las células T hasta el momento se han enfocado principalmente en la respuesta de estas células al $1,25(OH)_2D$ activo. Sin embargo, aún no está claro cómo las variaciones en el nivel de vitamina D pueden influir en las células T, a pesar de los informes que relacionan los niveles en suero de 25(OH)D con poblaciones específicas de células T **[56]**. Por ejemplo, se ha observado que los niveles circulantes de 25(OH)D se relacionan con la actividad de las Tregs en pacientes con esclerosis múltiple **[80,81]**. Se han identificado cuatro posibles mecanismos a través de los cuales se cree que las concentraciones séricas de 25(OH)D influye en la función de las células T: (i) efectos directos en las células T mediados por el $1,25(OH)_2D$ sistémico; (ii) efectos indirectos en la presentación de antígenos a las células T mediados por la expresión localizada de CYP27B1 en las células dendríticas y la síntesis intracrina de $1,25(OH)_2D$; (iii) efectos directos del $1,25(OH)_2D$ en las células T después de la síntesis de la forma activa de la vitamina D por monocitos o células dendríticas que expresan CYP27B1, un mecanismo paracrino; (iv) Conversión intracrina de 25(OH)D a $1,25(OH)_2D$ por las células T. Hasta el momento, no está claro si uno o más de estos mecanismos se aplicarán a la regulación de tipos específicos de células T. Por ejemplo, los efectos de $1,25(OH)_2D$ en las Tregs pueden ocurrir de forma indirecta a través de efectos en las células dendríticas **[82]**, pero también podrían implicar efectos directos en las Tregs. Sin embargo, dado que las células dendríticas también expresan CYP27B1 y pueden actuar como el conducto para los efectos de 25(OH)D en las Tregs **[83]**. Interesantemente, también se ha descrito la expresión de CYP27B1 por las células T **[85]**, lo que sugiere que 25(OH)D también puede influir en la función de estas células a través

de un mecanismo intracrino, aunque la comprensión e importancia específica y detallada de esto para tipos específicos de células T sigue siendo desconocida **[56]**.

A pesar de que se ha reconocido durante muchos años **[67]** la expresión del VDR por las células B, inicialmente se pensaba que la capacidad de $1,25(OH)_2D$ para inhibir la proliferación de las células B y la producción de inmunoglobulina (Ig) era un efecto indirecto mediado a través de las células Th **[68]**. Sin embargo, investigaciones más recientes han confirmado los efectos directos de $1,25(OH)_2D$ en la homeostasis de las células B **[86]**, con efectos destacados que incluyen la inhibición de las células plasmáticas y la diferenciación de las células de memoria con cambio de clase. Estos hallazgos respaldan aún más el papel propuesto de la vitamina D en trastornos autoinmunes relacionados con las células B, como el lupus eritematoso sistémico. Otros objetivos de las células B que se sabe que son modulados por $1,25(OH)_2D$ incluyen IL-10 **[87]** y CCR10 **[88]**, lo que sugiere que la respuesta de las células B a la vitamina D va más allá de sus efectos en la proliferación de las células B y la síntesis de Ig **[56]**.

Ciclo del folículo piloso

Estudios realizados en laboratorio respaldan la idea de que el receptor de la vitamina D (VDR) puede tener un papel fundamental en el mantenimiento postnatal del folículo piloso. Las células de la papila mesodérmica y los queratinocitos epidérmicos de la vaina radicular externa expresan el VDR en diferentes niveles, dependiendo de las etapas del ciclo del cabello. Durante las fases avanzadas de crecimiento y reposo del cabello, se observa un aumento en la expresión del VDR, lo que se relaciona con una disminución en la proliferación y un aumento en la diferenciación de los queratinocitos. Se cree que estos cambios favorecen la progresión natural del ciclo del cabello **[89]**.

Se han realizado estudios limitados en humanos para comprender el papel de la vitamina D en el ciclo del cabello. Una aplicación potencial de la vitamina D es en la alopecia inducida por quimioterapia. Se ha demostrado que el calcitriol tópico protege contra la alopecia inducida por quimioterapia causada por paclitaxel y ciclofosfamida. Sin embargo, el calcitriol tópico no logró proteger contra la alopecia inducida por quimioterapia causada por una combinación de 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida, y una combinación de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. La capacidad del calcitriol tópico para prevenir la alopecia inducida por quimioterapia puede depender de los agentes quimioterapéuticos utilizados. Es importante destacar que los estudios en los que no se observaron efectos fueron pequeños y es posible que se hayan utilizado dosis de vitamina D insuficientes para proteger contra la alopecia inducida por quimioterapia **[90]**.

La glándula sebácea

Se ha reportado que la incubación de la línea celular de glándulas sebáceas humanas con $1,25(OH)_2D$ conlleva a una supresión de la proliferación celular de forma dependiente de la dosis. Mediante PCR en tiempo real, se ha demostrado que los componentes fundamentales del sistema de vitamina D (VDR, 25OHasa, 1 α OHasa y 24OHasa) están expresados fuertemente en estas células. Se ha concluido que la síntesis o metabolismo local de los metabolitos de la vitamina D puede ser indispensable para la regulación del crecimiento y diversas funciones celulares en las glándulas sebáceas, y que estas

glándulas representan objetivos prometedores para la terapia con análogos de vitamina D o para la modulación farmacológica de la síntesis y metabolismo de calcitriol **[91,92]**.

Foto protección

El foto daño se refiere al daño cutáneo producido por la exposición a la radiación ultravioleta (UV). Dependiendo de la dosis, la radiación UV puede conducir a daños en el ADN, respuestas inflamatorias, apoptosis (muerte celular programada) de las células de la piel, envejecimiento cutáneo y cáncer de piel. Algunos estudios, principalmente en modelos in vitro (cultivos celulares) **[93-96]** y en estudios con ratones donde se aplicó tópicamente 1,25-dihidroxivitamina D_3 en la piel antes o inmediatamente después de la irradiación **[93, 97, 98]**, han encontrado que la vitamina D presenta efectos foto protectores. Los efectos documentados en las células cutáneas incluyen disminución del daño en el ADN, reducción de la apoptosis, aumento de la supervivencia celular y disminución del eritema (enrojecimiento). Los mecanismos de estos efectos no se conocen por completo, sin embargo un estudio en ratones encontró que el 1,25-dihidroxivitamina D_3 indujo la expresión de metalotioneína (una proteína que protege contra los radicales libres y el daño oxidativo) en la capa basal de la epidermis **[93]**. También se ha planteado la hipótesis que las acciones no genómicas de la vitamina D contribuyen a la foto protección **[99]**; dichos efectos de la vitamina D involucran cascadas de señalización celular que abren canales de calcio **[100]**.

Cicatrización de heridas

El 1,25-dihidroxivitamina D_3 regula la expresión de la catelicidina (LL-37/hCAP18) **[53,57]**, una proteína antimicrobiana que parece mediar la inmunidad innata en la piel al promover la cicatrización de heridas y la reparación tisular. Un estudio en humanos encontró que la expresión de catelicidina aumenta durante las etapas iniciales de la cicatrización normal de heridas **[58]**. Otros estudios han demostrado que la catelicidina modula la inflamación en la piel **[101]**, induce la angiogénesis **[102]** y mejora la reepitelización (el proceso de restaurar la barrera epidérmica para restablecer una función de barrera que proteja a las células subyacentes de las exposiciones ambientales) **[103]**. Se ha evidenciado que la forma activa de la vitamina D y sus análogos incrementan la expresión de catelicidina en queratinocitos cultivados **[58,104]**. Sin embargo, se requiere una mayor investigación para determinar el papel de la vitamina D en la cicatrización de heridas y la función de la barrera epidérmica, y si la suplementación oral de vitamina D o el tratamiento tópico con análogos de vitamina D resulta beneficioso para la cicatrización de heridas quirúrgicas.

VITAMINA D Y ENFERMEDADES DE LA PIEL

Basándose en los hechos mencionados anteriormente sobre el vínculo entre la vitamina D y la piel, parece "natural" atribuir la deficiencia de vitamina D a una amplia gama de trastornos cutáneos, incluyendo cáncer de piel, psoriasis, ictiosis, trastornos autoinmunes de la piel como el vitíligo, trastornos ampollosos, esclerodermia y lupus eritematoso sistémico, así como dermatitis atópica, acné, alopecia, infecciones cutáneas y fotodermatosis. Sin embargo, sigue siendo cuestionable si la deficiencia de vitamina D contribuye principalmente a la patogénesis de estas enfermedades o si simplemente representa un evento consecuente a los procesos inflamatorios involucrados. Según una revisión sistemática reciente que incluyó 290 estudios de cohorte prospectivos y 172

ensayos controlados aleatorizados sobre los principales resultados de salud y parámetros fisiológicos relacionados con el riesgo de enfermedad o el estado inflamatorio, se enfatiza un hecho contundente; la deficiencia de vitamina D parece ser un marcador de un mal estado de salud **[105]**, independientemente de si es una causa real o una simple asociación. En la presente revisión, se abordarán las enfermedades dermatológicas de mayor interés investigativo en relación con la vitamina D.

Cáncer de piel

Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que la vitamina D podría tener un efecto protector al disminuir el riesgo de cáncer y la mortalidad relacionada con el cáncer **[106-110]**. Se ha vinculado un estado adecuado de vitamina D con una disminución en los riesgos de desarrollar neoplasias específicas, incluyendo cánceres de esófago, estómago, colon, recto, vesícula biliar, páncreas, pulmón, mama, útero, ovario, próstata, vejiga urinaria, riñón, piel, tiroides y del sistema hematopoyético (p. ej., linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple) **[110]**. En lo que se refiere al cáncer de piel, los estudios epidemiológicos y preclínicos han reportado hallazgos mixtos. Algunos han encontrado una asociación entre mayores niveles de vitamina D y un mayor riesgo de neoplasias cutáneas **[111]**, mientras que otros han mostrado un menor riesgo **[106-109]**, y algunos no han evidenciado asociación **[106]**. Los hallazgos determinantes que respaldan al papel de la vitamina D en la prevención de la iniciación y progresión de los cánceres de piel letales son su participación en la regulación de múltiples vías de señalización con implicaciones en la carcinogénesis **[109]**, entre ellas la inhibición de la vía de señalización de Hedgehog, que es fundamental para el desarrollo de carcinomas basocelulares, y el incremento de la producción de las enzimas de reparación por escisión de nucleótidos **[106]**. De igual manera, la vitamina D ha demostrado ocasionar la detención del ciclo celular, desencadenar vías apoptóticas, inhibir la angiogénesis y alterar la adhesión celular **[108]**. Otro aspecto importante es que la metástasis del cáncer de piel depende del microambiente tumoral, donde los metabolitos de la vitamina D desempeñan un papel clave en la prevención de ciertos eventos moleculares implicados en la progresión de la enfermedad **[109]**. El factor determinante que complica la asociación entre la vitamina D y el cáncer de piel es la radiación ultravioleta B. El mismo espectro de radiación ultravioleta B que cataliza la producción cutánea de vitamina D también causa daño directo al ADN, lo cual puede conducir al desarrollo de malignidades epidérmicas. En general, existe cierta evidencia que sugiere que la vitamina D podría desempeñar un papel en la prevención del cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), así como del melanoma cutáneo. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado de manera directa un efecto protector definitivo de la vitamina D frente a estos tipos de neoplasias malignas de la piel **[106]**.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta aproximadamente al 2-3% de la población a nivel mundial, y conlleva una morbilidad significativa **[112]**. Si bien los mecanismos patogénicos subyacentes de la psoriasis no se comprenden completamente, existe amplia evidencia científica que sugiere que la desregulación de las células inmunitarias en la piel, particularmente de los linfocitos T, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad **[113]**.

Diversos estudios clínicos y experimentales se han enfocado en el potencial papel que desempeña la deficiencia de vitamina D en la patogénesis de la psoriasis **[114-116]**. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos exactos a través de los cuales la deficiencia de vitamina D influye en una patogénesis tan compleja no se comprende por completo. Se han identificado varias vías, incluyendo la pérdida de la función antiproliferativa de la vitamina D, ya que se ha demostrado que los queratinocitos humanos cultivados expuestos a calcitriol presentan una inhibición significativa del crecimiento y una maduración acelerada **[117]**. Además, considerando que los procesos inflamatorios y la angiogénesis representan pilares fundamentales en la fisiopatología de la psoriasis **[118,119]**, la pérdida de las propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas de la vitamina D **[108]** se ha propuesto como otra explicación plausible de la contribución de su deficiencia en esta dermatosis. Se conoce que el 1α,25-dihidroxivitamina D_3 ejerce un efecto supresor sobre la proliferación de las células Th1 y Th17, así como también induce la diferenciación de las células T reguladoras (Treg) **[120]**. Por lo tanto, otra vía propuesta a través de la cual la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la fisiopatología de la psoriasis sería la proliferación descontrolada de las células Th1 y Th17 por un lado, y la insuficiente inhibición de las células Treg por el otro. Además, se ha demostrado que el tratamiento tópico con calcipotriol, un análogo sintético de la vitamina D, disminuye de manera significativa los niveles cutáneos de las defensinas humanas beta (HBD) 2 y HBD3, así como también de las citocinas IL-17A, IL-17F e IL-8, las cuales desempeñan papeles fundamentales en la patogénesis de la psoriasis **[121]**, lo que aporta más evidencia sobre el vínculo entre la deficiencia de vitamina D y esta dermatosis.

Dada la participación propuesta de la vitamina D en la fisiopatología de la psoriasis, no es sorprendente que los análogos tópicos de la vitamina D, como el calcipotriol, se encuentren entre los medicamentos tópicos más comúnmente prescritos para el manejo de esta dermatosis, ya sea de forma individual o en combinación con corticosteroides como la betametasona. De hecho, numerosos estudios han documentado la eficacia y seguridad del uso de calcipotriol tópico en el tratamiento de casos de psoriasis en placas localizada **[122,126]**.

Acné y rosácea

El acné vulgaris es la dermatosis con mayor prevalencia a nivel mundial, afectando a millones de pacientes. La inflamación resultante de la respuesta inmunitaria contra Propionibacterium acnes (P. acnes) desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del acné. En un estudio reciente, se ha demostrado que P. acnes es un potente inductor de las células Th17, y que el $1,25(OH)_2D$ (forma activa de la vitamina D) inhibe la diferenciación de las células Th17 inducida por P. acnes, por lo que podría considerarse una herramienta terapéutica eficaz para modular el acné. Además, se ha identificado a los sebocitos como células diana responsivas al $1,25(OH)_2D$, lo que sugiere que los análogos tópicos de la vitamina D podrían ser efectivos en el manejo del acné **[127]**. En otro estudio reciente, se ha observado que el tratamiento con vitamina D influye en la expresión de biomarcadores inflamatorios en sebocitos cultivados, pero de manera independiente de la activación del receptor de vitamina D (VDR) **[128]**.

En relación con el acné, otro estudio ha demostrado niveles séricos relativamente elevados de vitamina D en pacientes con rosácea, que es una dermatosis crónica común que afecta al rostro, en comparación con los sujetos control. Estos hallazgos sugieren que

los niveles aumentados de vitamina D podrían estar implicados en el desarrollo de rosácea [129].

Caída o Pérdida del cabello

La función de la vitamina D en el cabello podría explicarse por el hecho de que se ha sugerido que una concentración óptima de vitamina D es necesaria para retrasar los fenómenos de envejecimiento, incluyendo la alopecia [130]. Recientemente se ha demostrado que el 1,25$(OH)_2$D (forma activa de la vitamina D) y su receptor nuclear (VDR) promueven la capacidad de la β-catenina para estimular la diferenciación del folículo piloso [131]. Además, los datos extensos provenientes de modelos animales muestran claramente que la activación del VDR desempeña un papel importante en el ciclo del folículo piloso, específicamente en la iniciación de la fase anágena [132]. Curiosamente, en ratones con ablación del VDR, la normalización de la homeostasis de los minerales mediante una dieta alta en calcio y fósforo no parecía prevenir la alopecia, lo que sugiere que el mecanismo de la alopecia no está relacionado con los niveles de minerales, sino más bien con los niveles de vitamina D [133]. Además, datos recientes sugieren que el VDR regula directa o indirectamente la expresión de genes necesarios para el ciclo del folículo piloso, incluyendo la vía de señalización Hedgehog [134].

Un estudio reciente realizado en ochenta pacientes de sexo femenino demostró que los bajos niveles séricos de vitamina D se asocian con los dos tipos más comunes de alopecia en mujeres, como son: efluvio telógeno y patrón de alopecia androgenética femenina. Se sugirió que la evaluación de los niveles de vitamina D y la suplementación con vitamina D en caso de deficiencia podría ser beneficiosa para el manejo de estas afecciones [135].

En contraposición a la propuesta del importante papel que desempeña la vitamina D en la alopecia, un ensayo controlado con placebo en 26 pacientes mostró que el calcipotriol (análogo sintético de la vitamina D) no influyó en la relación entre la fase telógena y la fase anágena del ciclo piloso después de 6 semanas de tratamiento en pacientes con psoriasis del cuero cabelludo [136]. Cabe señalar que el efecto óptimo del calcipotriol sobre la psoriasis no se observó hasta las 8 semanas, por lo que el seguimiento puede haber sido demasiado corto para detectar un efecto del calcipotriol sobre la alopecia. Además, se realizó un estudio transversal en 296 varones sanos para explorar una posible asociación entre la alopecia androgénica masculina y los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. La gravedad y la extensión de la calvicie no parecían estar asociadas con los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [130]. Esto plantea la especulación sobre el valor real de los niveles de vitamina D en la alopecia, y si el problema podría ser intrínseco, estrechamente relacionado con el receptor de vitamina D en sí mismo más que con el nivel de vitamina D.

Vitíligo

El vitíligo es un trastorno de la pigmentación cutánea caracterizado por la presencia de máculas o parches despigmentados, bien delimitados, de diversas formas y tamaños, causado por la destrucción de los melanocitos funcionales en la epidermis [137].

La vitamina D protege la unidad melanínica epidérmica y restaura la integridad de los melanocitos a través de diversos mecanismos, entre los que se incluyen la regulación de

la activación, proliferación y migración de los melanocitos, así como de las vías de pigmentación, mediante la modulación de la activación de las células T, lo cual se correlaciona aparentemente con la desaparición de los melanocitos en el vitíligo. El mecanismo preciso por el cual la vitamina D ejerce sus efectos sobre los melanocitos aún no se comprende completamente. Se considera que la vitamina D está implicada en la fisiología de los melanocitos al coordinar las citocinas melanogénicas, muy probablemente la endotelina-3 (ET-3), y la actividad del sistema SCF/c-Kit, uno de los reguladores más importantes de la viabilidad y maduración de los melanocitos **[138]**. Además, se ha propuesto un mecanismo por el cual la vitamina D protege la piel con vitíligo, basado en sus propiedades antioxidantes y su función reguladora sobre las especies reactivas de oxígeno, que se producen en exceso en la epidermis del vitíligo **[139]**. Otro aspecto relevante es que la forma activa de la vitamina D reduce la actividad apoptótica inducida por radiación UVB en los queratinocitos y melanocitos **[140]**, lo cual se ha reportado que contribuye a la eliminación de los melanocitos de la piel **[141]**. Además, la vitamina D podría ejercer efectos inmunomoduladores al inhibir la expresión de IL-6, IL-8, TNF-α y TNF-γ, modular la maduración, diferenciación y activación de las células dendríticas, así como inducir la inhibición de la presentación antigénica **[65]**, lo que a su vez podría atenuar o disminuir la vía autoinmune implicada en la patogénesis del vitíligo.

Aún se desconoce si la deficiencia de vitamina D desempeña una función en la etiología del vitíligo, tal como se ha observado en otras enfermedades autoinmunes. En 2010, Silverberg y Silverberg **[142]** evaluaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en 45 pacientes con vitíligo y encontraron que el 55,6% presentaban niveles insuficientes (entre 22,5-75 nmol/L) y el 13,3% tenían niveles muy bajos (<22,5 nmol/L), hallazgo que fue posteriormente reconfirmado por otros estudios **[143]**. Sin embargo, otro estudio no logró demostrar una correlación entre los niveles de 25(OH)D y la presencia de vitíligo **[144]**.

A pesar de la controversia existente, los análogos tópicos de la vitamina D_3 forman parte del arsenal terapéutico para el tratamiento del vitíligo. El uso de análogos de la vitamina D en combinación con PUVA solar (PUVAsol) y calcipotriol tópico para el tratamiento del vitíligo fue reportado inicialmente por Parsad et al. **[145]** Posteriormente, diversos estudios han evaluado el tratamiento del vitíligo con análogos de la vitamina D, ya sea en monoterapia o en combinación con luz ultravioleta o corticosteroides, con el objetivo de potenciar la repigmentación **[142, 146, 147]**, con algunos resultados contradictorios **[148-150]**.

Pénfigo vulgaris y pénfigo ampolloso

El pénfigo vulgaris y el pénfigo ampolloso son trastornos ampollosos autoinmunes potencialmente mortales causados por la acantólisis de los queratinocitos, como resultado de la producción de auto anticuerpos patógenos por parte de las células B. La vitamina D, a través de su participación en diversas funciones moduladoras del sistema inmunitario, incluyendo la inducción de apoptosis en células B, la diferenciación de células Th2, la regulación de enzimas apoptóticas y las funciones de las células T reguladoras (Treg), puede desempeñar un papel activo en la regulación inmunológica de estas enfermedades ampollosas. Varios estudios clínicos recientes han demostrado que los pacientes con pénfigo vulgaris y pénfigo ampolloso presentan niveles séricos de

25-hidroxivitamina D (25(OH)D) significativamente más bajos en comparación con los controles, independientemente de la edad, el índice de masa corporal o el patrón de exposición solar **[151,152]**. Además, se ha sugerido que este nivel disminuido de 25(OH)D podría explicar la mayor prevalencia de fracturas en estos pacientes y, por lo tanto, debería considerarse en aquellos que requieran tratamiento sistémico con corticosteroides **[152]**.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una forma común de eccema de carácter inflamatorio crónico. Diversos estudios han demostrado que la disfunción inicial de la barrera epidérmica, seguida de una activación inmunitaria, constituye el mecanismo fisiopatológico fundamental que subyace al desarrollo y progresión de la dermatitis atópica. Los estudios en modelos animales, los informes de casos clínicos y los ensayos clínicos aleatorizados han sugerido que la vitamina D, a través de diversos mecanismos que incluyen la inmunomodulación, puede aliviar los síntomas de la dermatitis atópica. La mayoría de estos estudios indican una relación inversa entre la gravedad clínica de la dermatitis atópica y los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), el principal metabolito circulante de la vitamina D. Además, se ha observado que, en pacientes con dermatitis atópica que presentan deficiencia de vitamina D, la suplementación de 25(OH)D da como resultado una mejora y una disminución de la gravedad de la enfermedad **[153,154]**.

¿DEBERÍA PRESCRIBIRSE LA VITAMINA D EN TODAS LAS RECETAS MÉDICAS?

La respuesta a esta interrogante aún no es del todo clara, pero al menos podríamos recomendar enfáticamente la evaluación sistemática de los niveles séricos de vitamina D, con especial énfasis en aquellos grupos con mayor riesgo de deficiencia, como pacientes geriátricos, con obesidad, con escasa exposición solar o con trastornos de malabsorción. La suplementación con vitamina D podría representar un importante tratamiento adyuvante en caso de deficiencia o insuficiencia de esta vitamina.

CONCLUSIONES

En conclusión, se puede apreciar claramente la estrecha relación que vincula a la vitamina D con la dermatología. Por un lado, la piel constituye una importante fuente endógena de esta vitamina liposoluble, y por otro, la evidencia científica señala su relevante impacto en la salud cutánea, así como la participación de su deficiencia en la fisiopatología de múltiples enfermedades dermatológicas. Diversos factores fisiológicos y ambientales son responsables de mantener los niveles séricos óptimos de vitamina D; por lo tanto, los climas soleados no son suficientes para garantizar una "zona de confort" respecto a la posibilidad de deficiencia, tal como documentan varios estudios epidemiológicos realizados en regiones cercanas a la línea ecuatorial **[155-158]**. Con base en la evidencia científica actual, queda claro que la suplementación con vitamina D debería ser la recomendación principal para alcanzar los niveles séricos normales, evitando así los efectos perjudiciales asociados a su deficiencia. No obstante, se requiere una mayor investigación para comprender los complejos vínculos entre la vitamina D y las enfermedades dermatológicas, y establecer pautas y recomendaciones clínicas claras para su suplementación.

Referencias

1. Norman A. Vitamin D. In: Bowman B.A., Russel R.E., editors. *Present knowledge of nutrition.* 8th ed. ILSI Press; Washington, DC: 2001. [chapter 13] [Google Scholar]
2. Vanchinathan V., Lim H.W. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:372–380. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Bikle D.D. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347:80–89. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1535–1541. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Lehmann B., Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther.* 2010;23:2–12. [PubMed] [Google Scholar]
6. Reddy K.K., Gilchrest B.A. What is all this commotion about vitamin D? *J Invest Dermatol.* 2010;130:321–326. [PubMed] [Google Scholar]
7. Tsiaras W.G., Weinstock M.A. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derma Venereol.* 2011;91:115–124. [PubMed] [Google Scholar]
8. Armas L.G., Heaney R.P. Vitamin D: the iceberg nutrient. *J Ren Nutr.* 2011;21:134–139. [PubMed] [Google Scholar]
9. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* 2008;127:256–262. [PubMed] [Google Scholar]
10. Gilchrest B.A. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:570S–577S. [PubMed] [Google Scholar]
11. Holick M.F., Vitamin D. In: *Modern nutrition in health and disease.* Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C., editors. Lippincott; Williams & Wilkins: 1999. pp. 228–239. [Google Scholar]
12. CIE. Action spectrum for the production of previtamin D3 in human skin. Technical report 174; 2006.
13. Krause R., Bohring M., Hopfenmüller W., Holick M.F., Sharma A.M. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709–710. [PubMed] [Google Scholar]
14. Stamp T.C., Haddad J.G., Twigg C.A. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet.* 1977;1:1341–1343. [PubMed] [Google Scholar]
15. Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet.* 1982;1:74–76. [PubMed] [Google Scholar]
16. Zittermann A., Frisch S., Berthold H.K., Götting C., Kuhn J., Kleesiek K. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1321–1327. [PubMed] [Google Scholar]
17. Preece M.A., Tomlinson S., Ribot C.A., Pietrek J., Korn H.T., Davies D.M. Studies of vitamin D deficiency in man. *Q J Med.* 1975;44:575–589. [PubMed] [Google Scholar]
18. Dlugos D.J., Perrotta P.L., Horn W.G. Effects of the submarine environment on renal-stone risk factors and vitamin D metabolism. *Undersea Hyperb Med.* 1995;22:145–152. [PubMed] [Google Scholar]
19. Zittermann A., Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med.* 2008;29:423–432. [PubMed] [Google Scholar]
20. Shahriari M., Kerr P.E., Slade K., Grant-Kels J.E. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol.* 2010;28:663–668. [PubMed] [Google Scholar]
21. Antoniucci D.M., Yamashita T., Portaloe A.A. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3144–3149. [PubMed] [Google Scholar]
22. Committee of Revision. Drug information for the health care professional. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Inc.; 1997.
23. Institute of Medicine. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus,

magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 250–87.
24. Medicines Commission. British Pharmacopoeia 1980. London, United Kingdom: Her Majesty's Stationery Office; 1980.
25. Houghton L.A., Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:694–697. [PubMed] [Google Scholar]
26. LoPiccolo M.C., Lim H.W. Vitamin D in health and disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:224–229. [PubMed] [Google Scholar]
27. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–1930. [PubMed] [Google Scholar]
28. Kull M., Jr, Kallikorm R., Tamm A., Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health.* 2009;19(9):22. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112:659–662. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. MacFarlane G.D., Sackrison J.L., Jr, Body J.J., Ersfeld D.L., Fenske J.S., Miller A.B. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90:621–622. [PubMed] [Google Scholar]
31. Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351:805–806. [PubMed] [Google Scholar]
32. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439–443. [PubMed] [Google Scholar]
33. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634–639. [PubMed] [Google Scholar]
34. Bischoff-Ferrari H.A. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:614–619. [PubMed] [Google Scholar]
35. Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713–716. [PubMed] [Google Scholar]
36. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., wson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28. [PubMed] [Google Scholar]
37. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
38. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281. [PubMed] [Google Scholar]
39. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010;2:482–495. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Greene-Finestone L.S., Berger C., de Groh M., Hanley D.A., Hidiroglou N., Sarafin K. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011;22:1389–1399. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. Gozdzik A., Barta J.L., Wu H., Wagner D., Cole D.E., Vieth R. Low wintertime vitamin D levels in a sample of healthy young adults of diverse ancestry living in the Toronto area: associations with vitamin D intake and skin pigmentation. *BMC Public Health.* 2008;8:336. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
42. Ardawi M.S., Qari M.H., Rouzi A.A., Maimani A.A., Raddadi R.M. Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2011;22:463–475. [PubMed] [Google Scholar]

43. Parkin D.M., Mesher D., Sasieni P. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105:S66–S69. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Bikle D.D., Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. *Endocr Rev.* 1993;14:3–19. [PubMed] [Google Scholar]
45. Hawker N.P., Pennypacker S.D., Chang S.M., Bikle D.D. Regulation of human epidermal keratinocyte differentiation by the vitamin D receptor and its coactivators DRIP205, SRC2, and SRC3. *J Invest Dermatol.* 2007;127:874. [PubMed] [Google Scholar]
46. Ratnam A.V., Bikle D.D., Cho J.K. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 enhances the calcium response of keratinocytes. *J Cell Physiol.* 1999;178:188–196. [PubMed] [Google Scholar]
47. Pillai S., Bikle D.D., Su M.J., Ratnam A., Abe J. 1,25 Dihydroxyvitamin D upregulates the phosphatidyl inositol signalling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C levels. *J Clin Invest.* 1995;96:602–609. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. Tu C.L., Chang W., Bikle D.D. The extracellular calcium-sensing receptor is required for calcium-induced differentiation in human keratinocytes. *J Biol Chem.* 2001;276:41079–41085. [PubMed] [Google Scholar]
49. Xie Z., Bikle D.D. Inhibition of 1,25-dihydroxyvitamin-D-induced keratinocyte differentiation by blocking the expression of phospholipase C-gamma1. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1250–1254. [PubMed] [Google Scholar]
50. Bikle D.D., Elalieh H., Chang S., Xie Z., Sundberg J.P. Development and progression of alopecia in the vitamin D receptor null mouse. *J Cell Physiol.* 2006;207:340–353. [PubMed] [Google Scholar]
51. Xie Z., Komuves L., Yu Q.C., Elalieh H., Ng D.C., Leary C. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol.* 2002;118:11–16. [PubMed] [Google Scholar]
52. Oda Y., Uchida Y., Moradian S., Crumrine D., Elias P.M., Bikle D.D. Vitamin D receptor and coactivators SRC 2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1367–1378. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
53. Schauber J., Dorschner R.A., Coda A.B., Büchau A.S., Liu P.T., Kiken D. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007;117:803–811. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Grad R. Cod and the consumptive: a brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharm Hist.* 2004;46:106–120. [PubMed] [Google Scholar]
55. Rook G.A., Steele J., Fraher L., Barker S., Karmali R., O'Riordan J. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology.* 1986;57:159–163. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
56. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:315–325. [PubMed] [Google Scholar]
57. Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909–2912. [PubMed] [Google Scholar]
58. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is stronglyup-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005;19:1067–1077. [PubMed] [Google Scholar]
59. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–1773. [PubMed] [Google Scholar]
60. Adams J.S., Ren S., Liu P.T., Chun R.F., Lagishetty V., Gombart A.F. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol.* 2009;182:4289–4295. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

61. Edfeldt K., Liu P.T., Chun R., Fabri M., Schenk M., Wheelwright M. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin Dmetabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:22593–22598. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

62. Krutzik S.R., Hewison M., Liu P.T., Robles J.A., Stenger S., Adams J.S. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol.* 2008;181:7115–7120. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

63. Liu P.T., Schenk M., Walker V.P., Dempsey P.W., Kanchanapoomi M., Wheelwright M. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One.* 2009;4:e5810. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

64. Brennan A., Katz D.R., Nunn J.D., Barker S., Hewison M., Fraher L.J. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology.* 1987;61:457–461. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

65. Penna G., Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000;164:2405–2411. [PubMed] [Google Scholar]

66. Adorini L., Penna G., Giarratana N., Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograftrejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem.* 2003;88:227–233. [PubMed] [Google Scholar]

67. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221:1181–1183. [PubMed] [Google Scholar]

68. Lemire J.M., Adams J.S., Sakai R., Jordan S.C. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1984;74:657–661. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

69. Lemire J.M., Adams J.S., Kermani-Arab V., Bakke A.C., Sakai R., Jordan S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity *in vitro*. *J Immunol.* 1985;134:3032–3035. [PubMed] [Google Scholar]

70. Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 1996;383:787–793. [PubMed] [Google Scholar]

71. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1357–1366. [PubMed] [Google Scholar]

72. Lemire J.M., Archer D.C., Beck L., Spiegelberg H.L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr.* 1995;125:1704S–1708S. [PubMed] [Google Scholar]

73. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., Heath V.L., Savelkoul H.F., O'Garra A. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167:4974–4980. [PubMed] [Google Scholar]

74. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C., Aquilano F., Mariani R., Sanvito F. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol.* 2006;177:8504–8511. [PubMed] [Google Scholar]

75. Tang J., Zhou R., Luger D., Zhu W., Silver P.B., Grajewski R.S. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009;182:4624–4632. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

76. Joshi S., Pantalena L.C., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol.* 2011;31:3653–3669. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

77. Barrat F.J., Cua D.J., Boonstra A., Richards D.F., Crain C., Savelkoul H.F. *In vitro* generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugsand inhib ited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med.* 2002;195:603–616. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

78. Rudensky A.Y. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev.* 2011;241:260–268. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
79. Ardalan M.R., Maljaei H., Shoja M.M., Piri A.R., Khosroshahi H.T., Noshad H. Calcitriol started in the donor, expands the population of $CD4^+$ $CD25^+$ T cells in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:951–953. [PubMed] [Google Scholar]
80. Royal W., 3rd, Mia Y., Li H., Naunton K. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009;213:135–141. [PubMed] [Google Scholar]
81. Smolders J., Thewissen M., Peelen E., Menheere P., Tervaert J.W., Damoiseaux J. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2009;4:e6635. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcano M., Sozzani S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007;178:145–153. [PubMed] [Google Scholar]
83. Jeffery L.E., Burke F., Mura M., Zheng Y., Qureshi O.S., Hewison M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183:5458–5467. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
84. Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170:5382–5390. [PubMed] [Google Scholar]
85. Sigmundsdottir H., Pan J., Debes G.F., Alt C., Habtezion A., Soler D. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol.* 2007;8:285–293. [PubMed] [Google Scholar]
86. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179:1634–1647. [PubMed] [Google Scholar]
87. Heine G., Niesner U., Chang H.D., Steinmeyer A., Zügel U., Zuberbier T. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol.* 2008;38:2210–2218. [PubMed] [Google Scholar]
88. Shirakawa A.K., Nagakubo D., Hieshima K., Nakayama T., Jin Z., Yoshie O. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J Immunol.* 2008;180:2786–2795. [PubMed] [Google Scholar]
89. 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. [PubMed] [Google Scholar]
90. Wang J., Lu Z., Au J.L. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res.* 2006;23:2505–2514. [PubMed] [Google Scholar]
91. Reichrath J., Schuler Ch., Seifert M., Zouboulis Ch., Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Exp Dermatol.* 2006;15:643. [Google Scholar]
92. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol.* 2007;16:618–625. [PubMed] [Google Scholar]
93. Lee J., Youn J.I. The photoprotective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action. *J Dermatol Sci.* 1998;18:11–18. [PubMed] [Google Scholar]
94. Wong G., Gupta R., Dixon K.M., Deo S.S., Choong S.M., Halliday G.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90:567–570. [PubMed] [Google Scholar]
95. De Haes P., Garmyn M., Degreef H., Vantieghem K., Bouillon R., Segaert S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2003;89:663–673. [PubMed] [Google Scholar]
96. Dixon K.M., Deo S.S., Wong G., Slater M., Norman A.W., Bishop J.E. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:137–143. [PubMed] [Google Scholar]

97. Dixon K.M., Deo S.S., Norman A.W., Bishop J.E., Halliday G.M., Reeve V.E. *In vivo* relevance for photoprotection by the vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:451–456. [PubMed] [Google Scholar]
98. Gupta R., Dixon K.M., Deo S.S., Holliday C.J., Slater M., Halliday G.M. Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxideproducts. *J Invest Dermatol.* 2007;127:707–715. [PubMed] [Google Scholar]
99. Mason R.S., Sequeira V.B., Dixon K.M., Gordon-Thomson C., Pobre K., Dilley A. Photoprotection by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D and analogs: further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:164–168. [PubMed] [Google Scholar]
100. Revelli A., Massobrio M., Tesarik J. Nongenomic effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:419–427. [PubMed] [Google Scholar]
101. Heilborn J.D., Nilsson M.F., Kratz G., Weber G., Sørensen O., Borregaard N. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol.* 2003;120:379–389. [PubMed] [Google Scholar]
102. Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., Stâhle-Bäckdahl M., Lidén S., Wigzell H. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes duringinflammatory disorders. *J Biol Chem.* 1997;272:15258–15263. [PubMed] [Google Scholar]
103. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., Krötz F., Zahler S., Gloe T. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 2003;111:1665–1672. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
104. Weber G., Heilborn J.D., Chamorro Jimenez C.I., Hammarsjo A., Törmä H., Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1080–1082. [PubMed] [Google Scholar]
105. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76–89. [PubMed] [Google Scholar]
106. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: Part II. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 817.e1–11; quiz 827–8. [PMC free article] [PubMed]
107. Chiang K.C., Chen T.C. The anti-cancer actions of vitamin D. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13:126–139. [PubMed] [Google Scholar]
108. Picotto G., Liaudat A.C., Bohl L., Talamoni N.T. Molecular aspects of vitamin d anticancer activity. *Cancer Invest.* 2012;30:604–614. [PubMed] [Google Scholar]
109. Nemazannikova N., Antonas K., Dass C.R. Role of vitamin D metabolism in cutaneous tumour formation and progression. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65:2–10. [PubMed] [Google Scholar]
110. Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? Nutrition 2012. pii: S0899-9007(12)00252-3. [PubMed]
111. Afzal S., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of non-melanoma and melanoma skin cancer: a prospective cohort study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:629–636. [PubMed] [Google Scholar]
112. Fitch E., Harper E., Skorcheva I., Kurtz S.E., Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:461–467. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
113. Cai Y., Fleming C., Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012;9:302–309. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
114. Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A., Idolazzi L., Farina S., Beltrami G. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166:505–510. [PubMed] [Google Scholar]
115. Orgaz-Molina J., Buendía-Eisman A., Arrabal-Polo M.A., Ruiz J.C., 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. [PubMed] [Google Scholar]

116. El-Moaty Zaher H.A., El-Komy M.H., Hegazy R.A., Mohamed El Khashab H.A., Ahmed H.H. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:840–842. [PubMed] [Google Scholar]
117. Holick M.F. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88:296–307. [PubMed] [Google Scholar]
118. Botti E., Spallone G., Caruso R., Monteleone G., Chimenti S., Costanzo A. Psoriasis, from pathogenesis to therapeutic strategies: IL-21 as a novel potential therapeutic target. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1861–1867. [PubMed] [Google Scholar]
119. Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis.* 2002;5:231–236. [PubMed] [Google Scholar]
120. Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E., Garaczi E., Shimada S., Stevens S.R. Dysfunctional blood and target tissue $CD4^+$ CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005;174:164–173. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
121. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Gross K., Bradac E., Büchau A. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"Alarmin" expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4:e6340. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
122. Mason A., Mason J., Cork M., Hancock H., Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:799–807. [PubMed] [Google Scholar]
123. Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Daudén E., Ochoa D., Román M., Abad-Santos F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2013;14:1623–1634. [PubMed] [Google Scholar]
124. Ahn C.S., Awadalla F., Huang K.E., Yentzer B., Dabade T.S., Feldman S.R. Patterns of vitamin d analog use for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:906–910. [PubMed] [Google Scholar]
125. Mason A.R., Mason J.M., Cork M.J., Hancock H., Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169:519–527. [PubMed] [Google Scholar]
126. Oquendo M., Abramovits W., Morrell P. Topical vitamin D analogs available to treat psoriasis. *Skinmed.* 2012;10:356–360. Review. [PubMed] [Google Scholar]
127. Agak G.W., Qin M., Nobe J., Kim M.H., Krutzik S.R., Tristan G.R. *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):366–373. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
128. Lee W.J., Choi Y.H., Sohn M.Y., Lee S.J., Kim do W. Expression of inflammatory biomarkers from cultured sebocytes was influenced by treatment with vitamin D. *Indian J Dermatol.* 2013;58:327. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
129. Ekiz O., Balta I., Sen B.B., Dikilitaş M.C., Ozuğuz P., Rifaioğlu E.N. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013:28. [PubMed] [Google Scholar]
130. Bolland M.J., Ames R.W., Grey A.B., Horne A.M., Mason B.H., Gamble G.D. Does degree of baldness influence vitamin D status? *Med J Aust.* 2008;189:674–675. [PubMed] [Google Scholar]
131. Hu L, Bikle DD, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on β-catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;144 Pt A:237–41. [PMC free article] [PubMed]
132. Demay M.B. The hair cycle and vitamin D receptor. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:19–21. [PubMed] [Google Scholar]
133. Li Y.C., Amling M., Pirro A.E., Priemel M., Meuse J., Baron R. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology.* 1998;139:4391–4396. [PubMed] [Google Scholar]
134. Teichert A., Elalieh H., Bikle D. Disruption of the hedgehog signaling pathway contributes to the hair follicle cycling deficiency in Vdr knockout mice. *J Cell Physiol.* 2010;225:482–489. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

135. Rasheed H., Mahgoub D., Hegazy R., El-Komy M., Abdel Hay R., Hamid M.A. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26:101–107. [PubMed] [Google Scholar]
136. van der Vleuten C.J., van de Kerkhof P.C. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs.* 2001;61:1593–1598. Review. [PubMed] [Google Scholar]
137. AlGhamdi K., Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:749–757. [PubMed] [Google Scholar]
138. Birlea S.A., Costin G.E., Norris D.A. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets.* 2008;9:345–359. [PubMed] [Google Scholar]
139. Alghamdi K., Kumar A., Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:750–758. [PubMed] [Google Scholar]
140. Mason R.S., Holliday C.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D contributes to photoprotection in skin cells. In: Norman A., Bouillon R., Thomasset M., editors. *Vitamin D endocrine system: structural, biological, genetic and clinical aspects.* University of California; Riverside: 2000. pp. 605–608. [Google Scholar]
141. Huang C.L., Nordlund J.J., Boissy R. Vitiligo: a manifestation of apoptosis? *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:301–308. [PubMed] [Google Scholar]
142. Silverberg J., Silverberg A. A pilot study assessing the role of 25 hydroxyvitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2010;626:938–941. [PubMed] [Google Scholar]
143. Saleh H.M., Abdel Fattah N.S., Hamza H.T. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29:34–40. [PubMed] [Google Scholar]
144. Xu X., Fu W.W., Wu W.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7:e52778. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
145. Parsad D., Saini R., Verma N. Combination of PUVAsol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology.* 1998;197:167–170. [PubMed] [Google Scholar]
146. Parsad D., Kanwar A.J. Topical vitamin D3 analogues in the treatment of vitiligo. *Pigm Cell Melanoma Res.* 2009;22:487–488. [PubMed] [Google Scholar]
147. Oh S.H., Kim T., Jee H., Do J.E., Lee J.H. Combination treatment of nonsegmental vitiligo with a 308-nm xenon chloride excimer laser and topical high-concentration tacalcitol: a prospective, single-blinded, paired, comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:428–430. [PubMed] [Google Scholar]
148. Arca E., Taştan H.B., Erbil A.H., Sezer E., Koç E., Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol.* 2006;33:338–343. [PubMed] [Google Scholar]
149. Hartmann A., Lurz C., Hamm H., Bröcker E.B., Hofmann U.B. Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2005;44:736–742. [PubMed] [Google Scholar]
150. Ada S., Sahin S., Boztepe G., Karaduman A., Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:79–83. [PubMed] [Google Scholar]
151. El-Komy MH, Samir N, Shaker OG. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014:28(7):859–63. [PubMed]
152. Marzano A.V., Trevisan V., Eller-Vainicher C., Cairoli E., Marchese L., Morelli V. Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases. *Br J Dermatol.* 2012;167:688–691. [PubMed] [Google Scholar]
153. Mutgi K., Koo J. Update on the role of systemic vitamin d in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:303–307. [PubMed] [Google Scholar]
154. Heimbeck I., Wjst M., Apfelbacher C.J. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy.* 2013;68:906–910. [PubMed] [Google Scholar]

155. Aly WW, Hussein MA, Moahamed Ebeid S, Mortagy AK. Prevalence of vitamin D insufficiency among community dwelling elderly in Dakahlia as a representative of rural areas in Egypt. Aging Clin Exp Res 2013 [Epub ahead of print]. [PubMed]

156. Ragab W.S., Saleh W.F., Tawfik L.T. Vitamin D deficiency in postmenopausal Egyptian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123:75–76. [PubMed] [Google Scholar]

157. Amr N., Hamid A., Sheta M., Elsedfy H. Vitamin D status in healthy Egyptian adolescent girls. *Georgian Med News.* 2012;210:65–71. [PubMed] [Google Scholar]

158. Brink E.W., Aly H.E., Dakroury A.M., Said A.K., Ghoneme F.M., Hussein M.A. The Egyptian National Nutrition Survey, 1978. *Bull World Health Organ.* 1983;61:853–860. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]