



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos



F.J. Navarro-Triviño^{a,*}, S. Arias-Santiago^b e Y. Gilaberte-Calzada^c

^a Unidad de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Comarcal Alcalá la Real, Jaén, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Dermatología y Venereología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

Recibido el 19 de marzo de 2018; aceptado el 2 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 8 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Lupus eritematoso;
Ictiosis;
Dermatitis atópica;
Hidrosadenitis
supurativa;
Acné;
Alopecia;
Melanoma

KEYWORDS

Vitamin D;
Lupus erythematosus;
Ichthyosis;
Atopic dermatitis;
Hidradenitis
suppurativa;
Acne;
Alopecia;
Melanoma

Resumen El papel de la vitamina D en enfermedades cutáneas ha cobrado interés en los últimos años. La relación entre esta vitamina y algunas dermatosis ha supuesto la publicación de múltiples trabajos al respecto. Como dermatólogos, conocer sus principales fuentes, síntesis, niveles plasmáticos y algunos de los factores modificadores son varios de los aspectos a recordar. Asimismo, es preciso resaltar los últimos descubrimientos sobre el papel de la vitamina D en las diferentes enfermedades dermatológicas, como el lupus eritematoso, la ictiosis, la dermatitis atópica, la hidrosadenitis supurativa, el acné, la alopecia areata y androgenética, el melanoma y el cáncer cutáneo no melanoma, así como la relevancia como terapia adyuvante en pacientes en tratamiento crónico con corticoides. Acercamos al lector la información más relevante y reciente de la relación entre la vitamina D y las enfermedades de la piel, así como la importancia de conocer los niveles de esta vitamina.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists

Abstract In recent years, the growing interest in the role played by vitamin D in skin disease has given rise to the publication of many studies of the relationship between this vitamin and certain skin conditions. As dermatologists, we need to understand, among other aspects, how vitamin D is synthesized and the main sources in humans, as well as plasma levels and the factors that can modify them. Of particular interest are the latest discoveries about the role of vitamin D in skin diseases such as lupus erythematosus, ichthyosis, atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa, acne, alopecia areata, androgenetic alopecia, melanoma, and nonmelanoma skin cancer. Also of interest is the importance of vitamin D as adjuvant therapy in patients on long-term treatment with corticosteroids. In this review, we provide an overview of the most

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fntmed@gmail.com (F.J. Navarro-Triviño).

important and most recent information regarding the relationship between vitamin D and skin disease and discuss the importance of assessing individual vitamin D status and correcting deficiencies.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El raquitismo, una enfermedad relacionada con el déficit de vitamina D, fue descrito por primera vez por Glisson, DeBoot y Whistler en el siglo diecisiete. Posteriormente, en 1882, Sniadecki se percató de la importancia de la exposición solar para la prevención y curación de la condición. Hoy sabemos que la función de la vitamina D en el organismo va más allá de la regulación en el metabolismo mineral óseo, implicando a un amplio abanico de especialidades médicas en la función de esta vitamina. En 1945 Charpy¹ publicó el primer trabajo que relacionaba la vitamina D y el lupus vulgar. Deschasaux et al. publicaron en 2016² qué sabía la población sobre la vitamina D, observando que más de un tercio de la misma desconocía el papel de esta vitamina en el organismo, datos relevantes dado que hasta el 40% de la población estudiada mostraba niveles insuficientes. En los últimos años han aparecido nuevos e interesantes trabajos que relacionan los niveles de vitamina D y algunas dermatosis frecuentes. El objetivo de este trabajo es acercar al lector la relación entre la vitamina D y la dermatología con el nivel de evidencia que existe actualmente.

Síntesis (fig. 1)

Existen 2 formas de obtener vitamina D. A través de la alimentación, una pequeña parte de la vitamina D activa en forma de colecalciferol se obtiene a partir de su consumo en alimentos de origen animal, siendo los alimentos más ricos en ella algunos pescados azules y la yema de huevo (tabla 1). Otra forma de provitamina D, el ergocalciferol, se encuentra en pequeñas cantidades en alimentos de origen vegetal. Y otra forma, mediante la exposición solar, donde los fotones de la radiación UVB fotoisomerizan el 7-dehidrocolesterol

Tabla 1 Alimentos ricos en vitamina D

Alimento	UI/ración
Aceite de hígado de bacalao (5 ml)	1.360
Salmón (100 g)	360
Caballa (100 g)	345
Sardinas en aceite (100 g)	500
Atún en aceite (100 g)	238
Leche (250 ml)	115-124
Zumo de naranja (250 ml)	100
Yogur (1,5 l)	80
Margarina (5 ml)	60
Cereales (250 ml)	40
Huevos (uno)	25
Queso (28 g)	6-12

Fuente: Gilaberte et al.¹⁵.

de la epidermis a precolecalciferol, que rápidamente es convertido por una reacción mediada por calor a colecalciferol o vitamina D₃. Ambas moléculas son hidroxiladas en el hígado a calcifediol (25-hidroxivitamina D [25(OH)D]), que a su vez sufre una segunda hidroxilación a nivel renal mediante la acción de la enzima 25(OH)D-1-hidroxilasa a calcitriol, metabolito activo que realiza las diferentes funciones al unirse a su receptor celular. Entre las moléculas que participan en la regulación de este proceso, encontramos los niveles de PTH, los niveles de calcio y fósforo, e incluso el TGF-beta.

Niveles de vitamina D y déficit de vitamina D. ¿Hay realmente una pandemia?

Los requerimientos diarios de vitamina D dependen de la edad y además son diferentes según la sociedad médica consultada. Así, según el Instituto de Medicina (IOM) se necesitan 400 UI al día en el primer año de vida, 600 UI al día entre 1 y 70 años de edad, alcanzando las 800 UI al día en mayores de 70 años³. Sin embargo, la *American Endocrine Society* recomienda entre 400-1.000 UI/día en el primer año de vida y entre 600-1.000 UI/día por encima de esta edad.

En 2009 se consolidó como marcador óptimo de vitamina D en sangre la 25(OH)D⁴. En cuanto a los niveles deseables, de nuevo varían según las sociedades. Mientras que para el IOM a partir de 20 ng/ml serían niveles suficientes y saludables de vitamina D (anexo), la *American Endocrine Society* establece que por debajo de este nivel existe deficiencia, entre 20 y 30 ng/ml insuficiencia, considerando suficiente un valor por encima de 30 ng/ml (75 nmol/l) para mantener una salud óptima⁵. Actualmente existe una alarma mundial en cuanto al déficit de vitamina D tanto en población sana como enferma. A raíz de este problema se publicó en *The New England Journal of Medicine* (NEJM)⁶ el planteamiento de si realmente esta situación correspondía a una pandemia. Entre un 35-70% de la población europea muestra niveles insuficientes de 25(OH)D según ciertos estudios⁷, mientras que en Australia y Nueva Zelanda este porcentaje es del 9 y el 6%, respectivamente. La publicación de estos datos podría plantear la posibilidad de realizar un *screening* de vitamina D a personas sanas, sin embargo, esta medida no está respaldada por el IOM y el *US Preventive Services Task Force*, motivo por el que no se recomienda de manera rutinaria.

La toxicidad por vitamina D puede conllevar serios riesgos para la salud. Se consideran niveles tóxicos por encima de 200 ng/ml séricos de manera persistente. Los síntomas más frecuentes son la anorexia, la pérdida de peso, la poliuria y las arritmias cardíacas. Además, aumenta el riesgo de formación de cálculos renales, así como la calcificación de

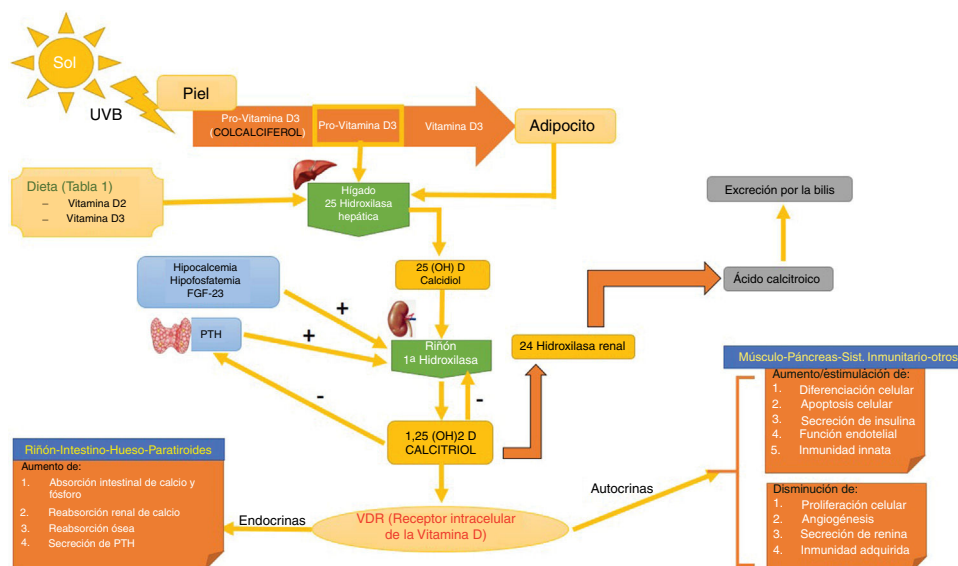


Figura 1 Metabolismo de la vitamina D. Se puede adquirir la vitamina D a través de la dieta, o bien mediante una reacción a través de la UVB donde la la provitamina D₃ (sintetizada a nivel cutáneo) es convertida a previtamina D₃. El primer paso hepático la convierte a calcidiol o 25 (OH) D mediante la 25 hidroxilasa hepática. El segundo paso a nivel renal la convierte en su metabolito activo, 1,25 (OH) D o calcitriol a través de la alfa-1-hidroxilasa renal. Este mecanismo está regulado por los niveles séricos de calcio y fósforo inorgánico, entre otros, que son detectados por la glándula paratiroides, secretando la PTH. Ambos aumentan la actividad de la alfa-1-hidroxilasa. Los niveles de calcitriol regulan la secreción de PTH. La 1,25 (OH) D actúa a través de los receptores de vitamina D (VDR) intracelulares, que activa el proceso de transcripción y traslación del ARN mensajero con la síntesis de proteínas dependientes de vitamina D, con su correspondiente actividad en función de la célula diana. La excreción de la vitamina D a través de la bilis está mediada por la actividad de la 24 hidroxilasa renal, que convierte el 1,25 (OH) D en ácido calcitroico.

vasos sanguíneos y tejidos, con las correspondientes complicaciones asociadas. Esta situación puede observarse en ingestas de vitamina D superiores a 10.000 UI al día, lo que implica niveles de 25 (OH) D por encima de 200-240 ng/ml. No obstante, la mayoría de asociaciones no recomiendan niveles de 25 (OH) D por encima de 125-150 ng/ml para poder evitar los efectos secundarios del exceso de esta vitamina.

Factores modificadores

Existen personas con mayor susceptibilidad para presentar niveles deficientes de vitamina D, por debajo de los 20 ng/ml establecidos (tabla 2). Entre ellos, los factores de riesgo reconocidos son la obesidad³, el tabaquismo activo⁹, los fototipos altos¹⁰, aunque esto actualmente es controvertido, la exposición solar insuficiente, y la edad¹¹. Los ancianos muestran menor síntesis cutánea de 7-dehidrocolesterol, disminución de la absorción intestinal de vitamina D secundaria a un menor número de receptores de vitamina D en los enterocitos, junto con una menor capacidad de hidroxilación de la vitamina a nivel hepático y renal. Existen ciertas situaciones clínicas que predisponen a tener niveles de vitamina D inadecuados¹², como la osteoporosis, la enfermedad renal crónica, la insuficiencia hepática, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, el hipogonadismo, la enfermedad celiaca, y la toma crónica de algunos fármacos como anticonvulsivantes, antirretrovirales, rifampicina, tratamiento hormonal para el cáncer de mama o próstata, y, sobre todo, los corticoides. El embarazo

Tabla 2 Factores de riesgo asociados a niveles bajos de vitamina D

Factores de riesgo de hipovitaminosis D
Exposición solar inadecuada (actualmente controvertido)
Tabaquismo
Obesidad
Fototipo alto (IV o mayor)
Ancianos
Institucionalizados
Tratamiento activo con corticoides, antiepilépticos, tratamiento hormonal para el cáncer de mama o próstata, inmunosupresores o antirretrovirales
Antecedentes personales de osteoporosis
Enfermedad renal crónica
Insuficiencia hepática
Enfermedad inflamatoria intestinal
Hiperparatiroidismo
Hipogonadismo
Enfermedad celiaca

es una situación fisiológica que también puede condicionar niveles bajos de 25 (OH) D.

Funciones de la vitamina D: regulación del metabolismo óseo y otros pleiotropos

Bikle¹³ publicó en 2016 las principales funciones de la vitamina D. Recientemente se ha publicado un artículo respecto

Tabla 3 Funciones de la vitamina D en el organismo**Funciones de la vitamina D**

Papel en el metabolismo mineral óseo

Papel en el control de la cancerogénesis y metástasis. Antiproliferativo, prodiferenciación, incrementa la apoptosis, inhibe la angiogénesis, participa en la reparación del DNA

Regulación de la glucemia. Regula la secreción de insulina por el páncreas y disminuye la resistencia periférica a la insulina

Regulación de la síntesis de lípidos

Regulación de la presión arterial a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inhibe la producción de renina a nivel renal

Estimula la síntesis de óxido nítrico en el sistema cardiocirculatorio

Efecto inmunomodulador en el queratinocito. Regula la proliferación y diferenciación en estadios iniciales

Regula el ciclo de crecimiento del folículo piloso

Regulación de las vías innata y adaptativa del sistema inmunitario. Participa en la proliferación y activación de las células dendríticas, regulación de la activación de los linfocitos CD4, reduce la formación de linfocitos Th 1-9-17, promueve la diferenciación de los Th2 y T reguladores. Participa en la activación de los receptores selectivos Toll-like (TLR 1/2)

a la relación entre la vitamina D y la dermatología¹⁴. Se ha demostrado que la vitamina D tiene propiedades anti-proliferativas, como inhibir la angiogénesis, la capacidad metastásica de algunas neoplasias, participar en la reparación del DNA, e incluso la relación entre ciertas mutaciones en el receptor de la vitamina D y el cáncer. Desde el punto de vista metabólico, la vitamina D juega un papel importante en la homeostasis glucídica, lipídica y arteriovascular. También participa en la modulación del sistema inmunitario, ya que regula la diferenciación de los linfocitos Th 1-9-17, así como la inducción de la formación de pépticos antimicrobianos como catelicidinas. En dermatología es importante por su papel inmunomodulador del queratinocito, como describen Gilaberte et al.¹⁵. La vitamina D juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa a través de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas¹⁶, que expresan alfa-1-hidroxilasa mediante la estimulación celular a través de sus receptores para la vitamina D de alta afinidad. A su vez disminuye la resistencia insulínica periférica mediante la activación de los receptores PPAR-gamma a nivel hepático, muscular y adiposo. Esta relación ha postulado el papel de la vitamina D como factor protector en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2¹⁷. En cuanto al metabolismo lipídico, la vitamina D puede actuar de manera indirecta, no solo por la posible acción secundaria de mejorar la resistencia periférica a la insulina¹⁸, o por la disminución de la concentración de PTH, que ha demostrado tener un efecto lipolítico¹⁹, sino también por la reducción de la producción hepática de lípidos a través de un aumento de la calcemia, que podría reducir la producción hepática de triglicéridos²⁰. Pittas et al. en 2010²¹ publicaron una revisión sistemática sobre la relación entre la presión arterial y los niveles de vitamina D. La conclusión del trabajo fue que niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/ml) se asociaban a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Otros estudios han demostrado que la suplementación con vitamina D mejoró las cifras de presión arterial en aquellos pacientes hipertensos²². Esto es mediado por diferentes efectos; en primer lugar, efectos directos sobre los receptores de la vitamina D que disminuyen la inflamación vascular y corrigen la disfunción endotelial; por otro lado, regula la proliferación, migración y mineralización de las células musculares vasculares²³;

y por último, también por el efecto indirecto que posee al disminuir la concentración plasmática de PTH, hormona que actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, recientemente se ha comprobado su efecto estimulante del óxido nítrico reduciendo el estrés oxidativo en el sistema cardiovascular²⁴. Por tanto, como podemos observar, la vitamina D no solo posee acción sobre el metabolismo óseo, sino que está involucrada en muchas otras funciones en el organismo (tabla 3).

Enfermedades de la piel y la vitamina D

La vitamina D se ha implicado en la patogenia e incluso en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades dermatológicas que a continuación se van a comentar.

Psoriasis

Krafka²⁵ y Thacker²⁶ relacionaron por primera vez la psoriasis y la vitamina D. El ensayo de vitamina D oral como tratamiento fracasó dado el riesgo de hipercalcemia, de modo que los análogos tópicos (calcipotriol y tacalcitol) fueron una auténtica revolución en el tratamiento de esta enfermedad. Bergler-Czop y Brzezińska-Wcislo²⁷ publicaron la relación entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y el PASI, observando puntuaciones mayores en pacientes con niveles más bajos. Orgaz-Molina et al.²⁸ demostraron que aquellos pacientes con psoriasis y un IMC por encima de 27 mostraban mayor riesgo de presentar niveles insuficientes de 25(OH)D. A su vez se han relacionado las comorbilidades de la psoriasis (diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico) con una dieta pobre en vitamina D²⁹. Es necesario recomendar dietas que aporten esta vitamina dado el efecto beneficioso sobre muchas de las comorbilidades asociadas a la psoriasis. Actualmente el uso de la vitamina D en psoriasis presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIa.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, caracterizada inicialmente por prurito y lesiones eccematosas. Afecta hasta un 20% de la población

infantil, y en torno al 7,2% de los pacientes adultos³⁰. Se relaciona con una alteración del sistema inmune cutáneo y el defecto en la síntesis de la barrera cutánea, principalmente filagrina^{31,32}. Se han sumado múltiples publicaciones que estudian la asociación entre la DA y la vitamina D. Kim et al.³³ publicaron un metaanálisis y revisión sistemática de 11 artículos, 7 estudios observacionales y 4 ensayos clínicos. Comparados con los controles, los pacientes con DA presentaban niveles más bajos de vitamina D, sobre todo en edad pediátrica. Los suplementos orales de vitamina D se relacionaron con disminución en la puntuación del SCORAD y el EASI en pacientes en edad pediátrica, considerándose un posible tratamiento adyuvante en caso de niveles deficientes (por debajo de 20 ng/ml). Van der Schaft et al.³⁴ publicaron una serie de 210 pacientes adultos con DA donde la suplementación con vitamina D en caso de niveles deficientes no mostró mejoría significativa en las lesiones eccematosas. Se han publicado varios trabajos³⁵⁻³⁷ en los que la suplementación de vitamina D en niños disminuye la colonización de *Staphylococcus aureus*, microorganismo que participa en los brotes de DA. A pesar de confirmar que los pacientes con DA del adulto presentan niveles de vitamina D insuficientes³⁸, existen controversias respecto a la adyuvancia de esta vitamina en este grupo etario; en la edad pediátrica presenta un grado de recomendación B y un nivel de evidencia IIa.

Ictiosis congénita

Los pacientes con ictiosis congénita muestran niveles bajos de 25 (OH) D asociados a cifras de PTH elevadas³⁹. De hecho, la suplementación con vitamina D en estos pacientes con 60.000 UI de colecalciferol oral durante 10 días, y posteriormente 400-600 UI/día de mantenimiento, mostró una rápida respuesta al tratamiento con evidente mejoría del cuadro dermatológico al quinto día, tanto en la descamación como en la disminución de la rigidez cutánea. De los 7 niños estudiados, 6 mostraban niveles de 25 (OH) D por debajo de 4 ng/ml. Aunque se necesitan más estudios al respecto, tales datos abren una puerta interesante al manejo de la ictiosis congénita. Lucker et al.⁴⁰ publicaron los resultados obtenidos de la aplicación tópica de calcipotriol en pacientes con ictiosis congénitas (síndrome de Netherton, lamelar, ampollosa de Siemens y la forma eritrodérmica de Brocq). Salvo la forma ampollosa, el resto mejoraron la descamación y el enrojecimiento asociado. Respecto a las ictiosis donde no predomina la hiperproliferación epidérmica y la hiperqueratosis de retención, como la ictiosis ligada a X, la vulgar o las formas adquiridas, la aplicación tópica de análogos de la vitamina D no demostró ser efectiva⁴¹. Neema et al.⁴² plantearon la posibilidad de asociar vitamina D al tratamiento con retinoides orales en aquellos pacientes con niveles bajos de vitamina. A pesar de los resultados publicados, actualmente el grado de recomendación de la suplementación con vitamina D en los pacientes con ictiosis es C y el nivel de evidencia es IIIa.

Acné

El interés por el papel de la vitamina D en el acné surgió en 1938⁴³. En 2016 se publicó en *PloS One*⁴⁴ un estudio comparativo de niveles séricos de 25 (OH) D en adolescentes con y sin

acné. Estos mostraron niveles más bajos respecto al grupo control, existiendo una relación inversa entre los mismos, y la gravedad del acné y el número de lesiones inflamatorias. Tras suplementar durante 2 meses con vitamina D se observó una reducción de las lesiones inflamatorias sin cambio en las no inflamatorias. La relación entre la vitamina D y la reducción en la síntesis de IL-6 y 8 y metaloproteinasa-9⁴⁵, o la reducción en la expresión de IL-17 mediante la acción sobre el linfocito Th17⁴⁶, podría justificar su papel en esta enfermedad. Zouboulis et al.⁴⁷ describieron el efecto sobre las glándulas sebáceas y el aumento de la lipogénesis cuando existen niveles insuficientes de vitamina D, y por tanto, un aumento de lesiones inflamatorias. Recientemente se ha publicado un trabajo⁴⁸ donde se observó que los niveles de 25 (OH) D aumentaron en aquellos pacientes que habían recibido isotretinoína oral, comparados con los niveles previos al inicio del tratamiento, concluyendo que el papel de la vitamina D en la patogénesis inflamatoria de las lesiones de acné juega un papel importante en el desarrollo de las mismas. Actualmente el uso de la vitamina D en el acné presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIb.

Hidrosadenitis supurativa

La hidrosadenitis supurativa (HS) es una de las enfermedades inflamatorias crónicas en dermatología con una importante repercusión en la calidad de vida del paciente. Se han publicado trabajos relacionando los niveles de vitamina D y la HS^{49,50}. Los pacientes con HS presentan niveles más bajos de vitamina D comparados con la población sana, y a su vez los niveles de vitamina D son inversamente proporcionales a la gravedad de la enfermedad. El suplemento de vitamina D durante 6 meses mostró una mejoría de los nódulos inflamatorios en el 79% de los pacientes (14 pacientes tratados); sin embargo, como ocurre con el acné, las lesiones no inflamatorias no mostraron cambios significativos. Como se ha descrito en algunos trabajos⁵¹, las alteraciones metabólicas y endocrinas de la enfermedad convierten a la vitamina D en uno de los focos terapéuticos, dada su relación con el síndrome metabólico, entre otros. Es necesario desarrollar estudios futuros bien diseñados y con un número de pacientes suficiente para poder determinar el papel que juega la vitamina D en la HS. Actualmente su uso presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia III.

Vitiligo

Existen en la literatura más de 300 artículos que relacionan la vitamina D con el vitiligo. Karagün et al.⁵² estudiaron los niveles plasmáticos de vitamina D en 50 pacientes, y observaron niveles más bajos comparados con los controles sanos, así como una correlación inversa con la extensión de la enfermedad. Upala y Sanguankeo⁵³ concluyeron en su metaanálisis que existe una clara relación entre el vitiligo y los niveles bajos de vitamina D. Actualmente disponemos de publicaciones referentes al tratamiento con análogos de la vitamina D sólo⁵⁴ o combinados con otros tratamientos⁵⁵, con resultados variables. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de los suplementos de vitamina D en estos pacientes. Khurram y AlGhamdi⁵⁶ no encontraron diferencias significativas en los niveles de

vitamina D entre pacientes con vitiligo y controles sanos; no obstante, en el análisis por subgrupos, se observó que en el grupo de pacientes con vitiligo los niveles más bajos de vitamina D se asociaban a ser varón, joven, con un corto tiempo de evolución del vitiligo y a no haber recibido tratamiento con fototerapia. Actualmente el uso de la vitamina D en el vitiligo presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIa.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) presenta niveles deficientes de vitamina D en comparación con la población sana, como se ha demostrado en múltiples trabajos^{57,58}. En la revista *PloS One*⁵⁹ se publicó la relación entre los niveles de vitamina D y la gravedad del LES, donde el 71,4% de los pacientes presentaban niveles de vitamina D por debajo de los 30 ng/ml. Además, se observó relación entre niveles más bajos de vitamina D y la actividad de la enfermedad con peores puntuaciones en la escala SLE-DAI. Sin embargo, la suplementación de 400-1.000 UI/día de vitamina D no consiguió niveles por encima de 30 ng/ml. Karimzadeh et al.⁶⁰ publicaron un estudio comparativo con placebo, en el cual los pacientes con LES suplementados con vitamina D presentaban un aumento significativo de 25(OH)D sérica sin efectos sobre la actividad de la enfermedad. Algunos trabajos⁶¹ defienden la importancia de suplementar con vitamina D por el efecto protector cardiovascular, la posible mejoría de los síntomas sistémicos y el desarrollo cognitivo de los pacientes. Recientemente se ha publicado una revisión sobre el tema en la cual se defiende el papel de la vitamina D en el LES por su función inmunomoduladora⁶². El uso de la vitamina D en LES presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIa.

Erupción solar polimorfa (ESP)

La erupción solar polimorfa (ESP) es una fotodermatosis idiopática de etiopatogenia desconocida, más frecuente en mujeres jóvenes, relacionada con la exposición a la radiación UVA, y menos frecuentemente a UVB. Schweintzger et al.⁶³ describieron la ausencia de relación entre el número y función de los linfocitos T reguladores y los niveles de vitamina D, considerando que existen otros factores que afectan a la respuesta inmunológica que sucede en la ESP. Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con ESP muestran niveles bajos de vitamina D, y que la exposición a UVB 311 nm mediante fototerapia los aumenta⁶⁴, correlacionándose con una mejoría clínica de las lesiones. Gruber-Wackernagel et al.⁶⁵ publicaron un único ensayo clínico comparado con placebo, donde se observó que la aplicación tópica de calcipotriol una semana antes de la exposición reducía los síntomas casi en un tercio de los pacientes expuestos al fototest, considerándolo una posible medida profiláctica. No obstante, esta medida no se ha instaurado de manera consensuada en las unidades de fotobiología como tratamiento de la ESP. El uso de la vitamina D en la ESP presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIb.

Alopecia areata

Diferentes trabajos han explorado el papel de la vitamina D en la alopecia areata (AA)⁶⁶⁻⁶⁹. Thompson et al.⁷⁰ no encontraron asociación entre la suplementación con vitamina D y la incidencia de AA en una cohorte de 55.929 mujeres. Sin embargo, otros trabajos han observado que los pacientes con AA presentan niveles más bajos de vitamina D respecto a los controles sanos⁷¹, y que estos son aún más bajos en aquellos con AA universal frente a las formas oñásicas o en placas. No obstante, los niveles de vitamina D no presentan diferencias significativas según la edad, el sexo, la duración de la enfermedad o su recurrencia, o la historia familiar de AA. La determinación del número de receptores de vitamina D en sangre y a nivel tisular presentó niveles más bajos respecto al grupo de controles sanos. A pesar de que los análogos tópicos de la vitamina se pueden utilizar en la AA^{72,73}, no hay estudios que demuestren que los suplementos orales con vitamina D sean eficaces en la enfermedad. Actualmente el uso de la vitamina D en la AA presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIb.

Melanoma y metástasis de melanoma

El interés por conocer el papel de la vitamina D en el melanoma ha sido objeto de múltiples trabajos⁷⁴⁻⁷⁷. Orlow et al.⁷⁸ identificaron ciertos haplotipos de SNPs del receptor de la vitamina D (VDR) relacionados con el aumento de la supervivencia en aquellos melanomas de áreas fotoexpuestas (rs1544410/BsmI y rs731236/TaqI). Posteriormente, se publicó la relación inversamente proporcional entre el grosor del Breslow y los niveles de vitamina D⁷⁹, así como la posible relación con la ulceración⁸⁰ en aquellos pacientes con niveles séricos bajos. De hecho, se ha demostrado que aquellos pacientes con niveles bajos de vitamina D detectados tras el diagnóstico de melanoma, e incluso aquellos que tras iniciar el suplemento no alcanzaron niveles por encima de 20 ng/ml, presentaron peor pronóstico. Sin embargo, en un estudio reciente realizado a 3.578 pacientes, no se encontró una relación significativa entre la supervivencia del melanoma, determinada por el nivel de Breslow, el número de mitosis y la ulceración, y los polimorfismos (SNPs) descritos en la vía de la vitamina D y su receptor⁸¹. Dicha controversia se ha convertido en el motor de nuevos estudios al respecto, para determinar la posible ventaja de recomendar suplementos de vitamina D en pacientes con melanoma en áreas expuestas o no a la radiación solar⁸². El uso de la vitamina D en los pacientes con melanoma presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIb.

Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)

El papel de la vitamina D en la carcinogénesis⁸³ dio lugar al estudio de su relación con el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)⁸⁴. Tanto el carcinoma basocelular como el espinocelular expresan receptores de vitamina D en sus células. Eide et al.⁸⁵ relacionaron niveles elevados de vitamina D con un aumento del riesgo de carcinomas de origen queratinocítico. Por otro lado, la vitamina D es capaz de inhibir la vía de señalización del *hedgehog* en el carcinoma basocelular⁸⁶. Se ha identificado que el polimorfismo del receptor de la

Tabla 4 Indicaciones con suplementos de vitamina D durante el tratamiento con corticoides

Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas y varones
Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5 mg/día de corticoide durante más de 3 meses	Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 7,5 mg/día de corticoide durante más de 3 meses
Pacientes con densidad mineral ósea con una puntuación T-score inferior a -1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 2,5 mg/día de corticoide durante más de 3 meses	Pacientes con densidad mineral ósea con una puntuación T-score inferior a -1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5 mg/día de corticoide durante más de 3 meses
	A todos los pacientes con antecedentes de fracturas óseas previas por fragilidad

Tabla 5 Presentaciones comerciales de vitamina D en España

Colecalciferol
<i>Gotas. Frasco 10 ml (20.000 UI): 0,05 mg = 400 UI = 6 gotas</i>
<i>Solución oral 2,5 ml (25.000 UI) equivalentes a 0,625 mg</i>
Calcifediol
<i>Gota: 0,1 mg/ml (6.000 UI); 240 UI (4 µg) = 1 gota</i>
<i>Ampollas bebibles:</i>
<i>0,266 mg (16.000 UI)</i>
<i>3 mg (180.000 UI)</i>
<i>Cápsulas blandas 0,266 mg (16.000 UI)</i>

vitamina D Bsm1 aumenta el riesgo de tener un CCNM⁸⁷. Sin embargo, en un estudio prospectivo con más de 60.000 participantes, el suplemento de vitamina D⁸⁸ no se asoció con el riesgo de carcinoma epinocelular ni con la incidencia de carcinoma basocelular. Los factores de confusión como la exposición solar y el fototipo, entre otros, generan ciertas controversias que requieren la realización de ensayos clínicos para conocer el papel de la vitamina D en el CCNM. El uso de la vitamina D en los pacientes con CCNM presenta un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia IIb.

Suplemento para pacientes en tratamiento crónico con corticoides sistémicos

El uso de corticoides sistémicos de manera crónica da lugar a una serie de complicaciones, como la osteoporosis. La actividad osteolítica observada a corto plazo, asociada a la apoptosis de osteoblastos y osteocitos en tratamientos prolongados, son los responsables de este suceso. El riesgo relativo global de fracturas asociadas al tratamiento con

corticoides es 1,33, mayor para las fracturas de origen vertebral (RR 2,60), fracturas de cadera (RR 1,60), y en último lugar, fracturas de antebrazo o de Colles (RR 1,09). Hay que tener en cuenta los factores de riesgo asociados en cada paciente⁸⁹, como la edad avanzada, los antecedentes familiares de fractura u osteoporosis, la menopausia precoz, el tabaquismo y el bajo índice de masa corporal determinado mediante densitometría ósea. El suplemento con vitamina D durante el tratamiento prolongado con corticoides orales está defendido por múltiples estudios^{90,91}. El metaanálisis de Reid et al.⁹² demuestra la correlación entre los niveles de 25(OH)D deficientes y el riesgo de fractura. Otro metaanálisis⁹³ que incluyó 11 ensayos clínicos realizados en personas mayores de 65 años —la mayoría mujeres— mostró que el suplemento de 800 UI/día de colecalciferol redujo el riesgo de fractura de cadera un 30%, y el riesgo de fractura no vertebral un 14%, independientemente de asociar suplementos de calcio o no. Varios trabajos han demostrado que la administración de fármacos antirresortivos^{94,95}, como risedronato o alendronato, junto con suplementos de colecalciferol durante 13 meses, se asoció con un aumento de la densidad mineral ósea evaluada mediante densitometría. En la [tabla 4](#) quedan recogidas las indicaciones de suplemento de vitamina D en los pacientes con tratamiento corticoideo crónico. En la [tabla 5](#) reflejamos las formas disponibles de suplementos de vitamina D, y en la [tabla 6](#) detallamos la posología recomendada en función de los niveles de vitamina D en sangre.

Conclusión

La vitamina D tiene una pléyade de funciones celulares en múltiples órganos y tejidos en los que existen receptores para la misma. En dermatología parece una hormona fundamental, no solamente porque su síntesis se realiza en la piel, sino por sus múltiples acciones, lo que se refleja en

Tabla 6 Posología del suplemento de vitamina D según los niveles de 25(OH)D sérica

Tratamiento de la deficiencia (10-19 ng/ml)
Colecalciferol 25.000 UI semanales durante 8 semanas y posteriormente cada 15 días durante 8 semanas más con una dosis de mantenimiento de 25.000 UI cada 2-4 semanas
Calcifediol 16.000 UI semanales durante 10 semanas y después mensuales
Tratamiento de la deficiencia grave (< 10 ng/ml)
Colecalciferol 25.000 UI: 2 veces a la semana durante 6 semanas, seguido de 25.000 UI semanales durante 4 semanas y una dosis de mantenimiento de 25.000 UI cada 2-4 semanas según niveles séricos
Calcifediol choque 3 mg (180.000 UI): un envase, posteriormente continuar con 16.000 UI mensuales según niveles séricos a los 2 meses de la dosis de carga

Tabla 7 Enfermedades dermatológicas relacionadas con alteraciones en los niveles de vitamina D

Psoriasis
Dermatitis atópica
Ictiosis congénita
Acné
Hidrosadenitis supurativa
Vitiligo
Lupus eritematoso sistémico
Erupción solar polimorfa
Alopecia areata
Melanoma
Cáncer cutáneo no melanoma

Tabla 8 Enfermedades dermatológicas y suplementos de vitamina D. Grado de recomendación y nivel de evidencia

Enfermedad dermatológica	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Psoriasis	B	Ila
Dermatitis atópica	B	Ila
Ictiosis congénita	C	IIla
Acné	B	Ilb
Hidrosadenitis supurativa	B	III
Vitiligo	B	Ila
Lupus eritematoso sistémico	B	Ilb
Erupción solar polimorfa	B	Ilb
Alopecia areata	B	Ila
Melanoma	B	Ilb
Cáncer cutáneo no melanoma	B	Ilb

las diferentes enfermedades en las que parece implicada. La [tabla 7](#) resume las enfermedades en las que se deberían determinar los niveles séricos de vitamina D, y en función de los mismos, y considerando los grados de evidencia científica ([tabla 8](#)), plantear la suplementación de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Niveles séricos de 25 (OH)D

nmol/l	ng/ml	Estado de salud
< 30	< 12	Asociado con la deficiencia de vitamina D, que provoca raquitismo en bebés y niños y osteomalacia en adultos
30-50	12-20	Generalmente considerado inadecuado para huesos

≥ 50	≥ 20	Generalmente se considera adecuado para huesos y salud general en individuos sanos
> 125	> 50	La evidencia emergente vincula los efectos adversos potenciales con tales niveles altos, particularmente > 150 nmol/l (> 60 ng/ml)

1 nmol/l equivale a 0,4 ng/ml.

Fuente: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board³.

Bibliografía

- Charpy J. A propos du traitement du lupus tuberculeux; une question de priorité. *Ann Dermatol Syphiligr.* 1945;5:317.
- Deschasaux M, Souberbielle JC, Partula V, Lécuyer L, Gonzalez R, Srour B, et al. What do people know and believe about vitamin D? *Nutrients.* 2016;8:718.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- Seamans K, Cashman K. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1997s–2000s.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al., Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency — Is there really a pandemic? *N Engl J Med.* 2016;375:1817–20.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39:322–50.
- Pereira-Santos M, Costa PR, Santos CA, Santos DB, Assis AM. Obesity and vitamin D deficiency: Is there an association? *Obes Rev.* 2016;17:484.
- Mulligan JK, Nagel W, O'Connell BP, Wentzel J, Atkinson C, Schlosser RJ. Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:342–9.
- Xiang F, Lucas R, de Grujil F, Norval M. A systematic review of the influence of skin pigmentation on changes in the concentrations of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D in serum following experimental UV irradiation. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14:2138–46.
- Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M3, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, et al. Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:e47–56.
- Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:177–89.
- Bikle D. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad.* 2016;1376:29–52.
- Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: An update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:223–35.
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:572–88.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36:1422–8.

17. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner.* 1986;1:187–92.
18. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:126–32.
19. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.* 2000;14:1132–8.
20. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1321–7.
21. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:447–52.
22. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1633–7.
23. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension.* 2013;61:779–85.
24. Khan A, Dawoud H, Malinski T. Nanomedical studies of the restoration of nitric oxide/peroxynitrite balance in dysfunctional endothelium by 1,25-dihydroxy vitamin D3 — clinical implications for cardiovascular diseases. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:455–66.
25. Kraffka J, Augusta G. A simple treatment for psoriasis. *J Lab Clin Med.* 1936;21:1147–8.
26. Thacker EA. The treatment of psoriasis with various vitamin D preparations. *Illinois Med J.* 1940;78:352–60.
27. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcislo L. Serum vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:445–9.
28. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz-Carrascosa JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:931–8.
29. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:195–205.
30. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35:283–9.
31. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483–94.
32. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003;361:151–60.
33. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2016;8, piiE789.
34. Van der Schaft J, Ariens LF, Buijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Serum vitamin D status in adult patients with atopic dermatitis: Recommendations for daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1257–9.
35. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral Vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:829–31.
36. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011;164:1078–82.
37. Udompataikul M, Huajai S, Chalermchai T, Taweechotipatr M, Kamanamool N. The effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: A clinical trial with *Staphylococcus aureus* colonization determination. *J Med Assoc Thai.* 2015;98 Suppl. 9:s23–30.
38. Haeck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Verhaar HJ, Knol MJ, et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161:1248–54.
39. Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, Yenamandra VK, Ramakrishnan L, Thulkar S, et al. Vitamin D: A new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics.* 2016;137, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1313>.
40. Lucker GP, van de Kerkhof PC, van Dijk MR, Steijlen PM. Effect of topical calcipotriol on congenital ichthyoses. *Br J Dermatol.* 1994;131:546–50.
41. Okano M. Assessment of the clinical effect of topical tacalcitol on ichthyoses with retentive hyperkeratosis. *Dermatology.* 2001;202:116–8.
42. Neema S, Mukherjee S, Vasudevan B, Verma R, Moorchung N, Chatterjee M. Vitamin D deficiency after oral retinoid therapy for ichthyosis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:e151–5.
43. Maynard MT. Vitamin D in acne: A comparison with X-ray treatment. *Cal West Med.* 1938;49:127–32.
44. Lim SK, Ha JM, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Lee JH, et al. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: A case-control study combined with a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016;11:e0161162.
45. Lee WJ, Choi YH, Sohn MY, Lee SJ, Kim do W. Expression of inflammatory biomarkers from cultured sebocytes was influenced by treatment with vitamin D. *Indian J Dermatol.* 2013;58:327.
46. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134:366–73.
47. Zouboulis CC, Seltmann H, Abdel-Naser MB, Hossini AM, Menon GK, Kubba R. Effects of extracellular calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on sebaceous gland cells in vitro and in vivo. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:313–20.
48. El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. *J Cosmet Dermatol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.12503> [En prensa].
49. Kelly G, Sweeney CM, Fitzqerald R, O'Keane MP, Kilbane M, Lally A, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170:1379–80.
50. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: An endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:335–41.
51. Guillet A, Brocard A, Bach Nghouk K, Graveline N, Leloup AG, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1347–53.
52. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktas H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:300–2.
53. Upala S, Sanguaneko A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32:181–90.
54. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, de Giorgi V, et al. Targeted and combination treatment for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008;21 Suppl. 1: s20–6.
55. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVASol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology.* 1998;197:167–70.
56. Khurram H, AlGhamdi KM. The relationship between the serum level of vitamin D and vitiligo: A controlled study on 300 subjects. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:139–45.
57. Monticicelo OA, Teixeira T, Chies JA, Xavier RM. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1411–21.

58. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, et al. Serum concentration of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: Is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1155–7.
59. Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, Prado MS, Andrade LE, Szejnfeld VL, et al. 25-hydroxyvitamin D serum concentration, not free and bioavailable vitamin D, is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One.* 2017;12:e0170323.
60. Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimifar M. The effect of vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2017;27:4.
61. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: A review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:153–62.
62. Hassanlilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights.* 2017;9:1.
63. Schweintzger NA, Gruber-Wackernagel A, Shirsath N, Quehenberger F, Obermayer-Pietsch B, Wolf P. Influence of the season on vitamin D levels and regulatory T cells in patients with polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci.* 2016;15:440–6.
64. Gruber-Wackernagel A, Obermayer-Pietsch B, Byrne SN, Wolf P. Patients with polymorphic light eruption have decreased serum levels of 25-hydroxyvitamin-D3 that increase upon 311 nm UVB photohardening. *Photochem Photobiol Sci.* 2012;11:1831–6.
65. Gruber-Wackernagel A, Bambach I, Legat FJ, Hofer A, Byrne SN, Quehenberger F, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled intra-individual trial on topical treatment with a 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogue in polymorphic light eruption. *Br J Dermatol.* 2011;165:152–63.
66. Bakry OA, El Farargy SM, El Shafiee MK, Soliman A. Serum Vitamin D in patients with alopecia areata. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:371–7.
67. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:367–70.
68. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2014;170:1299–304.
69. D'Ovidio R, Vessio M, d'Ovidio FD. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing alopecia areata. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:271–3.
70. Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. *Arch Dermatol Res.* 2016;308:671–6.
71. Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E. The role of micronutrients in alopecia areata: A review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:663–79.
72. Kim DH, Lee JW, Kim IS, Choi SY, Lim YY, Kim HM, et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol.* 2012;24:341–4.
73. Narang T, Daroach M, Kumaran MS. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. *Dermatol Ther.* 2017;30:e12464, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12464>.
74. Lim A, Shayan R, Varigos G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australas J Dermatol.* 2018;59:182–7, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12648>.
75. Slominski AT, Brozyna AA, Zmijewski MA, Józwicki W, Jetten AM, Mason RS, et al. Vitamin D signaling and melanoma: Role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Lab Invest.* 2017;97:706–24.
76. Ombra MN, Paliogiannis P, Doneddu V, Sini MC, Colombino M, Rozzo C, et al. Vitamin D status and risk for malignant cutaneous melanoma: Recent advances. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:532–41.
77. Hernández-Ortiz S, Pérez-Ramada MD, Ortiz B, Requena C, Ribas G, Aznar E, et al. Niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con melanoma y factores asociados con su insuficiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:758–64.
78. Orlow I, Shi Y, Kanetsky PA, Thomas NE, Luo L, Corrales-Guerrero S, et al., GEM Study Group. The interaction between vitamin D receptor polymorphisms and sun exposure around time of diagnosis influences melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:287–96.
79. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5439–44.
80. Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, Randerson-Moor J, Chan M, Gascoyne J, et al. 25-hydroxyvitamin D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds Melanoma Cohort. *Int J Cancer.* 2015;136:2890–9.
81. Luo L, Orlow I, Kanetsky PA, Thomas NE, Fang S, Lee JE, et al., GEM Study Group. No prognostic value added by vitamin D pathway SNPs to current prognostic system for melanoma survival. *PLoS One.* 2017;12:e0174234.
82. Paolino G, Moliterni E, Corsetti P, Didona D, Bottoni U, Calvieri S, et al. Vitamin D and melanoma: State of the art and possible therapeutic uses. *G Ital Dermatol Venerol.* 2017, <http://dx.doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05801-1>.
83. 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.
84. Reddy KK. Vitamin D level and basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. *J Invest Dermatol.* 2013;133:589–92.
85. Eide MJ, Johnson DA, Jacobsen GR, Krajenta RJ, Rao DS, Lim HW, et al. Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Arch Dermatol.* 2011;147:1379–84.
86. Albert B, Hahn H. Interaction of hedgehog and vitamin D signaling pathways in basal cell carcinomas. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:329–41.
87. Burns EM, Guroji P, Ahmad I, Nasr HM, Wang Y, Tamimi IA, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the risk of nonmelanoma skin cancer in adults. *JAMA Dermatol.* 2017;153:983–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.1976>.
88. Park SM, Li T, Wu S, Li WQ, Qureshi AA, Cho E. Vitamin D intake and risk of skin cancer in US women and men. *PLoS One.* 2016;11:e0160308.
89. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28:1765–9.
90. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25:305–12.
91. Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:821–6.
92. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:146–55.

93. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367:40–9.
94. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012;51:54–8.
95. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:239–44.