

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia



PSORIASI

Ruolo della vitamina D

Giovanni Menchini

Medico Chirurgo, specialista in Dermatologia e Venereologia, Pisa

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it
Fabio Poponcini
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

Quaderni di Medicina e Chirurgia 2016, n. 1

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Aprile 2016
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Introduzione

La vitamina D è di estremo interesse per il dermatologo non solo perché viene prodotta attraverso una serie di passaggi enzimatici a partire dal colecalciferolo (vitamina D₃) sintetizzato nella cute grazie all'esposizione solare, ma anche perché l'ipovitaminosi D è stata riscontrata nei pazienti affetti da diverse patologie cutanee e i derivati della vitamina D rappresentano uno dei principali trattamenti topici utilizzati nella psoriasi. Le evidenze scientifiche hanno inoltre mostrato un'interessante attività immuno-modulante della vitamina D e un importante effetto antiproliferativo e pro-differenziativo sui cheratinociti ¹.

Scopo di questa pubblicazione è quello di raccogliere le principali attività della vitamina D relativamente alla psoriasi, una patologia cutanea che, assieme alla dermatite atopica e alla vitiligine, viene considerata "estesa" per il coinvolgimento di vaste aree corporee a rischio di ipovitaminosi D ^{2,3}.

Psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria, immuno-mediata della pelle, a decorso cronico-recidivante. Nella forma più comune, psoriasi cronica a placche, la malattia è caratterizzata da placche eritemato-desquamative ben demarcate, localizzate frequentemente sulle superfici estensorie del corpo e al cuoio capelluto. Le lesioni possono associarsi a prurito, bruciore e occasionalmente sanguinare. Alterazioni distrofiche delle unghie si osservano in più di un terzo dei pazienti. L'attività della malattia presenta ampie variazioni tra individui e, nello stesso individuo, in differenti periodi di tempo.

La psoriasi ha una prevalenza nella popolazione generale italiana stimata che si aggira intorno al 3%, con un eccesso di casi nel sesso maschile rispetto a quello femminile ⁴. Si può dunque stimare che esistano circa 1.800.000 pazienti affetti da psoriasi in Italia. Di questi, una proporzione calcolabile nell'ordine del 10-20% soffre di forme medio-gravi, mentre una proporzione attorno allo

0,1% soffre di varianti molto gravi o complicate, come la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata.

Alla comparsa della psoriasi, concorre una predisposizione genetica e l'influenza di svariati fattori ambientali (eredità multifattoriale). Tra i principali fattori di rischio non genetici (potenzialmente modificabili) che possono favorire la comparsa e influenzare l'espressività clinica della malattia, sono stati identificati, in particolare, il fumo di sigaretta, le infezioni (specie le infezioni streptococciche associate alla psoriasi guttata), alcuni farmaci (interferoni, sali di litio), il sovrappeso e l'obesità, i traumi fisici, gli eventi di vita stressanti.

Un ampio spettro di comorbidità può accompagnare la malattia psoriasica. La più nota associazione è con l'artrite psoriasica, che può colpire, con vari quadri clinici, fino al 30% dei soggetti con psoriasi. Tra le altre condizioni associate vanno ricordate le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la sindrome metabolica, le alterazioni oculari, il diabete e le malattie cardiovascolari, tanto che la psoriasi viene attualmente considerata un'affezione a carattere sistemico.

Dal punto di vista patogenetico, la psoriasi è conseguente a una risposta linfocitaria esagerata e prolungata nei confronti di (auto)antigeni epidermici, favorita da una predisposizione genetica relativa a geni sia dell'immunità innata sia adattativa. I linfociti coinvolti sono soprattutto i linfociti Th17 che rilasciano citochine proinfiammatorie, quali interleuchina-17 e TNF- α , che sono a loro volta responsabili delle alterazioni tessutali.

Metabolismo della vitamina D

In seguito all'esposizione della cute a raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda (UVB tra 290-315 nm), il 7-deidrocolesterolo (7-DHC o provitamina D) viene convertito in previtamina D₃ e successivamente isomerizzato a vitamina D₃ (colecalciferolo) ^{2,6}. La luce solare è caratterizzata dalla presenza di queste radiazioni solo per un numero limitato di ore, che peraltro varia in relazione alla stagione e alla latitudine. Per questo motivo in Italia la produzione di vitamina D lega-

Tabella I.

Interpretazione dello stato vitaminico D in base ai livelli sierici di 25(OH)D o calcifediolo (nmol/l = ng/ml x 2,5) (da Linee guida SIOMMMS 2015) ⁵.

nmol/l	ng/ml	Interpretazione
< 25	< 10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale

ta all'esposizione solare è trascurabile nei mesi invernali. Numerosi sono i fattori in grado di influenzare la sintesi cutanea di vitamina D3 come l'età, il tempo di irradiazione, la percentuale di cute esposta, l'intensa pigmentazione cutanea, l'applicazione di filtri solari. Alle nostre latitudini, la quota preponderante di vitamina D3 (80% circa) è garantita dall'irradiazione solare, mentre soltanto una piccola percentuale viene assicurata dall'alimentazione (20% circa del fabbisogno). La quota di vitamina D assunta con la dieta è dunque piuttosto scarsa, in quanto nei cibi la vitamina D3 è poco presente ⁶. Gli alimenti più ricchi sono quasi esclusivamente rappresentati da pesci grassi (salmone, merluzzo, sgombro, tonno, sardine, aringa) ².

La vitamina D3 è fortemente liposolubile (la quota non metabolizzata viene immagazzinata nel tessuto adiposo per essere rilasciata in funzione del fabbisogno dell'organismo). Il colecalciferolo sintetizzato a livello cutaneo e assunto con gli alimenti viene trasportato a livello epatico dove, a opera dell'enzima 25-idrossilasi, viene convertito in 25-idrossi-vitamina D3 [25(OH)D3 o calcifediolo], il principale metabolita circolante della vitamina D utilizzato come indicatore dello stato vitaminico D. Il calcifediolo viene successivamente convertito a livello renale nella sua forma metabolicamente attiva, l'1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)2D3 o calcitriolo], grazie all'enzima 25(OH)D-1 α -idrossilasi ⁷. L'1 α -idrossilazione renale è strettamente regolata dal paratormone (PTH) e dai livelli di calce-

mia e fosforemia. Interessante notare come l'espressione della 1 α -idrossilasi, ossia la capacità di produrre 1,25(OH)2D, sia stata documentata anche in molteplici siti extrarenali, tra cui pelle, colon, cervello, macrofagi e osteoclasti. Una volta attivata a 1,25(OH)2D, la vitamina D esplica la sua attività biologica legandosi a uno specifico recettore nucleare ad alta affinità (*vitamin D receptor*, VDR) stimolando la trascrizione di geni e quindi la sintesi ex-novo di proteine ⁸. I recettori per la vitamina D sono presenti in numerosi tipi di cellule e tessuti dell'organismo, praticamente ubiquitari, a riprova del loro importante ruolo fisiologico, non solo nel metabolismo minerale, ma anche in numerose altre funzioni dell'organismo (Fig. 1).

Vitamina D e sistema immunitario cutaneo

La vitamina D svolge un importante ruolo nell'omeostasi del sistema immunitario. Negli ultimi anni, infatti, la vitamina D è divenuta oggetto di numerosi studi, come regolatore del sistema immunitario sia innato sia adattativo ².

Il sistema immunitario innato rappresenta la prima linea di difesa dell'organismo contro i patogeni e per questa ragione deve essere rapido, immediato e messo a punto per evitare un'eccessiva infiammazione e danni tissutali. Le cellule implicate in questa risposta sono in grado di riconoscere i patogeni tramite recettori esposti sulla loro superficie che legano strutture altamente conservate tra i microrganismi, dette PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*). I recettori implicati in questo processo, una volta legato il PAMP, inducono la secrezione cellulare di mediatori infiammatori che vanno ad attivare altre cellule dell'immunità innata e adattativa ².

In questo processo, la vitamina D svolge un ruolo fondamentale in particolar modo nell'inibizione e modulazione della risposta immunitaria. In generale la vitamina D modula la risposta infiammatoria patologica, riducendo per esempio l'espressione dei recettori immunitari e delle molecole

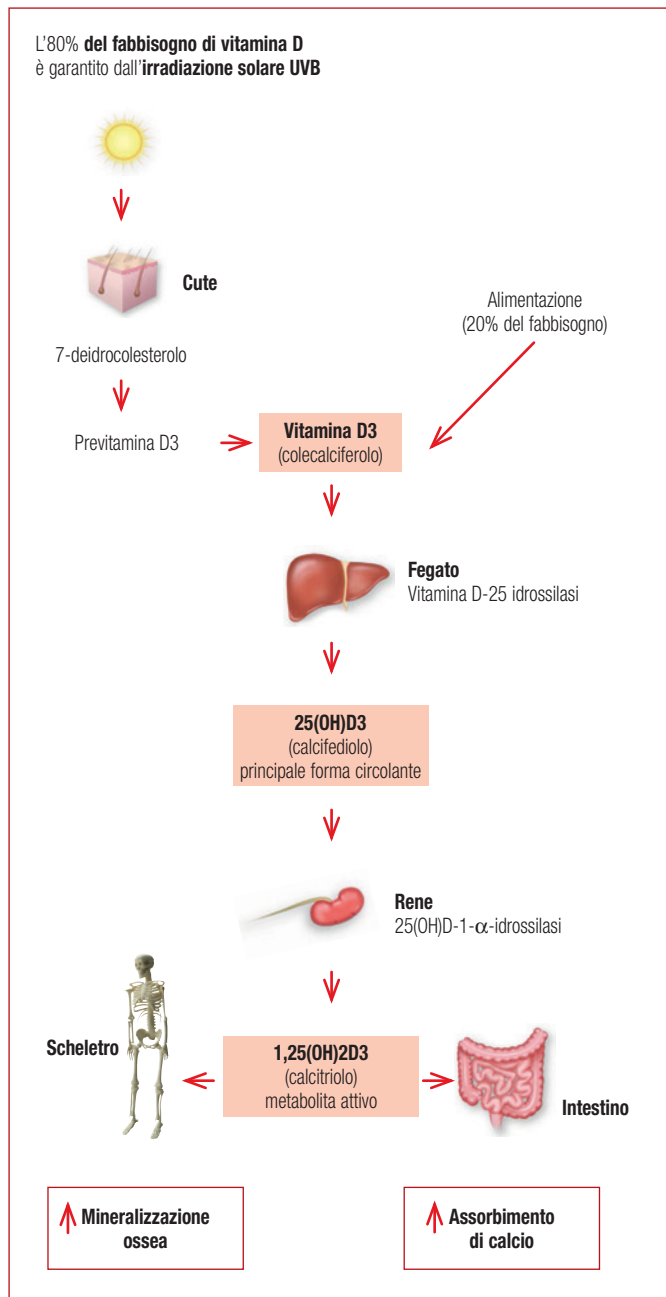


Figura 1. Sintesi e metabolismo della vitamina D.

co-stimolatorie e inibendo l'attivazione delle cellule dendritiche da parte del LPS (lipopolisaccaride) ^{2 9 10}. La vitamina D inoltre riduce la secrezione di citochine e l'attività di presentazione dell'antigene ¹⁰, contribuisce alla difesa dalle infezioni opportunistiche inducendo l'autofagia nei

macrofagi e a sostenere la funzione di barriera della cute stimolando l'espressione di peptidi antimicrobici nelle cellule epiteliali ¹¹. Le defensine e la catelicidina (LL-37) sono peptidi antimicrobici che, oltre ad avere proprietà antibatteriche, antivirali e antimicotiche, hanno altre importanti proprietà immuno-regolatorie (per esempio chemiotassi, produzione di citochine/chemochine, proliferazione cellulare, aumento permeabilità vascolare, guarigione delle ferite) ¹². La produzione di catelicidine e di alcune defensine nel nostro organismo è correlata con i livelli circolanti di calcitriolo. Si ritiene infatti che la produzione locale di 1,25(OH)2D nei vari tessuti sia la migliore modalità di risposta agli antigeni microbici ^{11 13}. L'1,25(OH)2D è infatti in grado di indurre l'espressione di catelicidina in diversi tipi cellulari tra cui i cheratinociti ¹⁴⁻¹⁷. Lesioni e infezioni nella maggior parte dei siti epiteliali scatenano l'espressione della catelicidina. È stato stabilito che l'immunità innata e la produzione di peptidi antimicrobici ci difendono da batteri ¹⁸, virus ¹⁹ e funghi ²⁰.

L'immunità adattativa è un sistema di difesa costituito da meccanismi strettamente specifici in cui i linfociti, grazie alla presenza dei recettori antigeno-specifici, riconoscono ed eliminano i patogeni. La maggior parte delle cellule coinvolte in questo sistema presenta il VDR sulla loro superficie, ovvero il recettore che consente alla vitamina D di modulare questo processo ²¹. La vitamina D può ridurre la produzione di citochine da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico e, in particolare, delle cellule T ²². Per questo motivo, la vitamina D, riducendo la produzione di citochine Th1, è in grado di inibire la proliferazione delle cellule T ²³. La vitamina D è in grado di influenzare anche le funzioni dei linfociti B e di modulare la risposta immunitaria umorale, compresa la secrezione delle IgE ²⁴.

Carenza di vitamina D e psoriasi

Classicamente la vitamina D è conosciuta grazie al suo importante ruolo nella regolazione del metabolismo fosfo-calcico che a livello scheletrico

garantisce un'adeguata mineralizzazione della matrice proteica. Regolando, in modo diretto o indiretto, il 3% circa del genoma umano, la vitamina D svolge importanti azioni anche al di fuori del tessuto muscolo-scheletrico^{12 25}.

In ambito dermatologico, per esempio, i cheratinociti sono in grado non solo di sintetizzare vitamina D3 a seguito dell'esposizione ai raggi ultravioletti, ma di esprimere sia la 25- sia l'1 α -idrossilasi, enzimi utili alla produzione di calcitriolo indipendentemente dall'idrossilazione epatica e renale. I cheratinociti, inoltre, come la maggior parte delle altre cellule dell'organismo, esprimono anche il recettore per la vitamina D (VDR). L'1,25(OH)2D, una volta legato il VDR, attiva la trascrizione di geni target, in particolare modo quelli coinvolti nella regolazione della proliferazione a livello dello strato basale dell'epidermide, promuovendo la differenziazione sequenziale dei cheratinociti².

L'importanza della vitamina D nella psoriasi è stata dimostrata dall'efficacia dei derivati della vitamina D nel trattamento di questa condizione, ovvero dalla capacità di modulare l'immunità innata e adattativa e dai suddetti effetti antiproliferativi e pro-differenziativi sui cheratinociti. Relativamente alla psoriasi, le opzioni terapeutiche sono oggi classificate in tre grandi gruppi: trattamenti topici, trattamenti con luce ultravioletta e trattamenti sistemici. La scelta del trattamento dipende da vari fattori e, in particolare, dalla gravità della psoriasi cutanea e dalla presenza o meno di artrite. La psoriasi lieve può essere trattata solo con farmaci topici, quella moderata-grave richiede l'impiego di trattamenti con luce ultravioletta o farmaci sistemici, qualora vi sia artrite, il trattamento d'elezione è sistemico. I trattamenti topici comprendono principalmente gli steroidi topici potenti o molto potenti, i derivati della vitamina D.

In condizioni di carenza di vitamina D, che come sappiamo è determinata prevalentemente da un'inadeguata esposizione alla luce solare e se vogliamo anche da un'insufficiente assunzione alimentare di vitamina D (anche se l'alimentazione garantisce soltanto il 20% circa del fabbisogno), non sorprende il riscontro di un alterato si-

gnaling vitamina D/VDR. La letteratura scientifica degli ultimi anni ha posto particolare attenzione non solo alle nuove strategie terapeutiche ma anche allo stato vitaminico D dei soggetti psoriasici. In particolare, un recente studio ha mostrato uno stato carenziale di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] nell'84% dei soggetti psoriasici reclutati²⁶.

Uno studio italiano ha invece evidenziato come la quasi totalità (97%) dei soggetti psoriasici presentasse livelli sierici di vitamina D insufficienti (inferiori a 30 ng/ml), mentre il 68% risultasse carente (livelli sierici inferiori a 20 ng/ml), in maniera statisticamente significativa rispetto ai controlli²⁷ (Fig. 2). In questo lavoro è stata inoltre mostrata una correlazione inversa, statisticamente significativa, tra i livelli sierici di vitamina D e lo score PASI (*psoriasis area and severity index*), un indice di severità della psoriasi^{27 28}.

In un altro studio italiano condotto a Verona su 145 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche, 112 da artrite reumatoide e 141 controlli sani, è stata osservata una carenza di vitamina D (< 20 ng/ml) significativamente maggiore nei pazienti affetti da psoriasi rispetto a quelli con artrite reumatoide e nei controlli. Tale carenza nella popolazione psor-

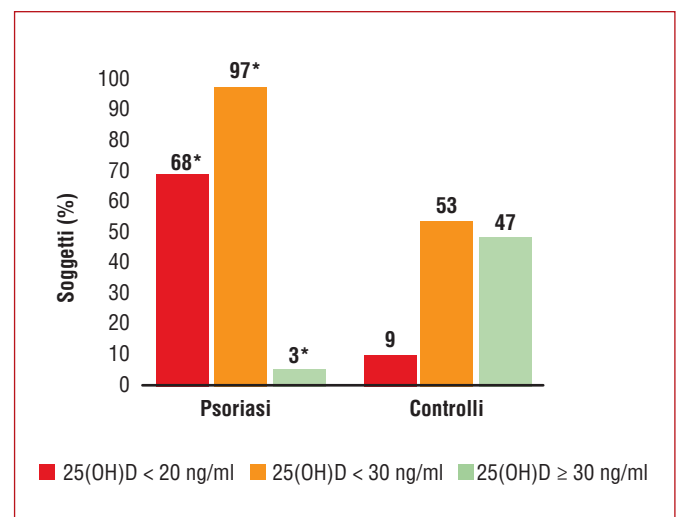


Figura 2.

Stato vitaminico D nei soggetti con psoriasi e controlli. *p < 0,05 vs controlli (modificato da Ricceri et al., 2013)²⁷.

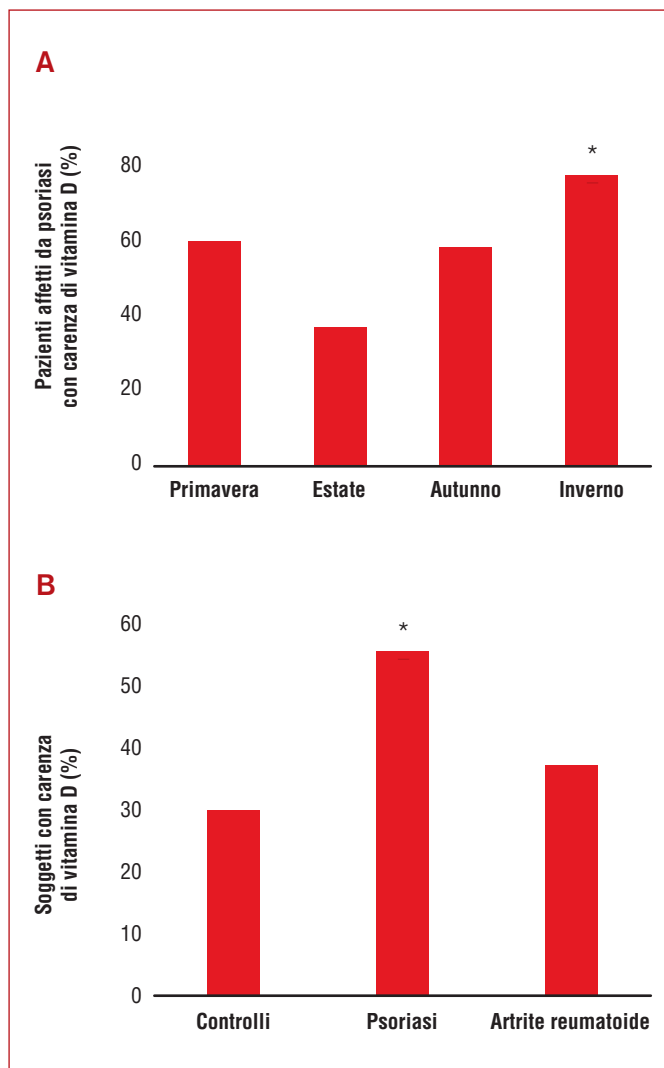


Figura 3.

A) Percentuale di pazienti affetti da psoriasi con carenza di vitamina D nelle diverse stagioni. * $p < 0,01$ vs autunno, primavera ed estate. B) Percentuale di soggetti con carenza di vitamina D. * $p < 0,001$ vs controlli sani e pazienti con artrite reumatoide (modificato da Gisoni et al., 2012)²⁹.

riatica analizzata era particolarmente frequente nel periodo invernale (81% circa) rispetto a quello estivo (37%); situazione quantomeno attribuibile alla concomitante variazione stagionale di vitamina D²⁹ (Fig. 3).

I principali fattori predisponenti l'ipovitaminosi D, oltre alla stagione, latitudine, età, percentuale di superficie esposta al sole e tipo di vestiario,

tempo di irradiazione e uso di creme protettive già menzionati, comprendono anche l'utilizzo di particolari trattamenti farmacologici, quali corticosteroidi, anticonvulsivanti, ecc. (farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D), e l'obesità (nel soggetto obeso la biodisponibilità della vitamina D₃ si riduce). A questo proposito uno studio condotto in Spagna ha mostrato come l'ipovitaminosi D interessi più frequentemente i pazienti con psoriasi e sindrome metabolica rispetto ai controlli e che esiste una correlazione inversa tra livelli sierici di 25(OH)D e glicemia e lipidi³⁰. È stato visto inoltre che i pazienti psoriasici con BMI superiore alla norma o che presentano una concomitante sindrome metabolica avevano un rischio più alto di presentare ipovitaminosi D.

Sebbene numerosi passi avanti siano stati fatti negli ultimi anni, rimane tuttavia ancora da definire come il deficit di vitamina D riesca a incastarsi nel complesso mosaico riguardante la patogenesi e la severità della psoriasi, e certamente ulteriori studi sono necessari per approfondire questa interessante tematica e i possibili risvolti terapeutici che ne possono derivare. In attesa di questi risultati appare utile sottolineare quanto sia importante lo screening della vitamina D per un migliore e più completo inquadramento dei pazienti affetti da psoriasi.

Conclusioni

L'ipovitaminosi D è una condizione comune nella popolazione italiana e la sua prevalenza aumenta principalmente con l'avanzare dell'età, l'obesità, la scarsa esposizione al sole e la stagione invernale, l'uso di alcuni trattamenti farmacologici³¹. I dati epidemiologici suggeriscono di presumere carenti tutti gli anziani che non stiano assumendo supplementi, anche se la letteratura più recente afferma come questa condizione coinvolga anche i giovani adulti e i bambini.

Le evidenze disponibili mostrano inoltre come, nel caso specifico di patologie dermatologiche estese, quali per esempio la psoriasi, la carenza di vitamina D, sia presente in una percentuale

piuttosto elevata di soggetti affetti. Il significato clinico dell'ipovitaminosi D in questa patologia e l'importanza della supplementazione sono ancora oggetto di studio.

Per concludere, il dosaggio della 25(OH)D rappre-

senta oggi il metodo più appropriato e raccomandabile per stimare lo stato di replezione vitaminica D nei soggetti psoriasici, pertanto ove possibile è opportuno evitare condizioni di carenza attualmente prevenibili e trattabili con colecalciferolo.

Bibliografia

- 1 Devaux S, Castela A, Archier E, et al. *Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl 3):52-60.
- 2 Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, et al. *Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: an update*. J Dermatology 2016;1:1-8.
- 3 Prignano F. *Focus on vitamina D*. Progr in Nutr 2014;16:143-51.
- 4 Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. *Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population*. Dermatology 2004;208:38-42.
- 5 Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). *Linee guida 2015 per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi*. www.siomms.it.
- 6 Shahriari M, Kerr PE, Slade K, et al. *Vitamin D and the skin*. Clin Dermatol 2010;28:663-8.
- 7 Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. *Vitamin D and its role in allergic disease*. Clin Exp Allergy 2012;42:817-26.
- 8 Matsumoto K, Azuma Y, Kiyoki M, et al. *Involvement of endogenously produced 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the growth and differentiation of human keratinocytes*. Biochim Biophys Acta 1991;1092:311-8.
- 9 Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, et al. *Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATERPILLER family genes and microbial flora*. J Dermatol 2012;39:752-60.
- 10 Chun RF, Adams JS, Hewison M. *Back to the future: a new look at 'old' vitamin D*. J Endocrinol 2008;198:261-9.
- 11 Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol 2004;173:2909-12.
- 12 Heilborn JD, Weber G, Gronberg A, et al. *Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo*. Exp Dermatol 2010;19:332-8.
- 13 Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. *Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease*. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:316-21.
- 14 Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al. *Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D (3)*. J Cyst Fibros 2007;6:403-10.
- 15 Chromek M, Slamova Z, Bergman P, et al. *The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection*. Nat Med 2006;12:636-41.
- 16 Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, et al. *Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin*. J Invest Dermatol 2005;124:1080-2.
- 17 Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. *Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3*. FASEB J 2005;19:1067-77.
- 18 Komatsuzawa H, Ouhara K, Yamada S, et al. *Innate defences against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection*. J Pathol 2006;208:249-60.
- 19 Klotman ME, Chang TL. *Defensins in innate antiviral immunity*. Nat Rev Immunol 2006;6:447-56.
- 20 Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, et al. *Antifungal activity of cathelicidins and their potential role in Candida albicans skin infection*. J Invest Dermatol 2005;125:108-15.
- 21 Van Etten E, Mathieu C. *Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts*. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:93-101.

- ²² Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, et al. *Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals.* Clin Exp Immunol 2011;164:72-9.
- ²³ Gorman S, Judge MA, Burchell JT, et al. *1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4 + CD25 + cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses.* Immunology 2010;130:181-92.
- ²⁴ Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE: a significant but nonlinear relationship.* Allergy 2009;64:613-20.
- ²⁵ Carlberg C, Seuter S. *A genomic perspective on vitamin D signaling.* Anticancer Res 2009;29:3485-93.
- ²⁶ Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, et al. *Serum 25-OH Vitamin D Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects.* J Cutan Med Surg. 2015 Dec 9. pii: 1203475415622207.
- ²⁷ Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, et al. *Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis.* J Am Acad Dermatol 2013;68:511-2.
- ²⁸ Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, et al. *Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study.* J Am Acad Dermatol 2012;67:931-8.
- ²⁹ Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, et al. *Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis.* Br J Dermatol 2012;166:505-10.
- ³⁰ Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, et al. *Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study.* Acta Derm Venereol 2014;94:142-5.
- ³¹ Holick MF. *Vitamin D deficiency.* N Engl J Med 2007;357:266-81.