

Concentraciones séricas de vitamina D y su asociación con la gravedad clínica del vitíligo en pacientes que asisten a un servicio de fototerapia

Serum levels of vitamin D and its association with clinical severity of vitiligo in patients attending a phototherapy service.

Andrea Castaño-Villegas,¹ Catalina Moreno-Zuluaga,¹ Andrés Rangel Martínez-Villaba,² Leonardo Medina-Alvis,³ Oscar Jairo Valencia-Ocampo³

Resumen

ANTECEDENTES: El vitíligo es un trastorno despigmentante de origen autoinmunitario que tiene una posible relación con la vitamina D porque ésta aumenta la melanogénesis y el contenido de tirosinasa en los melanocitos.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre las concentraciones de vitamina D en los pacientes con vitíligo que asisten al servicio de Fototerapia en la IPS Universitaria Sede Prado y la severidad clínica basal.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal analítico, efectuado de junio de 2016 a febrero de 2018. Se evaluaron las concentraciones séricas de vitamina D de pacientes mayores de 18 años de uno y otro género y se midió la severidad clínica según la superficie corporal afectada con la escala de clasificación VES (*Vitiligo Extent Score*), antes de iniciar el tratamiento con fototerapia.

RESULTADOS: Se evaluaron 71 pacientes con vitíligo (edad media de 47.6 años) con duración mediana de la enfermedad de 60 meses. La insuficiencia y deficiencia de vitamina D se encontraron en 20 (28.2%) y 23 (32.4%) pacientes, respectivamente; 36.6% tenía concentraciones de 25(OH)D3 $\geq$ 30 ng/mL. La mediana en el puntaje VES fue de 2.6% y la mediana del valor sérico de la vitamina D fue de 26.6 ng/mL. Al correlacionar las concentraciones de vitamina D con el puntaje de la VES no se encontró asociación.

CONCLUSIONES: No se encontró asociación entre las concentraciones de vitamina D y la extensión de la superficie corporal afectada por el vitíligo.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D; vitíligo; fototerapia; autoinmunidad; hipovitaminosis; Colombia.

Abstract

BACKGROUND: Vitiligo is a depigmenting disorder of autoimmune origin that has a possible relationship with vitamin D since it increases melanogenesis and tyrosinase content in melanocytes.

OBJECTIVE: To determine the association between vitamin D levels in patients with vitiligo that attend phototherapy in the University IPS and the baseline clinical severity.

MATERIAL AND METHOD: An analytical cross-sectional study was done from June 2016 to February 2018. The serum vitamin D levels of patients older than 18 years were evaluated and the clinical severity was measured according to the affected body surface with the VES tool (*Vitiligo extent score*), before starting the phototherapy treatment.

RESULTS: Seventy-one patients were evaluated with vitiligo (mean age: 47.6 years) with median duration of the disease of 60 months. The insufficiency and deficiency of

¹ Dermatóloga, Sección de Dermatología.

² Psiquiatra. Magister en Epidemiología clínica, Instituto de Investigaciones Biomédicas.

³ Dermatólogo. Docente, Sección de Dermatología. Unidad de Fotodermatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Colombia.

Recibido: marzo 2019

Aceptado: abril 2019

Correspondencia

Oscar Jairo Valencia Ocampo
oscar.valencia@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Castaño-Villegas A, Moreno-Zuluaga C, Rangel Martínez-Villaba A, Medina-Alvis L, Valencia-Ocampo OJ. Concentraciones séricas de vitamina D y su asociación con la gravedad clínica del vitíligo en pacientes que asisten a un servicio de fototerapia. Dermatol Rev Mex. 2020 marzo-abril;64(2):129-143.

vitamin D was found in 22 (31.1%) and 23 (32.3%) patients, respectively; 36.6% had levels of 25 (OH)D3 $\geq$ 30 ng/mL. The median in the VES score was 2.6%, and the median value of the vitamin D was 26.6 ng/mL. When correlating vitamin D levels with the VES score, no association was shown.

CONCLUSIONS: There was no association between vitamin D levels and the extent of the affected body surface.

KEYWORDS: Vitamin D; Vitiligo; Phototherapy; Autoimmunity; Hypovitaminosis; Colombia.

ANTECEDENTES

El vitíligo es el trastorno despigmentante adquirido más común de la piel. Afecta la autoimagen y salud mental de quienes lo padecen, con efecto en su calidad de vida.¹ Afecta alrededor de 0.06 a 2.3% de la población mundial, con ligero predominio en las mujeres, posiblemente asociado con su afectación cosmética.²

Los mecanismos exactos de la fisiopatología del vitíligo siguen siendo poco claros. Se han planteado varias teorías, entre las que encontramos: la teoría genética, inmunitaria, neurogénica, bioquímica, melanocitorrágica y convergente. La más aceptada es esta última, que reúne todos los factores causantes o activadores que pueden actuar de forma independiente o sinérgica para alterar la pigmentación de los melanocitos.³

La vitamina D se ha sugerido como factor causante y se ha asociado con la gravedad del vitíligo;⁴ ésta es una hormona esencial que puede adquirirse por medio de la ingesta oral o ser sintetizada en la piel a través de una reacción fotoquímica.⁵ Se produce en los queratinocitos de la capa basal de la epidermis, queratinocitos suprabasales y fibroblastos dérmicos al convertirse en previtamina D3 a partir de 7-dihidrocolesterol en la fotorreacción inducida por la radiación UVB del sol. Para ser biológicamente activa requiere dos hidroxilaciones posteriores. Inicialmente se convierte en 25(OH)D3 en los hepatocitos, por la vitamina D 25-hidroxilasa-CYP2R1, que es el principal metabolito de la vitamina D y su concentración sérica se utiliza como representación del estado de vitamina D.⁶ La segunda hidroxilación ocurre en el riñón, dando lugar a la formación de calcitriol, que al unirse a su receptor nuclear VDR, regula la expresión de más de 3000 genes diana en el genoma humano.⁷

El calcitriol estimula la síntesis de ceramida al inducir la esfingomielinasa, aumentando así la conversión de esfingomielina a ceramida; a su vez, la ceramida aumenta el efecto prodifereciador del calcitriol en los queratinocitos en un circuito de retroalimentación. Mientras que las concentraciones farmacológicas de calcitriol inducen la apoptosis de queratinocitos y otras células epidérmicas, las concentraciones fisiológicas bloquean el efecto de las ceramidas proapoptóticas, la radiación UV y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α),⁸ lo que le confiere su efecto antiapoptótico y de activación de melanocitos y queratinocitos, aumento de la melanogénesis y del contenido de la tirosinasa

de melanocitos humanos, participando así en la pigmentación de la piel.⁹

Aun no se tiene claro el mecanismo por el que la vitamina D ejerce sus efectos en los melanocitos. Se cree que la vitamina D está implicada en la fisiología de los melanocitos coordinando citoquinas melanogénicas [más probable endotelina-3 (ET-3)] y la actividad del sistema SCF/c-Kit, que es uno de los reguladores más importantes de la viabilidad y maduración de los melanocitos.¹ Además, la forma activa de la vitamina D reduce la actividad apoptótica inducida por UVB en los queratinocitos y los melanocitos, a través de la producción de interleucina 6 y de la formación de esfingosina-1-fosfato. En resumen, la vitamina D protege la unidad de melanina epidérmica y restaura la integridad de los melanocitos a través de varios mecanismos: la activación, proliferación, migración de melanocitos y pigmentación mediante la modulación de la activación de las células T, que aparentemente están relacionadas con la desaparición de melanocitos en el vitíligo.¹⁰

El papel más reconocido de la vitamina D es el mantenimiento de la masa ósea, pero la evidencia actual ha hecho que cobre más importancia vinculando su deficiencia con enfermedades autoinmunitarias, cardiovasculares, metabólicas, ginecoobstétricas, oncológicas, cognitivas e infecciosas, entre otras.¹¹ Basados en que los metabolitos naturales de la vitamina D contribuyen al funcionamiento adecuado de los principales órganos humanos, incluida la piel,¹² y que su déficit se ha relacionado con enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide, psoriasis, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Addison y alopecia areata, se cree que el vitíligo, al considerarse una enfermedad autoinmunitaria podría estar relacionado con concentraciones bajas de 25-hi-

droxivitamina D;^{1,5,13} además, hay estudios en los que se demostró relación significativa entre las concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D y el vitíligo.¹²

En un estudio de casos y controles, realizado por Saleh y colaboradores, se evaluó si había relación de las concentraciones de vitamina D en pacientes con vitíligo que tenían o no otras enfermedades autoinmunitarias y concluyó que los pacientes con vitíligo y enfermedades autoinmunitarias tienen concentraciones séricas de 25(OH)D más bajas que los pacientes con vitíligo sin enfermedades autoinmunitarias, pero sin diferencias significativas.¹²

Existe soporte en la bibliografía de enfermedades diferentes al vitíligo que correlacionan las concentraciones de vitamina D y la severidad de ellas, como en el caso de la dermatitis atópica. Las concentraciones séricas promedio de vitamina D fueron significativamente más altas ($p < 0.05$) en pacientes con enfermedad leve (36.9 ng/mL) en comparación con sujetos con enfermedad moderada (27.5 ± 8.3 ng/mL) o con dermatitis atópica grave (20.5 ± 5.9 ng/mL).¹⁴ Los pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis sistémica tenían concentraciones bajas de vitamina D (< 20 ng/mL) en la mayoría de los pacientes estudiados (97%) y concentraciones muy bajas (< 10 ng/mL) en 44% de los pacientes.

Otro hallazgo importante en este trabajo fue la asociación estadísticamente significativa entre la hipovitaminosis D y la tiroiditis autoinmunitaria ($p = 0.008$).¹⁵

También se ha evidenciado que las concentraciones bajas de vitamina D pueden ser marcador de actividad de algunas entidades. Es así como ocurre con el lupus eritematoso sistémico, en el que esta hipovitaminosis es comparable con marcadores tan específicos como el anti-DNA.¹⁶

Por los bajos porcentajes de respuesta, el tratamiento contra el vitíligo se convierte en un reto terapéutico, sobre todo en algunos patrones de manifestación. Por ello, se requiere buscar factores que puedan predecir la severidad y riesgos de progresión del vitíligo, para repercutir favorablemente en la evolución de la enfermedad a partir de los que puedan ser modificables y que permitan establecer coadyuvantes al tratamiento con fototerapia.

En la bibliografía se ha sugerido que el déficit de vitamina D pudiera influir en la extensión de la despigmentación de la piel y que la ingesta oral de ésta y el mantenimiento de las concentraciones séricas normales podrían contribuir a la respuesta de estos pacientes a la fototerapia.^{1,10} La fototerapia UVB aumenta las concentraciones de vitamina D en pacientes con concentraciones iniciales bajas de 25-hidroxivitamina D, lo que indica que el efecto benéfico de UVB depende, al menos parcialmente, de la inducción de la vitamina D.⁹ Hay estudios en enfermedades diferentes al vitíligo que requieren fototerapia, como uno en el que a 35 pacientes con psoriasis o dermatitis atópica que requerían fototerapia tres veces a la semana, se les midieron las concentraciones de vitamina D al inicio del estudio y a las seis semanas y encontraron aumento significativo de la concentración sérica de 25(OH) vitamina D.¹⁷

Los estudios no son concluyentes y, a pesar de estos hallazgos, aún queda mucho por estudiar acerca del papel de la vitamina D en la melanogénesis, su papel en la aparición del vitíligo, así como su influencia en el proceso de repigmentación, y en la efectividad de la terapia con radiación UV. Asimismo, existen diferencias entre regiones geográficas que pueden explicar variaciones en sus concentraciones y su papel en la enfermedad;¹⁸ por tanto, se justifica el estudio de las concentraciones séricas de vitamina D y su asociación con la gravedad del vitíligo.

Se sabe que la vitamina D cumple funciones biológicas en la proliferación de melanocitos, por lo que podría cumplir un papel coadyuvante en la repigmentación de las lesiones vitiliginosas¹⁹ y correlacionarse con el hallazgo de concentraciones séricas de vitamina D considerablemente más bajas en los pacientes con vitíligo que en el resto de la población, como lo demuestran numerosos estudios.^{4,12} Además, en algunos estudios se ha visto que la administración complementaria de vitamina D es eficaz terapéuticamente en modelos animales en enfermedades autoinmunitarias, como encefalomiелitis alérgica, artritis inducida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis autoinmunitaria y lupus eritematoso sistémico. Esto ha llevado a pensar que la administración complementaria de vitamina D pueda formar parte del tratamiento de otras enfermedades autoinmunitarias, como el vitíligo.

Consideramos que se requieren estudios que puedan demostrar la concordancia entre las concentraciones de vitamina D y el grado de despigmentación, y que sirvan como base para futuros estudios de tratamiento. Estudiar a profundidad los diferentes tipos de relación entre el vitíligo y las concentraciones séricas de vitamina D, especialmente en lo concerniente a su posible concordancia con la severidad de la enfermedad, expresada en su extensión, permitirá establecer el posible papel que juega ésta en la génesis de la enfermedad y en su progresión, además de aclarar si con este conocimiento podría plantearse como una posibilidad terapéutica de administración complementaria en los casos que se encuentre deficitaria. Los objetivos de este estudio fueron determinar las concentraciones séricas de vitamina D y la prevalencia de su déficit en pacientes con vitíligo que consultan al servicio de dermatología de la IPS Universitaria de la ciudad de Medellín, Colombia, además, caracterizarlos clínica y epidemiológicamente, y evaluar la asociación entre las concentraciones

séricas de vitamina D y el porcentaje de superficie corporal afectada.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de corte transversal analítico. Se incluyó la información del registro clínico y administrativo de los pacientes que consultaron de junio de 2016 a febrero de 2018 al Departamento de Dermatología de la Universidad de Antioquia y el Servicio de Fototerapia de la IPS Universitaria, en Medellín, Colombia.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con vitíligo que asistieran al servicio de fototerapia; ser mayor de 18 años; que hubieran tenido protocolo de fotografía del servicio completo, que consistía en un estudio fotográfico basal para medir la extensión del vitíligo y su posterior respuesta al tratamiento, esto forma parte de la atención estándar del servicio de fototerapia. Los criterios de exclusión fueron: haber recibido complemento con vitamina D o tratamiento con fototerapia en los seis meses previos a la toma del examen; no tener consentimiento informado de procedimiento y protocolo de fotografía debidamente diligenciado.

Se estimó que era necesaria una muestra de 85 pacientes para detectar una correlación clínicamente significativa de al menos 0.3 y obtener una potencia de 80% y un riesgo de error tipo I de 5%; sin embargo, solo pudieron incluirse en la investigación los registros de historia clínica y administrativos de 71 pacientes; los motivos principales por los que no pudieron incluirse algunos pacientes fueron la ausencia de un protocolo completo de fotografía o la toma inicial de las concentraciones séricas de vitamina D.

Fuente de los datos

Los datos sociodemográficos y clínicos se extrajeron de las bases de datos de los pacientes con

diagnóstico de vitíligo del servicio de fototerapia de la IPS Universitaria; se extrajeron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, fototipo de Fitzpatrick, sitio de aparición inicial, tratamientos previos y actuales, y antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunitarias. Las concentraciones séricas de la vitamina D al inicio de la fototerapia se encontraban registradas en la misma base de datos, se consideraron normales concentraciones de 25-hidroxivitamina D mayores de 30 ng/mL, insuficiencia de 21-29 ng/mL y deficiencia < 20 ng/mL; el proceso de valoración de la vitamina D correspondió a varios laboratorios y solamente los que ingresaron durante el último trimestre de 2017 y el primer bimestre de 2018 (30 pacientes en total) tuvieron muestras tomadas y procesadas en un mismo laboratorio.

Instrumentos

Los métodos más utilizados para evaluar el grado de severidad y de repigmentación de las lesiones de vitíligo durante el seguimiento son el instrumento *Vitiligo Area Score Index* (VASI) y el *Vitiligo European Task Force assessment* (VETFa); ambos miden la despigmentación y la respuesta al tratamiento con la terapia UVB-BE con alto grado de consistencia y validez, pero son complejos, difíciles y su aplicación toma mucho tiempo.²⁰ En 2016, van Geel y colaboradores desarrollaron y validaron un sistema de puntuación para evaluar el grado de afectación cutánea del vitíligo y le nombraron *Vitiligo Extent Score* (VES).²¹ Al comparar este método con el VASI, este nuevo instrumento de medición permite vigilar con mayor precisión, facilidad y estandarización la superficie corporal afectada.²¹

Debido a estas ventajas, se usó la herramienta VES para determinar el porcentaje de superficie corporal afectada. Con esta herramienta, que se encuentra disponible en la página web www.vitiligo-calculator.com pueden seleccionarse

las imágenes que reflejan la extensión de las lesiones de vitíligo del paciente, distribuidas en 19 partes corporales diferentes. La calculadora proporciona un puntaje que puede expresarse en porcentaje del área de superficie corporal afectada o el grado de extensión por región (grado 0 a 6). **Figura 1**

Antes de iniciar el estudio se evaluó la concordancia entre evaluadores a través del coeficiente de correlación intraclase, para lo que cuatro profesionales (dos dermatólogos y dos médicos residentes de dermatología) evaluaron de forma independiente las fotografías de 20 pacientes, encontrando alta confiabilidad interobservador (CCI = 0.94).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la base de datos en busca de valores perdidos y atípicos, realizando a su vez las verificaciones y correcciones requeridas. A continuación, se describieron las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas según si tuvieron distribución normal o no (edad, tiempo de evolución en meses, valor en la escala VES y concentraciones séricas de vitamina D), y frecuencias y porcentajes de las variables categóricas o cualitativas (sexo, estrato, ocupación, fototipo de piel, eventos desencadenantes, sitio de inicio, tipo de vitíligo,

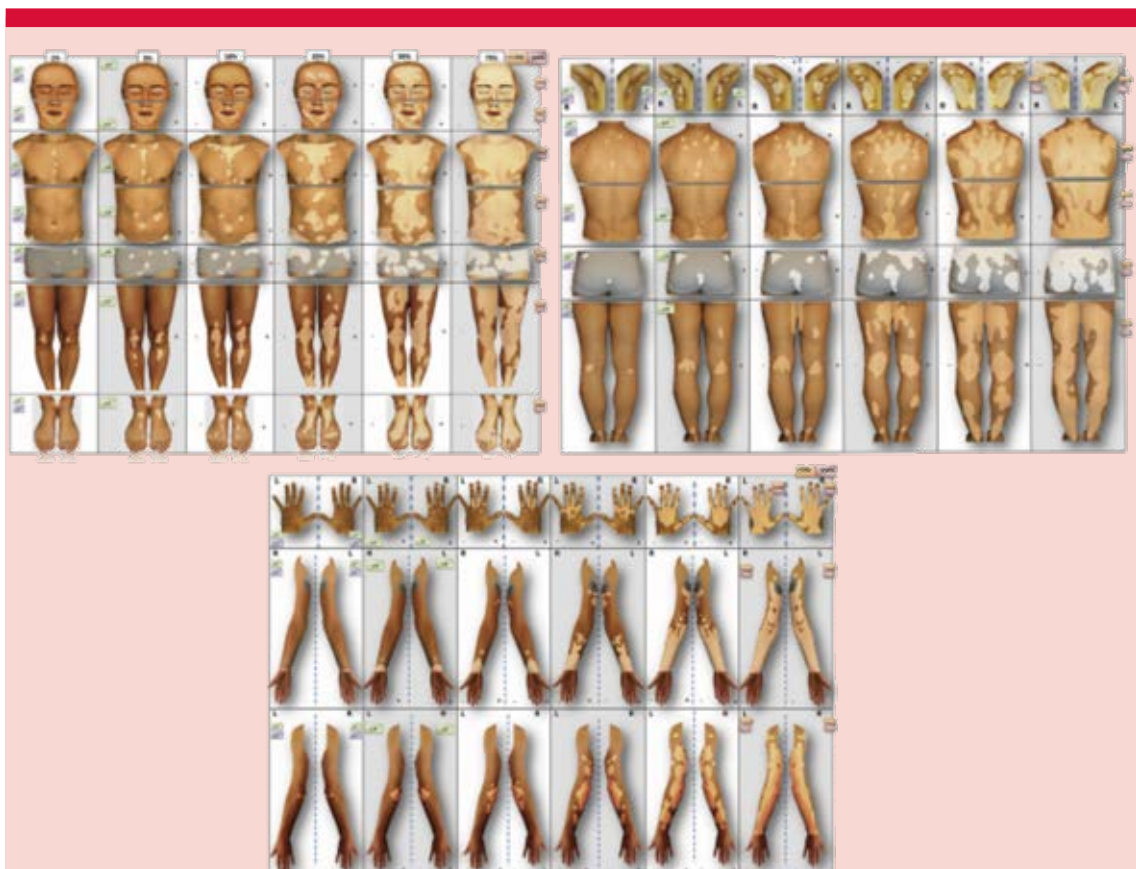


Figura 1. Escala de extensión del vitíligo (*Vitiligo Extent Score*, VES). Tomada la referencia 21.

tratamiento previo, concentraciones categóricas de vitamina D).

Posteriormente se realizó un gráfico de cajas y bigotes a través de los distintos grupos de concentraciones de vitamina D y otro que evaluó las diferencias entre las concentraciones de vitamina D según se tenía una afectación igual o superior a 10% de la superficie corporal o no. Por último, se realizó un análisis multivariado de regresión lineal múltiple tomando como variable dependiente el porcentaje de superficie corporal afectada medido por la VES, como variable independiente las concentraciones séricas de vitamina D (transformadas a través de la transformación de Box-Cox para lograr una distribución normal de sus datos) y como variables de confusión la edad y el sexo. Se tomó un error alfa de 0.05 y los estimadores del modelo multivariado se presentan con su intervalo de confianza (IC) a 95%.

Consideraciones éticas

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la IPS Universitaria. Se obtuvo el consentimiento firmado por escrito de cada participante. Se aseguró la confidencialidad de la información y solo los investigadores tuvieron acceso a la misma. Los resultados se reportan de forma que no se permita la identificación de ningún caso particular.

RESULTADOS

Se evaluaron 71 pacientes con vitíligo, la mayoría de edad media, mujeres, de estrato socioeconómico medio y bajo, empleados y amas de casa (**Cuadro 1**). La duración de la enfermedad tuvo mediana de 60 meses, la mayoría de los pacientes tenía fototipo de piel Fitzpatrick III (58%), tenían un tipo de vitíligo no segmentario generalizado (78.9%) y habían recibido trata-

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los participantes del estudio (n = 71)

Características sociodemográficas	Media $\pm$ DE
Edad (años)	47.6 $\pm$ 13.5
Frecuencia (%)	
Hombres	23 (32.4)
Estrato^a	
Bajo	23 (44.2)
Medio	25 (48.1)
Alto	4 (7.70)
Ocupación^b	
Empleado	26 (61.9)
Estudiante	2 (4.80)
Ama de casa	10 (23.7)
Pensionado	2 (4.80)
Desempleado	2 (4.80)
Ocupación al aire libre ^c	7 (17.1)
Pasatiempo al aire libre ^d	17 (56.7)

^a Información de 52 pacientes. ^b Información de 42 pacientes.

^c Información de 41 pacientes. ^d Información de 30 pacientes.

miento tópico con esteroides o tacrolimus (71.8 y 53.5%, respectivamente). **Cuadro 2**

Las concentraciones de vitamina D de acuerdo con los fototipos fueron los siguientes: para el fototipo II la mediana fue de 18.7 ng/mL (rango intercuartílico [RIC] 16.8 y 30.5); para el III fue de 27.25 ng/mL (RIC 19.55 a 36.33); para el IV fue de 26.6 ng/mL (RIC 18.9 y 30.6); para el V solo hubo una medición, que fue 32.6 ng/mL, y para el fototipo VI también hubo una sola medición, que fue de 19.7 ng/mL. Cuando el paciente recordó un evento desencadenante, predominaron los estresores externos sociales o familiares sobre las condiciones médicas (**Cuadro 2**). Entre los procesos patológicos autoinmunitarios asociados, personales o familiares, se observó un porcentaje muy bajo: 18.3 y 25.4%, respectivamente (**Cuadro 2**). No se encontraron antecedentes de enfermedad renal, hepática ni

Cuadro 2. Características clínicas de los participantes del estudio (n = 71)

Características clínicas	Mediana (RIC ^a)
Tiempo de evolución (meses)	60 (24 a 204)
Fototipo^b	Frecuencia (%)
I	0
II	10 (14.5)
III	40 (58)
IV	17 (24.7)
V	1 (1.40)
VI	1 (1.40)
Evento desencadenante	
No sabe/no recuerda	50 (70.4)
Estresores sociales o familiares	13 (18.3)
Condiciones médicas	8 (11.3)
Antecedente personal de enfermedades autoinmunitarias	13 (18.3)
Antecedente familiar de enfermedades autoinmunitarias	18 (25.4)
Sitio de inicio del vitíligo	
No sabe/no recuerda	16 (22.5)
Cabeza y cuello	1 (28.2)
Tronco	15 (21.1)
Extremidades	20 (28.2)
Tipo de vitíligo	
No segmentario generalizado	56 (78.9)
No segmentario universal	11 (15.5)
Segmentario	4 (5.6)
Leucotriquia	23 (32.4)
Tratamiento previo	
Esteroides tópicos	51 (71.8)
Esteroides sistémicos	1 (1.40)
Tacrolimus	38 (53.5)
Calcipotriol	3 (4.23)
Fototerapia	10 (14.1)
Vitamina D	
Normal	26 (36.6)
Insuficiencia	22 (31.1)
Deficiencia	23 (32.3)
	Mediana (RIC^a)
Valor en la escala VES (%)	2.6 (1.12 a 5.90)
Valor sérico de vitamina D (ng/mL)	26.6 (18.9 a 32.0)

^a Rango intercuartil. ^b Información de 69 pacientes.

gastrointestinal malabsortiva o autoinmunitaria en las bases de datos revisadas.

La insuficiencia y deficiencia de vitamina D se encontraron en 22 (31.1%) y 23 (32.3%) pacientes, respectivamente, y 26 pacientes (36.6%) tuvieron concentraciones normales de vitamina D, de los que solo cuatro pacientes tuvieron valores mayores de 40 ng/mL. La mediana del puntaje VES fue de 2.6% de superficie corporal afectada y la mediana del valor sérico de la vitamina D fue de 26.6 ng/mL (**Cuadro 2**). El área corporal afectada con más frecuencia fue la cabeza y el cuello y las extremidades, ambas en 28.2% de los casos y el paciente que tuvo mayor porcentaje de superficie corporal afectada fue de 28.6%.

Solo 13 pacientes tuvieron valores de VES de 10% o superior, en estos pacientes la mediana de vitamina D fue de 27 ng/mL con rango intercuartil entre 19.7 y 31.2 ng/mL, mínimo de 13 y máximo de 54 ng/mL. Los sujetos con valores inferiores a 10% en la VES tuvieron mediana de 26.6 ng/mL, rango intercuartil entre 18.9 y 31.97 ng/mL, mínimo de 11.5 y máximo de 59.5 ng/mL. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de vitamina D en ambos grupos ($p = 0.7610$). **Figura 2**

No se encontró asociación entre el porcentaje de superficie corporal afectada y las concentraciones de vitamina D ajustados por edad y sexo (**Cuadro 3**). Gráficamente se observó que tampoco había diferencia en el porcentaje de superficie corporal afectada entre los diferentes grupos de concentraciones de vitamina D (**Figura 3**).

DISCUSIÓN

Se considera que las concentraciones bajas de vitamina D son uno de los factores ambientales que pueden aumentar la prevalencia de ciertas enfermedades autoinmunitarias, entre ellas el

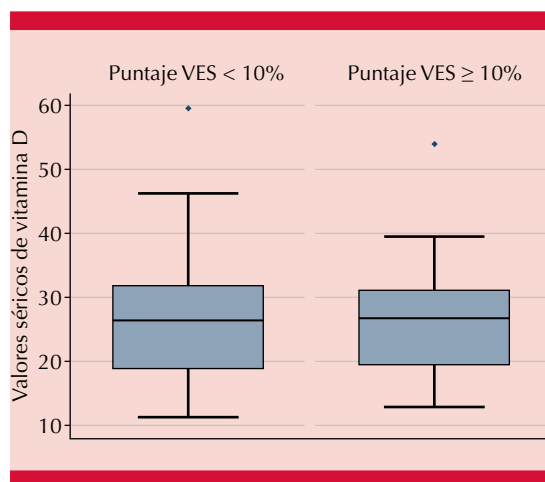


Figura 2. Concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con afectación menor y mayor a 10% de la superficie corporal.

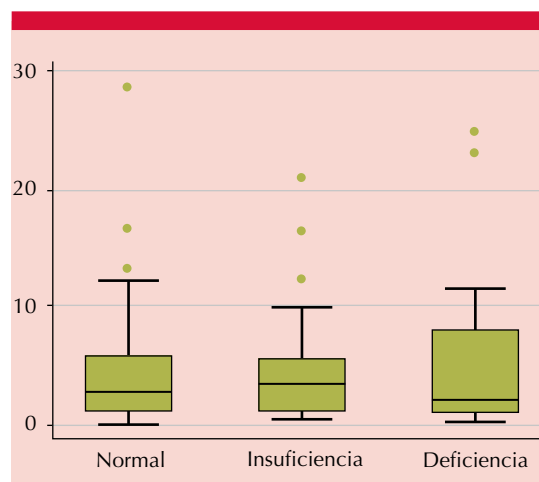


Figura 3. Superficie corporal afectada según la VES en cada grupo de vitamina D.

vitíligo. Takci y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en 2014 en Turquía, que tuvo como objetivo evaluar el metabolismo de la vitamina D en pacientes con vitíligo; incluyeron 44 pacientes con vitíligo vulgar y 43 controles sanos, midieron sus concentraciones plasmáticas de 25(OH)D, parathormona (PTH), calcio, magnesio y fosfato.⁵

En los resultados no se encontraron diferencias significativas en la edad, el sexo y el fototipo de piel entre los dos grupos. En los pacientes con vitíligo, las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y el calcio estaban reducidas significativamente; también la edad avanzada y las comorbilidades autoinmunitarias se asociaron

significativamente con concentraciones menores de 25(OH)D.⁵

Saleh y colaboradores detectaron deficiencia de 25(OH)D en 97.5% de los pacientes con vitíligo, en una relación altamente significativa en comparación con controles sanos.¹² Xu y su grupo también investigaron la deficiencia de 25(OH)D sérica en 171 pacientes chinos con vitíligo, pero sus datos no revelaron correlación entre las concentraciones de vitamina D y el inicio del vitíligo, ni detectaron diferencias significativas en las concentraciones de 25(OH)D entre los pacientes con vitíligo y los controles; aunque sí encontraron que los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían mayor riesgo

Cuadro 3. Relación entre los valores de vitamina D y la extensión medidos por la escala VES^a

Variable independiente	β	Intervalo de confianza a 95%	Valor de p
Concentraciones de vitamina D ^b	-0.36	-3.71 a 2.98	0.83
Edad	0.10	-0.01 a 0.22	0.07
Sexo	1.91	-1.26 a 5.08	0.23

^aSe ajustó un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por edad y sexo. R² ajustado = 0.04. ^bSe aplicó transformación de Box-Cox.

de padecer enfermedades autoinmunitarias.²² Así mismo, Silverberg y colaboradores encontraron disminución estadísticamente significativa de las concentraciones de 25(OH)D en los pacientes con vitíligo y otras enfermedades autoinmunitarias; en comparación con los controles. Más de 68.9% de los pacientes tenían concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 30 ng/mL.⁴

Todavía se desconoce si la deficiencia de vitamina D puede asociarse con la aparición de vitíligo, como ocurre en otras enfermedades autoinmunitarias. Doss y colaboradores realizaron un estudio en el Hospital Universitario Beni Suef de Egipto, publicado en 2015, con el propósito de determinar el papel de la vitamina D en la patogénesis del vitíligo. Incluyeron 30 pacientes con vitíligo y 30 controles, pareados por edad y género, a los que se les determinaron las concentraciones séricas de 25(OH)D y les realizaron biopsias de piel de lesiones despigmentadas y de piel sana para determinar la expresión del gen VDR usando la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.²³

En los resultados encontraron que solo 10 pacientes con vitíligo (33.3%) tuvieron concentraciones séricas suficientes de 25(OH)D, 12 pacientes (40%) tenían concentraciones insuficientes y 8 pacientes (26.7%) tenían concentraciones deficientes; mientras que la mayoría de los controles (96.7%) tenían concentraciones suficientes. La expresión de ARNm de VDR también disminuyó significativamente en la piel lesional y en la piel sana de los pacientes en comparación con los controles. Por lo anterior, concluyeron que la deficiencia de vitamina D influye en la extensión del vitíligo y podría contribuir a la patogénesis del mismo a través de su función inmunomoduladora y su papel en la melanogénesis.²³

En otro estudio, Aksu encontró que la prevalencia de deficiencia de 25(OH)D fue mayor en pacientes con vitíligo (71%) que en los controles

sanos (33%), pero el hallazgo más importante fue con la alopecia areata, que tenía la mayor prevalencia (91%) y una correlación inversa significativa entre la gravedad de la enfermedad y la concentración sérica de 25(OH)D.²⁴

En este estudio de corte transversal analítico, se analiza por primera vez en Colombia las concentraciones de 25(OH)D3 y su relación con la severidad clínica y se muestra baja prevalencia de concentraciones insuficientes de vitamina D de acuerdo con los criterios establecidos, en comparación con los hallazgos en otros países, mientras que se comprobó alta prevalencia de deficiencia en la población estudiada. Aunque existe cierta controversia de cuáles son las concentraciones plasmáticas óptimas de vitamina D, la mayoría de expertos acepta la definición de deficiencia por debajo de 20 ng/mL, insuficiencia entre 20-29 ng/mL y suficiencia a partir de 30 ng/mL, deseable una concentración mayor de 40 a 60 ng/mL y, por otro lado, alto riesgo de osteomalacia y raquitismo con valores menores de 10 ng/mL.^{6,25-28} De acuerdo con estos parámetros, casi mil millones de personas en el mundo tendrían concentraciones insuficientes o deficientes.²⁸

En gran parte del mundo existe alta prevalencia de hipovitaminosis D, pero los datos respecto al estado de la vitamina D en América Latina son escasos. En un estudio efectuado en Medellín, con 113 mujeres, se encontró que 76% tenían concentraciones de vitamina D por debajo de 10 ng/mL;²⁹ asimismo, un estudio llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis mostró un promedio sérico de 25(OH)D de 26 ng/mL en México, 32.4 ng/mL en Brasil y 30 ng/mL en Chile. Los porcentajes de concentraciones menores de 20 ng/mL fueron: 29, 15 y 19%, respectivamente. En un estudio realizado en Argentina, la medición sérica de 25(OH)D se redujo de 20.8 ng/mL en el norte, en la latitud más baja, a 14.4 ng/mL en el sur a mayor latitud.¹⁸

En Colombia, a pesar de ser un país tropical y tener algunas regiones con alta incidencia de radiación solar, se ha sugerido que hasta dos terceras partes de la población posmenopáusica podría tener concentraciones inadecuadas de vitamina D, encontrando un promedio de 26.7 ng/mL, 55.1% de las pacientes estudiadas tuvo un resultado insuficiente y 16.6%, deficiente, según el Consenso Colombiano de Expertos en Vitamina D.¹¹ En Bogotá, se encontró prevalencia de déficit de vitamina D de 81% y el promedio sérico de 25(OH)D fue de 19.81 ng/mL. Este resultado es menos favorable que el encontrado en países con estaciones climáticas y es equivalente al de otros países en Sudamérica¹⁸ y en Pakistán (latitud 33°N).³⁰ Por otro lado, en un estudio realizado en Cali en pacientes con osteoporosis, se encontró prevalencia de insuficiencia de vitamina D de 55.3%, con promedio de concentraciones séricas de 22 ng/mL.

En nuestro estudio encontramos una mediana de concentraciones séricas de vitamina D de 26.6 ng/mL, valor muy similar al reportado en el mencionado consenso colombiano, pero con prevalencias menores de insuficiencia (22 pacientes, 31.1%) y mayores de deficiencia (23 pacientes, 32.3%). Sin embargo, al realizar comparaciones estadísticas, es importante tener en cuenta que, en los estudios colombianos, los grupos poblacionales son diferentes.

Algunos factores pueden relacionarse con las cifras bajas de vitamina D en nuestro país, entre los que encontramos: la falta de exposición a la luz solar, la mayoría de la población es mestiza y afroamericana, razas con mayor riesgo de hipovitaminosis D, la ingesta inadecuada de alimentos ricos en vitamina D como lácteos, vegetales, proteínas animales y comida de mar, bajas concentraciones de vitamina D en los alimentos consumidos, inversión de la pirámide poblacional, en la que un gran número de personas son ancianas, porque con el paso de los

años se disminuye la capacidad de sintetizar la vitamina D a través de la piel (el 7 dehidrocolesterol dérmico se reduce en 70% a los 70 años), el sobrepeso en un alto porcentaje de la población y el uso excesivo de protectores solares.¹¹

Al relacionarlo con nuestro estudio, el nivel socioeconómico de la mayoría de nuestros pacientes puede implicar una baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D; también la mayoría de nuestros pacientes eran de fototipo III, que no son los fototipos más relacionados con mayor riesgo de hipovitaminosis D, como los fototipos IV y V; la edad de la población de nuestro estudio no estaba en los extremos de la vida que se relacionan más con este déficit³¹ y, por último, algunos pacientes del estudio en algún momento ya habían recibido fototerapia, aunque ésta fuera hace más de seis meses, podía quedar algún efecto en estas concentraciones.

En otras ubicaciones geográficas, como Reino Unido, se evaluó la relación entre los resultados de vitamina D con la exposición a la luz solar y factores del estilo de vida, como la alimentación y el fototipo de piel (asiáticos vs caucásicos). En verano, la mediana de los asiáticos fue de 9.0 ng/mL, disminuyendo a 5.8 ng/mL en invierno, valores menores al compararlos con los de la población blanca de 26.2 ng/mL en verano y 18.9 ng/mL en invierno. La mediana de la vitamina D dietética diaria fue más baja en los asiáticos del sur (1.32 vs 3.26 µg en sujetos blancos) y se vio agravada por el bajo consumo de complementos.³²

En los estudios más importantes que se han hecho de la relación entre la deficiencia de la vitamina D y el vitíligo, se ha registrado deficiencia altamente significativa de 25(OH)D en pacientes con vitíligo en comparación con los controles sanos. Saleh, además de esto, encontró que no había correlación significativa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y la superficie

corporal total afectada, la duración del vitíligo, la duración de enfermedades autoinmunitarias concomitantes y la edad. Este estudio tiene hallazgos similares al nuestro, resaltando la falta de correlación entre el porcentaje de superficie corporal afectada y las concentraciones séricas de vitamina D; sin embargo, la mediana de superficie corporal afectada de los pacientes de este estudio fue de 20%, un valor mucho mayor que el del nuestro, que puede explicarse porque el método que usaron para medir la extensión del vitíligo fue el examen dermatológico y no una escala más exacta como la nuestra.¹²

La revisión sistemática y metanálisis de Upala concluye que existe fuerte evidencia de que el vitíligo se asocia significativamente con menor concentración de vitamina D, pero que aún no se sabe si se trata de un factor causal para el vitíligo, de la misma manera que lo es para otras enfermedades autoinmunitarias.³³ La mayor parte de los estudios de esta revisión encontraron diferencias entre los resultados de vitamina D de pacientes con vitíligo con controles sanos. Nuestro estudio no comparó pacientes con personas sin la enfermedad porque no era el objetivo del mismo. A pesar de que esperábamos encontrar una mediana más baja de vitamina D, el resultado es muy similar al de personas sanas de otros estudios del país; es un hallazgo importante del estudio la prevalencia alta de deficiencia, es decir, de concentraciones inferiores de 20 ng/mL (31.1%), datos también muy acordes con lo reportado en otros países.

Algunos estudios, sin embargo, no encontraron diferencia significativa entre las concentraciones de vitamina D de pacientes con vitíligo y el grupo control.^{19,22} En nuestro estudio se encontró un resultado de mediana muy similar al de la población general en otros estudios del país, pero también encontramos prevalencia muy alta de deficiencia (31.1%), datos también muy acordes con lo reportado en otras regiones.

Se han buscado factores de pronóstico, clínicos o bioquímicos, que se relacionen con la afectación del vitíligo, porque para el paciente y el clínico es de gran importancia definir cómo se comportará la enfermedad en el paciente. Se conocen marcadores de severidad relacionados con la dificultad en el tratamiento, como la leucotriquia, la edad temprana de manifestación, la extensión de la superficie corporal afectada y el tiempo prolongado de enfermedad. Apoyándonos en los resultados de nuestro estudio, no es posible predecir qué porcentaje de superficie de piel afectada tendrá el paciente con base en las concentraciones de vitamina D, porque éstas no se correlacionan con la afectación.

En nuestro estudio no hubo correlación positiva entre el porcentaje de superficie corporal afectada y las concentraciones séricas de vitamina D. Los resultados no tuvieron una tendencia clara, el mayor porcentaje con casi una tercera parte de los pacientes tuvo concentraciones de vitamina D normales, otra tercera parte fueron insuficientes y la otra fueron deficientes. Los resultados generales arrojados por nuestro estudio se correlacionaron con estudios con población sana del país, pero el alto porcentaje de deficiencia nos lleva a pensar que faltan estudios que permitan realizar conclusiones más certeras de la relación del déficit de vitamina D y vitíligo en nuestro medio.

Este estudio tuvo varias limitaciones. La primera es que se trató de un estudio de corte transversal con recolección de información en registros clínicos, lo que no permite evaluar la temporalidad de la asociación entre la superficie corporal afectada y las concentraciones de vitamina D.

Se encontraron registros incompletos en aspectos claves de la historia clínica, como actividades al aire libre, uso de protector solar y alimentación, lo que impide analizar si existe relación entre estos factores y las concentraciones encontradas de vitamina D.

Se reconoce también como limitante la ausencia de medición de la concentración sérica de la hormona paratiroidea (PTH), lo que impide que podamos establecer su correlación inversa con las concentraciones de vitamina D; además, la falta de homogeneidad del laboratorio para la toma del examen, porque en otros estudios se han encontrado diferencias en los resultados según las técnicas de laboratorio utilizadas. Este sesgo de medición podría explicar, en parte, el resultado negativo del estudio, en cuyo caso debería afirmarse que pudo ocurrir un error tipo II.

La muestra recolectada correspondió a 20% menos de lo estimado, lo que pudo contribuir a menor potencia en los análisis, aunque el incremento de la potencia no aseguraría diferencias significativas en los resultados encontrados, debido a que el estimador hallado corresponde a un tamaño del efecto pequeño.

Aunque no era uno de los objetivos de la investigación, debido a que la VES es un instrumento válido y confiable, llamó la atención que los pacientes tenían una proporción de afectación de superficie corporal más baja a la esperada para el servicio. Esta baja afectación causó poca variabilidad en la distribución de datos de esta variable, limitando su poder estadístico y pudiendo explicar, en parte, el resultado negativo de la investigación.

Esta investigación inicia una línea de trabajo para el grupo de fototerapia de la IPS Universitaria y el Departamento de Dermatología de la Universidad de Antioquia, para explorar a mayor profundidad los factores relacionados con la gravedad y respuesta terapéutica en pacientes con vitíligo. A pesar del resultado negativo de nuestro estudio, se requiere la aplicación de metodologías de investigación con menor riesgo de sesgos, como el ensamble de cohortes clínicas para evaluar la relación entre las concentraciones séricas

de vitamina D y la respuesta terapéutica, ensayos clínicos abiertos o controlados para determinar el papel de la corrección de las concentraciones séricas de vitamina D en la respuesta a la fototerapia y el desarrollo de cohortes poblaciones para determinar el papel de la vitamina D en la génesis de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La mediana de las concentraciones séricas de vitamina D de los pacientes con vitíligo que asistieron a fototerapia en la IPS Universitaria Sede Prado fue de 26.6 ng/mL. La prevalencia de insuficiencia fue de 31.1% y de deficiencia fue de 32.3%. No se encontró asociación entre las concentraciones de vitamina D y la extensión de la superficie corporal afectada, medida a través de la escala VES, ajustado por edad y sexo.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado por recursos del departamento de Dermatología de la Universidad de Antioquia y del servicio de Fototerapia de la IPS Universitaria.

REFERENCIAS

1. Birlea SA, Costin G-E, Norris DA. New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med Res Rev* 2009 May;29(3):514-46. doi: 10.1002/med.20146.
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults: Worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012 Oct;51(10):1206-12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x.
3. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2016 Apr;15(4):335-43. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.006.
4. Silverberg JL, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):937-41. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.024.

5. Takci Z, Tekin Ö, Ertuğru DT, Karadağ AS, Akin KO. A case-control study: evaluation of vitamin D metabolism in patients with vitiligo. *Turk J Med Sci* 2015;45(4):837-41. DOI: 10.3906/sag-1405-17.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
7. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 : Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug;25(4):543-59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
8. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar A, Garg V. Vitamin D and skin diseases: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81(4):344. doi: 10.4103/0378-6323.159928.
9. 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(6):750. doi: 10.4103/0378-6323.120720.
10. Huang CL, Nordlund JJ, Boissy R. Vitiligo: a manifestation of apoptosis? *Am J Clin Dermatol* 2002;3(5):301-8. DOI: 10.2165/00128071-200203050-00001.
11. Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA y col. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina* 2017;39(2):140-157. Recuperado a partir de <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/117-6>
12. Saleh HMA, Abdel Fattah NSA, Hamza H-TMM. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013 Feb;29(1):34-40. doi: 10.1111/phpp.12016.
13. Xu H, Elmetts CA. UVB Immunosuppression: Vitamin D or not vitamin D? That is the question. *J Invest Dermatol* 2012 Dec;132(12):2676-8. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.327>.
14. 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 May;164(5):1078-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x.
15. Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, Fallahi P, Lumetti F, Spinella A, et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):583-90. doi: 10.1007/s10067-016-3535-z.
16. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepány T, et al. Serum concentrations 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 Jun 1;69(6):1155-7. doi: 10.1136/ard.2009.120329.
17. Le P, Tu J, Gebauer K, Brown S. Serum 25-hydroxyvitamin D increases with NB-UVB and UVA/UVB phototherapy in patients with psoriasis and atopic dermatitis in Western Australia. *Australas J Dermatol*. 2016 May;57(2):115-21. doi: 10.1111/ajd.12315.
18. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 Jul;121(1-2):297-300. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021.
19. 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 Mar;20(2):139-45. doi: 10.1177/1203475415610071.
20. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract* 2011;2011:1-3. doi: 10.1155/2011/750342.
21. van Geel N, Lommerts J, Bekken M, Wolkerstorfer A, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol* 2016 May;136(5):978-84. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.040.
22. 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 Dec 27;7(12):e52778. doi: 10.1371/journal.pone.0052778.
23. Doss R, El-Rifaie A-A, Gohary Y, Rashed L. Vitamin D receptor expression in vitiligo. *Indian J Dermatol* 2015;60(6):544. doi: 10.4103/0019-5154.169123.
24. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2014 Jun;170(6):1299-304. doi: 10.1111/bjd.12980.
25. Vásquez Awad D. Vitamina D y su importancia en la Salud Humana. *Revista Medicina* 35(3):214-26.
26. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster J-Y, Ringe JD, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine* 2015 Sep;50(1):12-26. doi: 10.1007/s12020-015-0606-x.
27. Rosero Olarte O. Vitamina D y salud ósea en la mujer posmenopáusica. Revisión. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* 2017 Mar 25;2(1):14-9.
28. Rodríguez-Dehli AC. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores. *Nutr Hosp* 2015 Apr 1;4(4):1633-1640. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.4.8448>.
29. Hormaza MP y col. Niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas. 2011 Sep;62(3):231-6. <https://doi.org/10.18597/rcog.209>.
30. UV exposure guidance: a balanced approach between health risks and health benefits of UV and vitamin D. Proceedings of an international workshop, International Commission on Non-ionizing Radiation Protection. October 17-18, 2005. Munich, Germany. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):1-184.

31. Azevedo Cabral M, Borges CN, et al. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging*. 2013 Oct;8:1347-1351. doi: 10.2147/CIA.S47058.
32. Kift R, Berry JL, Vail A, Durkin MT, Rhodes LE, Webb AR. Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in U.K. South Asians compared with the white population. *Br J Dermatol* 2013 Dec;169(6):1272-8. doi: 10.1111/bjd.12518.
33. Upala S, Sanguankee A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016 Jul;32(4):181-90. doi: 10.1111/phpp.12241.

