

Çocuklarda Besin Allerjisi ve D Vitamini İlişkisi

Serap ÖZMEN *, Şennur KELEŞ *

Çocuklarda Besin Allerjisi ve D Vitamini İlişkisi

Allerjik hastalıkların prevalansının son yıllarda tüm dünyada artışının yanı sıra D vitamini eksikliği veya yetersizliği de yaygın olarak görülmektedir. Vitamin D eksikliğinin atopik dermatit, astım ve yineleyen vizing ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Besin allerjisi ile vitamin D arasındaki olası birliktelik ilk kez epidemiyolojik çalışmalarda dikkati çekmiştir. Gebelikte D vitamini alımı, maternal veya kordon kanında vit D düzeyinin besin allerjisi üzerinde koruyucu, arttırıcı veya etkisiz olduğuna sonuçlar elde edilmiştir. Çocuklarda yapılan az sayıdaki çalışmada vit D eksikliğinde besin (yerfıstığı ve yumurta) allerjisinin arttığı saptanmıştır. Besin duyarlanması-vitamin D ve gen etkileşimi incelendiğinde, vit D eksikliğinin belirli genotiplerde besin duyarlanmasını arttırdığı bulunmuştur. Sonuç olarak, besin allerjisi ve vit D arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmalar olmasına rağmen, sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle çocuklardaki besin allerjisinde çocuk sağlığındaki geçerli bilgiler eşliğinde doğru vitamin uygulaması yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Besin allerjisi, besin duyarlanması, çocuk, vitamin D, vitamin D eksikliği

Çocuk Dergisi 2013; 13(2):55-60

Vitamin D (vit D)'nin kemik metabolizmasındaki rolü iyi bilinmektedir. Vitamin D'nin bir hormon olarak önemli immunomodulatör özellikleri de vardır. Doğada besinlerde çok az vit D (D2= ergokalsiferol ve D3= kolekalsiferol olarak) bulunur. Deride 7-dehidrokolesterol, ultraviyole -B (UVB) etkisi ile Pre-vitamin D3 ve takiben kolekalsiferol (D3)'e döndürür. Besinlerle alınan (D2 ve D3) veya deride sentezlenen D3, önce karaciğerde 25-hidroksivitamin D [25(OH)D], daha sonra böbrekte 1.25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]'ye metabolize edilir. 1.25(OH)2D, iskelet sisteminde anahtar rol oynar.

Alındığı tarih: 08.11.2013

Kabul tarihi: 26.11.2013

* Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği

Yazışma adresi: Dr. Şennur Keleş, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Babür Cad. No: 44 Altındağ, 06080 Ankara

e-posta: sennurkeles@hotmail.com

The Relationship Between Food Allergy and Vitamin D in Children

Vitamin D deficiency or insufficiency as well as an increase in the prevalence of allergic diseases has been widely observed all over the world in recent years. The relationship between vitamin D deficiency and atopic dermatitis, asthma, and recurrent wheezing has been investigated in several studies. The probable coexistence of food allergy and vitamin D has drawn attention to the first time in the epidemiological studies. Vitamin D intake during pregnancy and maternal or cord blood levels of vitamin D have been found to be protective, relatively more effective or ineffective in food allergy. A few studies have been determined that food (peanut and egg) allergies increased with the deficiency of vitamin D in children. An analysis of food sensitization-vitamin D and gene interaction has shown that vitamin D deficiency increases food sensitization in specific genotypes. As a result, although there are some studies investigating the relationship between food allergy and vitamin D, the results of these studies are conflicting. For this reason, correct vitamin supplementation with regard to current available information about child health should be applied in children with food allergy.

Key words: Children, food allergy, food sensitivity, vitamin D, vitamin D deficiency

J Child 2013; 13(2):55-60

İnsan vücudunda vit D en iyi serum 25(OH)D ile ölçülür. Vücuttaki toplam vit D depolarının en iyi göstergesi olan 25(OH)D'nin serum yarı ömrü 3 haftadır. Vitamin D eksikliği (VDE) ve yetersizliği konusunda literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Çeşitli kaynaklara göre; Vit D eksikliği; < 12 ng/mL (30 nmol/L) veya ≤15 ng/mL (37,5 nmol/L) veya <20 ng/mL (50 nmol/L), vit D yetersizliği ise; 15-20 ng/mL (37.5 and 50 nmol/L) veya 21-29 ng/mL (50-70 nmol/L) olarak tanımlanmaktadır. Yeterli vit D düzeyi ise, ≥ 20 ng/mL (≥ 50 nmol/L) olarak belirtilmektedir^(1,2).

D vitamini eksikliği dünyada aşırı enlemlerde bulunan ülkelerin (Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda) yanı sıra Güney Asya ve Ortadoğu dâhil, tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Yaşın artması, kadın cinsiyet, koyu renk deri, kış mevsimi, daha az güneş ışığına maruz

kalmak, giyinme tarzı, gıdalara D vitamini takviye edilmemesi gibi faktörler düşük 25(OH)D için risk faktörlerinden bazılarıdır (3,4). Düşük vit D düzeyleri, yüksek kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile tip I diabetes mellitus, multiple sklerozis, kanser ve enfeksiyon için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (5). D vitamini eksikliği ve allerjik hastalıklar ilişkisi ise çelişkili sonuçlar göstermektedir.

Son yıllarda allerjik hastalıkların prevalansındaki artışının yanı sıra D vitamini eksikliği veya yetersizliği de tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Allerjik hastalıklar üzerinde Vitamin D'nin etkileri tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, çeşitli immunolojik etkileri olduğu bilinmektedir (6,7). Vitamin D, lenfositler ve antijen sunan hücrelerin katıldığı immun yanıtlarda önemli rol oynar. D vitamini etkisini vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla yapar. Vitamin D reseptörleri T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde bulunurlar. 1.25(OH)2D'nin VDR'ne bağlanması ile oluşan kompleks, DNA üzerindeki "vit D response element"e bağlanarak çeşitli etkilerini gösterir. Doğal immunitede vit D, monositler üzerindeki Toll-like reseptörleri (TLR) azaltır ve TLR aracılı inflamasyonu baskılar. Dendritik hücrelerin aktivasyonu, antijen sunumu, matürasyon ve migrasyonu azalır. Makrofajlarda otofajiyi (fırsatçı enfeksiyonlar açısından önemli olan) artırır. Deri ve akciğerde epitel hücrelerinde endojen antimikrobiyal peptidlerin (defensinler ve katelisinler gibi) üretimini uyararak epitelial yüzeylerde savunma yapar ve çevresel allerjenlere karşı doğal bariyeri kuvvetlendirirler. Vitamin D adaptif immun sistemde ise, IL-12 üretimini baskılayarak Th1 lenfositlerin çoğalmasını azaltır. Buna karşılık vit D'nin Th2 lenfositler üzerindeki etkisi daha az aşikârdır. IL-4, IL-5 ve IL-13'ü artırarak Th2 lenfositlerin artışını sağladığı veya hiçbir etkisinin gösterilmediği çalışmalar vardır. Vitamin D, CD4+ hücrelerin T regulatuar (Treg) hücrelere dönüşümünü sağlar. Bu da pro-allerjik mekanizmaların baskılanmasını sağlar. Ayrıca Th17 hücreler üzerinde negatif etkileri vardır. Vitamin D, plazma hücrelerinin farklılaşmasını azaltır ve B lenfositlerin Ige üretimi azalır. Mast hücrelerinden IL-10 üretimini artırır, deride inflamasyonu azaltır. Akciğerlere eozinofillerin infiltrasyonunu azaltır (6-8).

Vitamin D eksikliği ve besin allerjisi ilişkisi patoge-

nezinde, katelisinin'in yetersiz olması ve mukozal bariyer fonksiyonunun bozulması sonucunda anormal mikrobiyal flora oluşarak ve gastrointestinal enfeksiyonlar gelişerek immun sistemin antijenlere ve mikrobiyal ürünlere maruz kalacağı bildirilmiştir. Bunun sonucunda da D vitamini eksikliğinin immun sistemdeki diğer etkileri (Th2 lenfositlerin artışı, Treg hücrelerin ve tolerojen dendritik hücrelerin azalması gibi) ile besin allerjisi gelişebileceği ileri sürülmüştür (9).

Allerjik hastalıkların gelişiminde vit D'nin rolü hakkında 2 farklı, zıt hipotez epidemiyolojik veriler sonucunda ileri sürülmüştür: 1) Yüksek vit D düzeyleri allerjik hastalıklar ve astım prevalansındaki artışın birlikte görülmesi, 2) Düşük vit D düzeylerinin allerjik hastalık prevalansındaki artışa katkıda bulunması (10). Vitamin D eksikliğinin atopik dermatit, astım ve yineleyen vizing ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmış, maternal vit D alımı ve serum vit D düzeyleri ile pozitif veya negatif sonuçlar elde edilmiştir (8,11-15).

Besin allerjisi patogeneğinde VDE'nin potansiyel rolü ise, ilk kez 2007'de Camargo ve ark. (16) tarafından bildirilmiştir. Bilindiği üzere aşırı enlemlerdeki bölgelerde yaşayanlarda deride vitamin D3 sentezinin azalması sonucunda, serumda 25(OH)D düşüklüğü yaygın olarak görülmektedir. Bu çalışmada Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, besin allerjisi/anafilakside epinefrin otoenjektör reçetelendirilmesinde dikkati çeken kuzey-güney eyaletler farkı görülmüştür. Benzer sonuçlar Avustralya'dan da gelmiş ve VDE besin allerjisi için potansiyel bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (17). Takiben artan enlemler ile besin allerjisi prevalansı arasındaki ters ilişki, ABD'nin kuzey-güney eyaletlerinde akut allerjik reaksiyonlar özellikle de besin allerjisi nedeniyle acil başvurusu ve hastaneye yatışta dikkati çeken farkın gösterilmesiyle pekişmiştir (18). Son olarak Avustralya'dan bir çalışmada –"Longitudinal Study of Australian Children" (LSAC), 4-5 yaş ve 8-9 yaşta yer fıstığı ve yumurta allerjisi sıklığı enlemlerle ilişkili bulunmuştur (19). Ekvatordan uzak enlemlerde yaşayanlarda daha fazla olasılıkla yer fıstığı ve yumurta allerjisi saptanmıştır.

Vitamin D eksikliği/yetersizliğinin sık görüldüğü mevsim olan sonbahar/kış mevsimleri ile besin aller-

jisi ilişkisi de araştırılmıştır⁽²⁰⁻²⁴⁾. ABD / Boston'dan çok merkezli bir araştırmada, acil servislere besin ilişkili akut allerjik reaksiyon başvuruları, besin allerjisi dışında olan başvurularla karşılaştırıldığında, < 5 yaş çocuklarda besin allerjisi ilgili başvurularda sonbahar-kış mevsiminde doğum öyküsü daha fazla saptanmıştır⁽²⁰⁾. Koreli çocuklarda yapılan bir doğum kohort çalışmasında, ilk 1 yaşta besin allerjisi prevalansı sonbaharda doğan bebeklerde ilkbaharda doğanlara göre 3,5 kat fazla bulunmuştur⁽²⁰⁾. Avustralya'dan ilk 4 yaştaki çocuklarda sonbahar/kış aylarında doğanlarda IgE aracılı besin allerjisi daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hipoallerjenik formula ve adrenal otoenjektör reçetelenmesi de daha fazla saptanmıştır⁽²²⁾. Bu bulgular UVB maruziyetindeki mevsimsel farklılıkların erken çocuklukta besin allerjisi gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Karşıt olarak okul çocuklarında yapılan yeni bir anket çalışmasında, sonbahar-kış mevsiminde doğanlarda, <6 ay egzema ve besin allerjisi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ancak besin allerjisi prevalansı, sonbahar-kış aylarında doğanlarda, ilkbahar-yaz doğanlarla kıyaslandığında, <6 ay egzema olup olmasına göre farklı bulunmamıştır. Vitamin D eksikliğinin 6 aydan önce egzemaya neden olabileceği, ancak besin allerjisine yol açmadığı bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Vitamin D ile bu epidemiyolojik birlikteliklerin kesin mekanizması bilinmemektedir. Vitamin D eksikliğinin besin allerjisi riskine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.

Allerjik hastalıklara eğilimin in utero immün sistemin gelişimi sırasında olabildiği ve vit D'nin de immün sistemi etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle maternal vit D alımının çocuklardaki allerjik hastalıklar üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, vit D ile besin duyarlanması arasında koruyucu olan veya olmayan bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁽²⁵⁻²⁷⁾. "The Finnish type I Diabetes Prediction and Prevention study"- kohort çalışmasında, 931 çocukta maternal vit D alımı ile besin allerjenleri ile duyarlanma (süt, yumurta, balık ve buğday spesifik IgE) arasında 5 yaşında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır⁽²⁵⁾. Yani, artan vit D alımı, allerjik duyarlanmaya karşı koruyucu bulunmuştur. Bunu destekleyen bir veri, maternal vit D alımının atopik hastalıklar üzerinde moleküler düzeyde etkisinin araştırıldığı bir çalışmadan gelmiş-

tir⁽²⁸⁾. Gebelikte vit D alımı ile kord kanında, tolerojenik antijen sunan hücreleri yansıtan "immuno-globulin-like transcript" ILT3 ve ILT4'lerin mRNA düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bu bulgu maternal vit D alımı ile tolerojenik immün yanıtın erken başlamasına işaret etmektedir.

Başka bir araştırmada ise, maternal vit D alımının erken bebeklikte vizing riskini azaltırken, 5 yaşında atopik duyarlanma (deri prik testi pozitifliği) ile ilişki olmadığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Avustralya'dan bir prospektif doğum kohort çalışmasında, gebelikte son trimesterde vit D alımı ve vit D desteği sorgulanarak parental allerjik hastalık öyküsü olan bebeklerin kord kanında 25(OH)D tayini yapılmıştır. Benzer olarak maternal vit D alımı, allerjen duyarlanması ve IgE aracılı besin allerjisi olan veya olmayan bebeklerde farklı bulunmamıştır⁽²⁷⁾.

Kordon kanı vit D düzeyleri ve besin allerjisi ilişkisinin araştırıldığı çalışmalardan birinde, < 3 yaş IgE aracılı yer fıstığı allerjisi olan çocuklarda neonatal kurutulmuş kan örneklerinden 25(OH)D konsantrasyonu tayin edilmiş; vit D düzeyi 75-99.9 nmol/L olan grupta yer fıstığı allerji riski, referans grup [25(OH)D düzeyi 50-74.9 nmol/L] ile karşılaştırıldığında en düşük olarak bulunmuştur⁽²⁹⁾. Daha yüksek vit D düzeylerinde ise, yer fıstığı allerjisi riskinde daha fazla azalma saptanmamıştır. Bu çalışmada neonatal 25(OH)D düzeyi ile yer fıstığı allerjisi arasında non-linear bir ilişki (U-shaped) olduğu bulunmuştur. Çok yüksek vit D düzeylerinin besin allerjisini arttırabilme olasılığı görülmektedir. Daha önce yapılan bir araştırmada da yüksek ve düşük vit D düzeyleri ile serum total IgE ve inhaler allerjen spesifik IgE'ler arasında non-linear bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Jones ve ark.'nın⁽²⁷⁾ çalışmasında ise, parental allerjik hastalık öyküsü olan bebeklerin kord kanı 25(OH)D düzeyi ile 1 yaşında allerjen duyarlanması ve IgE aracılı besin allerjisi arasında beraberlik bulunmazken, düşük vit D düzeyinin egzema riskini arttırdığı saptanmışlardır. Bir atopik hastalığa karşı koruma olurken, diğer bir hastalığa karşı koruma olmaması farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca vit D, yalnızca kord kanında değerlendirilmiş olup, anneler ve bebeklerde çalışılmamıştır. Son zamanlarda LINA (Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborn Allergy risk) kohort çalışması'nda; Maternal ve kord

kanı vit D düzeylerinin erken bebeklik döneminde atopik hastalıklar ve immun durum ile birlikteliği araştırılmıştır. Maternal ve kord kanı 25(OH)D düzeyleri ile besin allerjisi ve spesifik IgE pozitifliği arasında besin allerjisinin artışı yönünde anlamlı bir birliktelik bulunmuştur. Ek olarak kord kanı 25(OH) D düzeyleri ile T regülatuar (Treg) hücre sayıları arasında negatif korelasyon saptanmıştır⁽³¹⁾. Bu çalışmada yüksek vit D düzeylerinin erken bebeklikte allerjik hastalık için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Bu durum doğumda T reg hücreleri baskılanması ile açıklanabilir. Ancak bu sonuçlar vit D'nin, CD4+ T hücrelerin Treg hücrelere dönüşümünü sağlayarak, pro-allerjik mekanizmaların baskılandığı bilgisi ile çelişmektedir⁽⁹⁾. Sonuç olarak, kordon kanında vit D düzeyi ve besin allerjisini araştıran çalışmalar, besin allerjisini azaltan, etkilemeyen ve arttıran yönünde bulunmuştur.

Bebekler ve çocuklarda serum vit D düzeyleri ve besin allerjisi ilişkisi ayrı bir konu olarak incelendiğinde, bir çalışmada 25(OH)D eksikliği olan çocuk/adölesanlarda allerjenlere duyarlanmanın fazla olduğu saptanmıştır. 25(OH)D düzeyi <15 ng/mL olanlarda, >30 ng/mL olanlara göre yarıya duyarlanma (spesifik IgE ile tayin edilen) 2 kat fazla bulunmuştur. Yazarlar, ABD'inde allerji semptomları ve vit D eksikliği prevalansının arttığını ve bu iki fenomenin ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür⁽³²⁾. Son yıllarda vitamin D'nin allerjik hastalıklarda immun mekanizmalar üzerinde gösterilen etkileri (Toll-like reseptör aracılı inflamasyonun baskılanması, Treg hücrelerin artışı, IgE üretiminin azalması gibi) bu sonuçları açıklamaktadır^(6,7). Besin allerjisi tanısı için besin provakasyon testlerinin uygulandığı henüz yayımlanan bir araştırmada, bir yaşındaki bebeklerde vit D yetersizliğinin, yarıya allerjisini 11 kat ve yumurta allerjisi 3 kat arttırdığı gösterilmiştir⁽³³⁾.

Bazı araştırmacılar bebeklere verilen vit D desteğinin besin allerjisi üzerine etkisini incelemişlerdir. Bir çalışmada bebeklikte vit D desteğinin ileri yaşta atopi prevalansını arttırdığını saptamışlardır⁽³⁴⁾. Diğer bir çalışma ile yoğun bir şekilde mama ile beslenenlerde, erken vitamin desteği besin allerjisi için artmış risk olarak bulunmuştur⁽³⁵⁾. Bu sonuçlarla vit D'nin veriliş şeklinin allerjik hastalıkların ortaya çıkışında etkisi olabilir mi diye düşünülmüştür. Kull ve ark.⁽³⁶⁾, ilk 1 yaşta A ve D vitamininin suda eriyen şeklini

alanlarda, yarıya yağdaki şeklini alanlara göre, 4 yaşında yaklaşık 2 kat fazla besin duyarlanması ve genel besin/aeroallerjenlere duyarlanma bulmuşlardır.

Besin duyarlanmasında gen-D vitamini etkileşimini ortaya koymak için kord kanında 25(OH)D düzeyi ile IgE ve 25(OH)D sentez ve düzenlenmesinden sorumlu 11 gendeki bireysel varyantlar çalışılmıştır⁽³⁷⁾. IL-4 gen polimorfizmi (rs2243250) ile vit D eksikliği ve CC/CT genotipi (rs2243250 C aleli) ile besin duyarlanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin belirli yüksek riskte genotipi olan çocuklarda besin duyarlanma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma önceki epidemiyolojik çalışmalarda vit D eksikliği ve allerjik fenotipler üzerindeki çelişkili sonuçları kısmen açıklayabilir. Serum vit D düzeyleri ile genetik faktörlerin ilişkisi son zamanlarda yapılan bir araştırmada gösterilmiştir⁽³⁸⁾.

Sonuç olarak, besin allerjisi ve vit D arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yukarıda sözü geçen çalışmalarla vitamin D ve besin allerjisi ilişkisi hakkında kesin bir sonuca varmanın zor olduğu görülmektedir. Bu konuda bugüne kadar yapılmış bir meta-analiz de bulunmamaktadır. Günlük D vitamini desteği konusunda yapılan öneriler yalnızca kemik sağlığı içindir, allerjik hastalıklar için henüz öneriler yapılmamıştır⁽³⁹⁾. Bu konuda halen kanıtlar yetersizdir. Bu nedenle besin allerjisinde çocuk sağlığındaki doğrular eşliğinde doğru vitamin uygulaması yapılmalıdır. Raşitizmi önlemek için tüm bebeklere ağırlıklı anne sütü ile beslenenler dâhil olmak üzere, doğumu takiben ilk birkaç gün içinde 400 IU/gün (10 mcg/gün) başlanması ve 1-18 yaş arası sağlıklı çocuklarda 600 IU (15 mikrogram)/gün vit D verilmesi önerilmektedir^(2,40). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılından itibaren ilk bir yaştaki bebeklere günde 400 IU D vitamini desteği yapılmaktadır. Ülkemizde doğurganlık yaşındaki kadınlarda ve annelerde D vitamini eksikliği olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^(41,42). Sağlık Bakanlığı Mayıs 2011'den itibaren "D Vitamini Destek Programı Uygulaması" başlatmıştır. Bu programa göre 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince 6 ay ve doğum sonrası 6 ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle annelere günde 1200IU D vitamini desteği verilmektedir.

KAYNAKLAR

- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M.** Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 2008;122(2):398. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1894> PMID:18676559
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Haeney RP, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practise guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385> PMID:21646368
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN.** Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005;135(2):310-6. PMID:15671233
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA et al.** Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6> PMID:19543765
- Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;19;357(3):266-81.
- Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C.** Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2010;120:86-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.029> PMID:20227496
- Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J.** Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2011;42:817-26.
- Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP.** The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012;67:296-301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x> PMID:22171613
- Vasallo MF, Camargo CA Jr.** Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):217-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.011> PMID:20624647
- Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL.** Vitamin D and allergic disease: Sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients* 2012;4:13-28. <http://dx.doi.org/10.3390/nu4010013> PMID:22347615 PMCID:PMC3277098
- Sandhu MS, Casale TB.** The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:191-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.013> PMID:20800785
- Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x> PMID:19522996
- Camargo Ca Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al.** Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95. PMID:17344501
- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, mCneil G, Martindale S, et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9. PMID:17344509
- Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA.** Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiology* 2013;24(2):310-9. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e318280dd5e> PMID:23377091
- Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA.** Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:131-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.049> PMID:17559916
- Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr.** Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(6):488-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60265-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60265-7)
- Rudders S, Espinola J, Camargo CA Jr.** North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:413-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.022> PMID:20486331
- Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ.** Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):865-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.037> PMID:22305679
- Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA Jr.** Season of Birth is Associated with Food Allergy in Children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(4):307-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.019> PMID:20408340 PMCID:PMC2941399
- Kim J, Chang F, Han Y, Ahn K, Lee SI.** The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy* 2011;22(7):715-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x> PMID:21539613
- Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, Solley G, Camargo CA Jr.** Season birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(6):583-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01151.x> PMID:21342281
- Keet CA, Matsui EC, Savage JH, Neuman-Sunshine DL, Skripak J, Peng RD, Wood RA.** Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy* 2012;67:775-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02823.x> PMID:22515802 PMCID:PMC3349789
- Kusunoki T, Morimoto T, Sakuma M, Mukaida K, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T.** Effect of eczema on the association between season of birth and food allergy in Japanese children. *Pediatr Int* 2013;55(1):7-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03725.x> PMID:22978473
- Nwaru BI, Ahonen S, Kalia M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, et al.** Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:29-37. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00949.x> PMID:20003068
- Dewereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9.
- Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL.** Cord blood 25-Hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics* 2012;130:e1128-1135. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1172> PMID:23090338
- Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinkle J, Bitter S, Braun-Fahrlander C, et al.** Maternal vitamin d intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy* 2010;40(5):786-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03428.x> PMID:20030662
- Mullins RJ, Clark S, Wiley V, Eyles D, Camargo Ca Jr.** Neonatal vitamin D status and childhood peanut allergy: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(5):324-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2012.07.009> PMID:23062387

30. **Rothers J, Wright AL, Stern DA, Halonen M, Camargo CA Jr.** Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):1093-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.015> PMID:21855975 PMCID:PMC3205280
31. **Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al.** Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013;68:220-8. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12081> PMID:23253182
32. **Sharief S, Jarivala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML.** Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5):1195-1202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.017> PMID:21329969 PMCID:PMC3085636
33. **Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby A-L, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al.** Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):1109-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017> PMID:23453797
34. **Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al.** Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037: 84-95. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1337.013> PMID:15699498
35. **Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY.** Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 2004;114:27-32. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.114.1.27> PMID:15231904
36. **Kull I, Bergström A, Melen E, Lilja G, van Hage M, Pershagen G, et al.** Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1299-304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.022> PMID:17157660
37. **Liu X, Wang G, Hong X, et al.** Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy* 2011;66:1442-48. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02681.x> PMID:21819409 PMCID:PMC3189275
38. **Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, et al.** Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;17;376(9736):180-8.
39. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704> PMID:21118827 PMCID:PMC3046611
40. From the American Academy of Pediatrics. Statement of Endorsement: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2012;130:5 e1424.
41. **Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al.** Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(6):266-9. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.v1i6.266> PMID:21274307 PMCID:PMC3005757
42. **Halıcıoğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al.** Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(1):53-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x> PMID:22150708