

# Vitamina D, allergie ed asma

a cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento Ambientale e Monitoraggio Pazienti (AIMP) della SIAIP

Auro Della Giustina<sup>1</sup>, Massimo Landi<sup>2</sup>, Federica Bellini<sup>3</sup>,  
Mariangela Bosoni<sup>4</sup>, Giuliana Ferrante<sup>5</sup>, Marzia Onorari<sup>6</sup>,  
Alessandro Travaglini<sup>7</sup>, Giuseppe Pingitore<sup>8</sup>, Salvatore Tripodi<sup>9</sup> (coordinatore)



Parole chiave: vitamina D, allergia, asma, dermatite atopica, anafilassi

## Abstract

Nonostante il suo ruolo "fisiologico" rimanga quello di favorire l'assorbimento intestinale di calcio rendendolo così disponibile per le ossa, negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse per il ruolo che la vitamina D pare rivestire in varie patologie, in primis le patologie autoimmuni e tumorali. Cercheremo qui di analizzare se e quali siano al momento le reali evidenze riguardo il ruolo della vitamina D nelle comuni patologie pneumoallergologiche infantili.

Negli ultimi tempi l'interesse del mondo scientifico nei confronti della vitamina D è andato via via aumentando e si sono susseguiti studi volti ad evidenziare come un adeguato apporto di vitamina D possa rivestire un ruolo importante per la prevenzione di patologie sia di tipo tumorale (carcinoma intestinale, dell'ovaio, della mammella e della prostata) sia di malattie metaboliche come il diabete mellito di tipo 1, nonché di malattie cardiovascolari tipo l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi senile e malattie autoimmuni come la sclerosi multipla. Recentemente, infine, è stato ipotizzato un ruolo etio-patogenetico della Vitamina D anche nelle malattie allergiche e nell'asma.

Si è giunti alla conclusione che l'effetto protettivo della vitamina D nei confronti delle patologie tumorali sia dovuto all'azione inibente dell'1,25 (OH)<sub>2</sub> D, il metabolita renale della Vitamina D, sulla proliferazione cellulare sia delle cellule sane che di quelle tumorali. A fronte di tutto questo, non ci sono tuttavia dimostrazioni che il deficit di Vitamina D abbia un ruolo "diretto" nell'insorgenza di tali patologie.

La vitamina D 1,25(OH)<sub>2</sub> D e i suoi metaboliti sono ormoni e precursori ormonali piuttosto che vitamine, dal momento che, in determinate condizioni, possono essere sintetizzati dal nostro organismo, ed è coin-

<sup>1</sup> Servizio Sanitario Nazionale, Pediatra di Famiglia, Forno Taro (PR); <sup>2</sup> Pediatria di Gruppo Asl TO1 - Torino; <sup>3</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; <sup>4</sup> UOC Pediatria Ospedale di Magenta (MI); <sup>5</sup> Dipartimento di Scienze per la promozione della salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; <sup>6</sup> ARPA Toscana; <sup>7</sup> Centro Monitoraggio Aerobiologico, Università Studi Roma Tor Vergata; <sup>8</sup> Unità di Allergologia, Ospedale G.B. Grassi, Roma; <sup>9</sup> Servizio di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma

volta nella regolazione dell'omeostasi minerale. Le radiazioni ultraviolette determinano nella cute la conversione fotochimica del 7deidrocolesterolo in vitamina D; successivamente a livello epatico questa viene idrossilata in posizione 25 da enzimi mitocondriali e microsomiali simili al citocromo P450. L'attività di questa idrossilasi non è sottoposta a stretta regolazione e il metabolita risultante, la 25-idrossivitamina D rappresenta la principale forma circolante e di deposito della vitamina D; circa l'88% di questa circola legata alla specifica proteina legante, lo 0,03% è in forma libera e la quota restante è legata all'albumina. La seconda idrossilazione, necessaria per la formazione dell'ormone attivo, avviene nei reni. La 25-idrossivitamina D-1 alfa-idrossilasi è un'ossidasi a funzione mista simile al citocromo P450, espressa dalle cellule del tubulo contorto prossimale e sottoposta ad una stretta regolazione.

Fino a poco tempo fa si sosteneva che la conversione della vitamina D a metabolita attivo avvenisse esclusivamente a livello renale. Recenti scoperte hanno portato alla luce come in realtà altre cellule di diversi organi esprimano i recettori per la vitamina D: tipico esempio ne è il sistema immunitario (linfociti T e B, monociti, APC cellule presentanti l'antigene includendo anche macrofagi e cellule dendritiche) <sup>1</sup>. Al riguardo si è potuto accertare che la vitamina D esercita i suoi effetti sul sistema immunitario, in particolare andando ad aumentare l'espressione della cateciclina hCAP18, importante nella difesa contro agenti patogeni del tratto respiratorio <sup>2</sup>. Questa cateciclina viene infatti prodotta dai neutrofili e dagli epitelii sulla base di un segnale infiammatorio mediato da diverse citochine: tale proteina sembrerebbe determinare la chemiotassi delle cellule dell'immunità innata attivando una risposta infiammatoria nei confronti di diversi microrganismi. La vitamina D per quanto riguarda sempre l'immunità innata stimola la produzione dei peptidi cationici, della defensina beta 2 e 4 <sup>2</sup>.

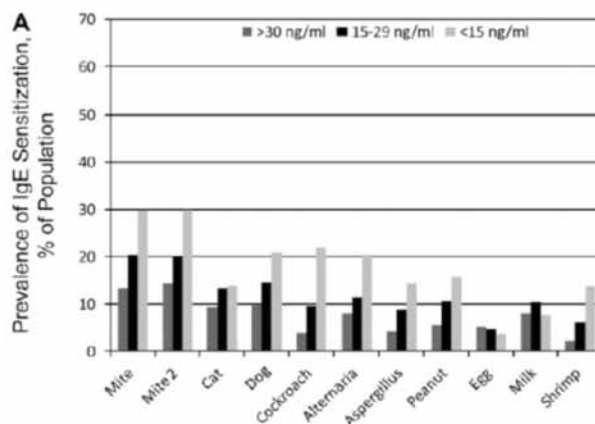
Ma quali sono al giorno d'oggi i valori sierici raccomandabili di vitamina D? Schematicamente si possono indicare come sufficienti valori di 25-OH-D  $\geq 20$  ng/ml, insufficienti  $< 20$  ng/ml e rachitogeni  $15 < \text{ng/ml}$ . Per garantire un adeguato apporto di vitamina D, l'AAP ha innalzato la dose di raccomandazione giornaliera di assunzione per i bambini ed adolescenti riportandola, come già era in passato <sup>3</sup>, alle attuali 400 UI <sup>4</sup>, raccomandando di iniziare tale supplementazione fin dai primissimi giorni di vita.

## Vitamina d e rinite allergica

Un aspetto interessante riguarda l'esposizione a latitudini diverse: sulla base della letteratura esistente<sup>5</sup>, le alte latitudini, (valutate in considerazione della residenza al momento della nascita ed al colloquio), con bassa presenza di UVR, potrebbero essere associate ad una minore frequenza di allergia, mentre le maggiori misure di esposizione UVR (basse latitudini) e di vitamina D sarebbero associate con un aumento della probabilità di avere una storia di rinite allergica o asma o entrambe le condizioni durante l'infanzia (Fig. 1).

Uno studio australiano <sup>6</sup> partendo dall'osservazione della crescente prevalenza di allergia al diminuire della distanza dall'Equatore e associazioni positive con radiazione ultravioletti ambientali ha cercato di descrivere ogni variazione latitudinale della prevalenza di allergia nell'infanzia e di valutare, in parallelo, le singole associazioni tra la radiazione ultravioletta (UVR) - e la vitamina D connesse con la rinite allergica e l'asma od entrambe le condizioni.

Le conclusioni hanno dimostrato che l'associazione inversa tra latitudine ed asma non dipende dagli UVR ma è rappresentata da altri fattori climatici come la temperatura. Viene segnalato che la supplementazione con olio di fegato di merluzzo prima dei 15 anni di età è associata ad un aumento della probabilità di avere sia l'asma che la rinite allergica fornendo un razionale per una valutazione del possibile ruolo della precoce supplementazione di vitamina D per lo



**Fig. 1.** Livelli di Vitamina D ed allergia alimentare e ambientale negli Stati Uniti: risultati del National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 (da Sharief et al., 2011 <sup>35</sup>, mod.).

sviluppo di allergia nell'infanzia. Probabilmente sono implicati anche patterns diversi dell'esposizione solare nella sensibilizzazione allergica. Alle stesse conclusioni giunge uno studio svedese <sup>7</sup>.

---

## Asma e wheezing

L'asma, nel suo fenotipo allergico, è classicamente determinata da un'aumentata attività delle cellule TH2 con conseguente produzione di IgE e citochine infiammatorie che causano iperattività delle vie aeree con infiammazione prevalentemente eosinofila. Negli ultimi tempi l'interesse si è focalizzato sul possibile ruolo protettivo della vitamina D nei riguardi dell'asma bronchiale.

Gupta e coll. hanno evidenziato una relazione inversa tra concentrazione sierica di Vitamina D e gravità delle crisi asmatiche, numero di riacutizzazioni e bisogno di ricorrere a CSI; nello stesso studio è emerso inoltre come livelli ottimali di vitamina D fossero associati ad un buon controllo della patologia <sup>8</sup>.

Searing et al. hanno visto come insufficienti valori sierici di vitamina D fossero presenti in bambini asmatici, con una correlazione inversa tra livelli di vitamina D - IgE totali e positività degli SPT.

Da un punto di vista funzionale è stato anche dimostrato che uno stato carenziale comporti una riduzione del FEV1 in pazienti con asma lieve-moderato.

La vitamina D sembrerebbe inoltre modulare svariati effetti indotti dalle citochine attraverso differenti cellule del sistema immunitario e tali effetti talora parrebbero essere dose dipendenti; infatti dosaggi congrui di vitamina D inibiscono la produzione sia delle citochine TH1 che TH2 mentre elevate concentrazioni sembrerebbero addirittura amplificare le risposte TH2 <sup>9</sup>.

La Vitamina D aumenta la produzione di citochine antinfiammatorie come IL 10 sia direttamente che indirettamente qualora in associazione con glucocorticoidi <sup>10</sup>.

Per quanto riguarda il rimodellamento delle vie aeree proprio della malattia asmatica, alcuni studi dimostrano che la vitamina D agisce sul rimodellamento attraverso un effetto diretto sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, influenzandone anche la crescita e la contrattilità <sup>11</sup>.

Riguardo poi i rapporti tra vitamina D e wheezing, un deficit prenatale di vitamina D parrebbe predisporre all'insorgenza di wheezing nonché asma successiva, influenzando negativamente lo sviluppo del polmone

nonché del sistema immunitario fetale <sup>12</sup>. Un'assunzione adeguata di vitamina D in gravidanza sembrerebbe infatti esercitare un'azione protettiva sull'insorgenza di asma e wheezing infantile, specie nella prole di sesso maschile <sup>13</sup>: questo pare essere dovuto all'azione sinergica della vitamina D con il 17 beta estradiolo che comporterebbe una upregulation dei recettori con conseguente riduzione del catabolismo della vitamina D medesima <sup>14</sup>. Nati da mamme con carenza di vitamina D durante la gravidanza sono predisposti ad un aumentato rischio di wheezing ricorrente a 3 anni di età <sup>15</sup>; bambini con diagnosi di wheezing hanno il doppio di probabilità di sviluppare rachitismo, mentre soggetti con diagnosi di rachitismo severo presentano wheezing con un'incidenza dieci volte superiore <sup>16</sup>.

L'assunzione aggiuntiva di 100 UI di vitamina D/die nel primo e secondo trimestre di gravidanza pare sia associato ad un minor rischio di wheezing e asma durante l'età infantile <sup>15</sup>.

Quello che rimane da chiarire sono gli effettivi meccanismi fisiopatogenetici che stanno alla base del rapporto tra insorgenza di wheezing, asma e deficit di vitamina D.

---

## Vitamina D e resistenza alla terapia steroidea

Il meccanismo molecolare della resistenza ai glucocorticoidi nei bambini è poco chiaro e non è mai stata data una definizione comune del concetto di resistenza steroidea.

La resistenza congenita allo steroide derivante da eventuali mutazioni a carico dei recettori stessi è rara <sup>17</sup>.

La resistenza invece acquisita è più comune e viene spesso superata incrementando la posologia del farmaco stesso a discapito però di un aumento dei diversi effetti collaterali ben noti nelle terapie steroidee condotte a dosaggi elevati per tempi prolungati.

Ci sono diversi potenziali meccanismi alla base della resistenza alla terapia steroidea ma questi sono stati principalmente studiati nei soggetti adulti <sup>18</sup>.

Il meccanismo fisiopatologico alla base delle risposte allergiche prevede la partecipazione iniziale delle cellule APC dell'immunità innata con conseguente attivazione della risposta da parte dei linfociti TH2. I linfociti T regolatori, attraverso la produzione di citochine quali IL10 e TGF beta, modulano negativamente l'attivazione di questa risposta immunitaria che inevitabilmente comporta l'infiammazione delle vie aeree

e il fenomeno dell'iperreattività; la riduzione dell'attività dei linfociti T regolatori è stata correlata alla resistenza alla terapia con glucocorticoidi <sup>19</sup>.

Negli anni, diversi studiosi hanno voluto sottolineare come la vitamina D possa essere implicata in un aumento del reclutamento dei linfociti T regolatori <sup>20</sup> in condizioni di carenza di vitamina D si è infatti visto come i linfociti T regolatori non solo fossero ridotti di numero ma soprattutto fosse ridotta la loro funzionalità ed efficacia.

Un piccolo studio pilota ha evidenziato inoltre come l'assunzione di vitamina D in soggetti asmatici aumentasse la risposta alla terapia con desametasone <sup>20</sup>.

Quindi potremmo supporre che potenzialmente la vitamina D possa incrementare la risposta terapeutica ai glucocorticoidi in quei soggetti che presentino resistenza allo steroide.

Un altro studio condotto da Sutherland et al. <sup>21</sup> ha visto una associazione tra basse concentrazioni di vitamina D e compromessa funzionalità polmonare, aumento dell'iperreattività delle vie aeree e riduzione alla risposta steroidea in un gruppo di soggetti affetti da asma medio-grave. Elevate concentrazioni di vitamina D sono state invece messe in relazione con un aumento dell'espressione delle proteine MPK-1 da parte delle cellule mononucleate del sangue.

Questi enzimi vengono solitamente utilizzati dai glucocorticoidi in vie di segnalazione che determinano una riduzione della sintesi delle citochine e chemochine implicate nei processi flogistici e un aumento invece di altre proteine, tra cui l'annexina 1 e alcune map chinasi fosfatasi, le quali impediscono la stabilizzazione dell'mRNA messaggero che codifica per proteine ad attività infiammatoria <sup>21</sup>.

Un altro meccanismo implicato nella resistenza ai glucocorticoidi prevede la capacità di regolare l'espressione dei geni coinvolti nei fenomeni infiammatori e la regolazione dei recettori dei glucocorticoidi stessi. In vitro concentrazioni fisiologiche di vitamina D aggiunte al desametasone aumentano significativamente l'espressione delle proteine MPK-1 nelle cellule mononucleate periferiche rispetto al desametasone da solo, suggerendo quindi che l'aggiunta della vit. D possa ridurre la dose efficace di desametasone richiesta per quel paziente <sup>22</sup>.

Quindi è importante sottolineare come l'aggiunta di vit. D in un paziente asmatico possa non solo determinare un miglioramento della sintomatologia, ma anche della risposta alla terapia con steroidi soprattutto nel lungo termine potendo comportare quindi una ri-

duzione della posologia di questi farmaci evitando i noti effetti collaterali <sup>22</sup>.

---

### **Vitamina D e esacerbazioni asmatiche**

Le infezioni virali del tratto respiratorio comportano per i soggetti asmatici un aumento delle riacutizzazioni della loro patologia, questo sia nei bambini che nei soggetti adulti <sup>23</sup>.

Le infezioni da rhinovirus, ad esempio, inducono uno stato infiammatorio a carico delle vie aeree, incrementando non solo la gravità delle riacutizzazioni asmatiche, ma conducendo anche ad un'infezione che decorre sicuramente con una gravità maggiore rispetto a soggetti non affetti da asma <sup>23</sup>.

Stanno emergendo nuove evidenze che portano alla luce come soggetti con un apporto inadeguato di vit. D presentino un numero maggiore all'anno di infezioni respiratorie e che queste decorrano con una gravità maggiore <sup>24</sup>.

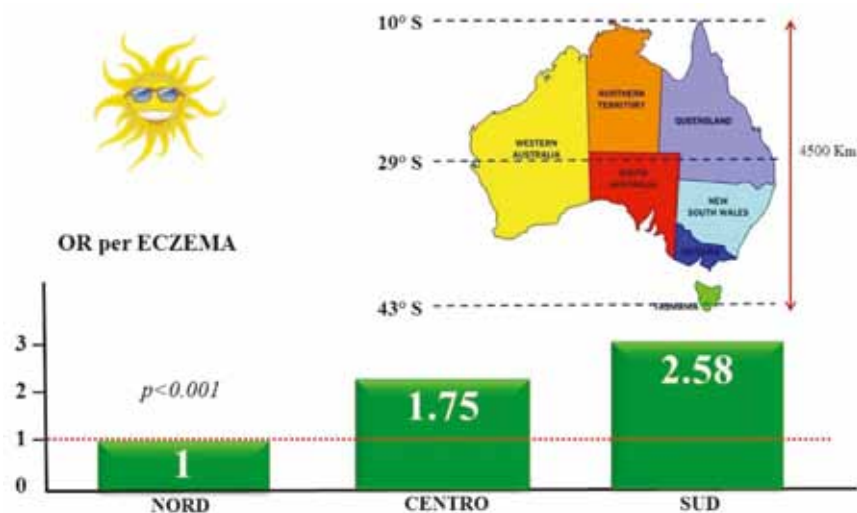
Uno studio prospettico di coorte ha misurato le diverse concentrazioni di vitamina D in 198 soggetti osservando come gli individui che presentassero concentrazioni di vitamina D superiori a 38ng/ml avessero un rischio di infezioni virali del tratto respiratorio ridotto di due volte <sup>25</sup>.

Da questi dati si evince come sia importante non solo identificare precocemente stati carenziali di vitamina D, ma anche impostare tempestivamente un'adeguata supplementazione al fine di poter prevenire, sia nei soggetti adulti che nei bambini, numerose patologie.

---

### **Vitamina D e allergia alimentare**

Anche se il ruolo della vitamina D in funzione extra-scheletrica è sicuramente intrigante e non deve essere sottovalutato, in questo momento vi è una mancanza di dati coerenti che affrontino il tema della vitamina D nella prevenzione delle allergie alimentari. Tuttavia, alla luce della grande quantità di letteratura per quanto riguarda i meccanismi connessi con malattie atopiche, una valutazione dei livelli sierici di vitamina D e, infine, l'integrazione deve essere considerata come un'ulteriore opportunità di capire e curare le malattie atopiche. Sono, pertanto, urgentemente necessari studi ben disegnati sulla supplementazione di vitamina D per prevenire le allergie alimentari <sup>26</sup>.



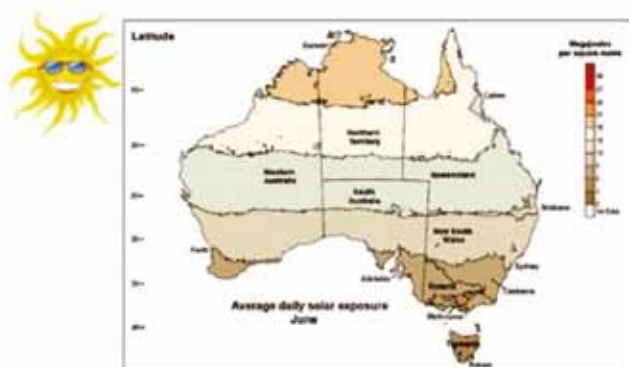
**Fig. 2.** Associazione tra prevalenza dell'eczema e latitudine in Australia (da Osborne et al., 2012 <sup>27</sup>, mod.).

### Vitamina D e dermatite atopica

La maggioranza degli studi sull'argomento indica una relazione inversa tra la prevalenza e/o gravità della dermatite atopica e i livelli di vitamina D (Fig. 2). Inoltre, studi hanno dimostrato che, in individui con dermatite che sono carenti di vitamina D, una supplementazione riduce la gravità della malattia <sup>27-29</sup>. Tuttavia anche in questa situazione i dati non sono univoci in quanto questa correlazione è stata trovata, ma solo nei pazienti con sensibilizzazioni allergiche <sup>30</sup>.

### Vitamina D e anafilassi

Una relazione interessante sembrerebbe quella tra latitudine ed episodi di anafilassi riportati nei registri dei pronto soccorso, che correla anche con il numero di adrenalina autoiniezzabile venduto. Entrambi i parametri, per esempio, nello studio di Mullins sono risultati più elevati nelle regioni meridionali dell'Australia (Fig. 3) <sup>31</sup>.



✓ Prescrizioni di EpiPen (2006-2007) e ricoveri in ospedale per anafilassi in 10 regioni.

Equatore=0

**Fig. 3.** Prescrizioni di adrenalina autoiniezzabile e ricoveri in ospedale per anafilassi in 10 regioni dell'Australia (da Mullins et al., 2009 <sup>31</sup>, mod.).

---

## Osservazioni conclusive

Nel loro insieme, non è ancora possibile assegnare definitivamente una strategia assoluta per utilizzare la vitamina D nella terapia immunologica.

Molte variabili confondenti e non identificate sembrano essere presenti nei vari studi. Vi è una evidenza sperimentale schiacciante che la vitamina D agisca sulle funzioni delle cellule immunitarie, ma la complessità di questo sistema quando si applica alla popolazione generale non ha ancora chiarito come tradurre queste informazioni in linee guida nutrizionali. Si spera che, attraverso una migliore comprensione dei meccanismi molecolari con cui la vitamina D influisce su aspetti specifici della funzione immunitaria, si possano eseguire trials che ne stabiliscano l'efficacia clinica<sup>32</sup>.

Pertanto la vitamina D svolge un ruolo chiave nel metabolismo del calcio e del fosfato ed è essenziale per la salute delle ossa in neonati, bambini e adolescenti, tuttavia, attualmente non vi sono prove sufficienti per sostenere la supplementazione di vitamina D per ottenere altri benefici per la salute di neonati, bambini e adolescenti<sup>33 34</sup>.

---

## Bibliografia

- 1 Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 2 Yim S, Dhawan P, Rangunath 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.
- 3 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Kleinman RE (Eds). *Pediatric Nutrition Handbook*. 4<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1998.
- 4 Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents*. Pediatrics 2008;122:1142-52.
- 5 Staples JA. *Ecologic Analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence*. Environ Health Perspect 2003;111:518-23.
- 6 Hughes AM, Lucas RM, Ponsonby AL, et al. *The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:327-33.
- 7 Back O. *Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?* Acta Derm Venereol 2009;89:28-32.
- 8 Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. *Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1342-9.
- 9 Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. *Additive immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:981-5.
- 10 Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. *Ligation of TLR9 induced on human IL10-secreting Tregs by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function*. J Clin Invest 2009;119:387-98.
- 11 Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. *Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1*. Br J Pharmacol 2009;158:1429-41.
- 12 Devereux G. *Early life events in asthma-diet*. Pediatr Pulmonol 2007;42:663-73.
- 13 Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. *Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes*. Eur J Clin Nutr 2008;62:68-77.
- 14 Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, et al. *Vitamin D and Atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study*. Eur Respir J 2011;38:1320-7.
- 15 Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, 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.
- 16 El-Radhi AS, Majeed M, Mansor N, et al. *High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country*. J R Soc Med 1982;75:884-7.
- 17 Barnes PJ, Adcock IM. *Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases*. Lancet 2009;373:1905-17.
- 18 Adcock IM, Barnes PJ. *Molecular mechanism of corticosteroid resistance*. Chest 2008;134:394-401.
- 19 Robins DS. *Regulatory T cells and asthma*. Clin Exp Allergy 2009;39:1314-23.
- 20 Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al. *Reversing the defective induction of IL10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients*. J Clin Invest 2006;116:146-55.
- 21 Zhang Y, Goleva E, Leung DY. *Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their an-*

- ti-proliferative effect in peripheral blood mononuclear cells.* J Allergy Clin Immunol. 2009;123(2):S121.
- 22 Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. *Decrease serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:995-1000.
- 23 Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE, et al. *Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations.* Lancet 2010;376:826-34.
- 24 Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica.* Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765-71.
- 25 Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults.* PLoS One 2010;5:e11088.
- 26 Peroni DG, Boner AL. *Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:287-92.
- 27 Osborne NH, Ukoumunne OC, Wake M, et al. *Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:865-7.
- 28 Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. *Correlation between serum 25 (OH)-vitamin D levels and severity of atopic.* Br J Dermatol 2011;164:1078-82.
- 29 Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. *Vitamin D effects in atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2013;69:238-44.
- 30 Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. *Vitamin d level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations.* Pediatr Dermatol 2013;30:359-63.
- 31 Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. et Al. *Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103:488-95.
- 32 Muehleisen B, Gallo RL. *Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem.* J Allergy Clin Immunol 2013;131:324-9.
- 33 Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. *Vitamin D in the healthy paediatric population: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013;56:692-701.
- 34 Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, et al. *How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood.* Ital J Pediatr 2012;38:22.
- 35 Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. *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;127:1195-202.