

2세 이하 아토피피부염 환자에서 비타민 D 부족과 식품항원 감작의 연관성

백종욱, 황보준원, 이혜란, 이소연

한림대학교 의과대학 소아과학교실

Vitamin D insufficiency is associated with food sensitization in children under 2 years with atopic dermatitis

Jong Uk Baek, Jun-Won Hwangbo, Hae-Ran Lee, So-Yeon Lee

Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: Vitamin D levels are known to be associated with development of allergic diseases. However, existing data are controversial. The aim of this study was to investigate whether vitamin D levels are associated with food sensitization (FS) in young children with atopic dermatitis (AD).

Methods: We performed a medical record review of all patients under 2 years presenting to pediatric allergic clinic in Hallym University Sacred Heart Hospital for atopic dermatitis between March 1, 2012 and February 28, 2013. Serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and six specific immunoglobulin E (IgE) to common food allergens were measured in 132 young children with AD. We defined vitamin D insufficiency as 25(OH)D < 30 ng/mL, and FS as specific IgE $\geq$ 0.35 IU/mL to any of six common food allergens. Associations between serum 25(OH)D levels and FS were examined by using multiple logistic regression, adjusting for potential risk and confounding factors.

Results: The mean age was 10.1 months. Among the 132 children with AD, 65.9% had FS. In this group, there was a negative correlation between 25(OH)D levels and serum eosinophil percentage (correlation coefficient [r] = -0.335, $P < 0.01$), but not correlated with serum total IgE levels. Children with vitamin D insufficiency were more likely to have FS (adjusted odds ratio, 17.1; 95% confidence interval, 1.36 to 215; $P = 0.028$) than those with adequate vitamin D levels.

Conclusion: Vitamin D insufficiency is associated with FS in young children with AD. Further research is needed to confirm these findings. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:211-215)

Keywords: Vitamin D, Food, Sensitization, Dermatitis, Atopic

서론

식품알레르기는 식품 유래 알레르겐에 의해 즉각적인 과민반응을 일으키는 현상으로 정의할 수 있다. 국내에서 시행한 전국적 역학조사 결과에서는 일생동안 식품알레르기로 진단받은 유병률이 초등학생에서 1995년 및 2000년에 각각 4.2%와 4.7%, 중학생은 3.8%와 5.1%로 증가하였고,¹⁾ 미국 질병관리본부의 발표에 따르면 미국의 소아 식품알레르기 유병률은 1997년에 3.3%, 2007년에는 3.9%로 증가하였다.²⁾

식품알레르기 유병률이 증가하는 원인은 여러 가지로 생각되지만, 최근 적도에서 먼 나라일수록 식품알레르기 관련 증상으로 병원에 방문하는 빈도 및 에피네프린 자기주사를 처방하는 빈도가 증가하는 것이 관찰되었고, 이와 함께 비타민 D 결핍이 증가하는 경향이 관찰되었다.³⁾ 또한 비타민 D의 혈중 농도가 감소하는 계절인 가을이나 겨울에 출생한 아이일수록 식품 관련 알레르기 반응으로 병원에 방문하는 횟수가 증가하는데,⁴⁾ 이것은 자외선량이 상대적으로 적은 지역에 거주할수록, 비타민 D 혈중 농도가 낮은 계절일수록 식품알레르기 관련 증상이 증가하는 것을 보여주었다.

Correspondence to: So-Yeon Lee
Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine,
22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea
Tel: +82-31-380-3730, Fax: +82-31-380-1685, E-mail: imipenem@hanmail.net
Received: July 1, 2013 Revised: July 27, 2013 Accepted: July 31, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

이와 함께, 미국에서 소아와 청소년에서 비타민 D 결핍이 있으면 식품항원에 대한 감각이 증가함을 보여준 바가 있고,⁹⁾ 양부모가 호주에서 출생한 영아에서 비타민 D 부족이 있으면 땅콩이나 계란 알레르기를 가질 가능성이 높다고 보고되었다.⁶⁾ 식품알레르기뿐만 아니라 비타민 D 부족이 아토피피부염과도 관련성이 있으며, 비타민 D 보충이 아토피피부염의 임상 증상을 호전시킬 수 있다는 보고도 있다.⁷⁻⁹⁾

비타민 D와 식품알레르기의 관련성은 면역학적 기전에서도 설명되고 있는데, 비타민 D의 활성형인 1,25-dihydroxyvitamin D가 면역 관용에 필수적인 기전을 촉진하고,^{10,11)} 전구 알레르기 면역반응(proallergic immune responses)을 억제하며,^{10,12,13)} 상피장벽 통합성(epithelial barrier integrity) 유지에 관여하는 것으로 알려지면서¹⁴⁾ 비타민 D 결핍이 식품알레르기의 발생에 미치는 영향에 대한 관심이 증가하고 있다.

이와 같이 비타민 D와 식품알레르기의 연관성을 보여주는 결과들을 바탕으로, 저자들은 아토피피부염으로 진단받은 2세 이하 소아에서 혈액 내 비타민 D 농도와 식품항원에 대한 감각과의 연관성을 알아보기 위해 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 시기 및 대상

2012년 3월 1일부터 2013년 2월 28일까지 한림대학교성심병원 소아청소년과 알레르기 클리닉에 아토피피부염으로 내원한 2세 이하의 모든 환자 중에서 비타민 D를 복용하지 않았고, 비타민 D 농도와 계란 흰자, 우유, 콩, 밀, 땅콩, 메밀에 대한 항원 특이 Immunoglobulin E (IgE) 항체 농도검사를 처음으로 시행하였던 132명의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다.

2. 연구 방법

환자들의 첫 번째 외래 방문 당시의 나이, 체중, 성별, 혈청 25(OH)D 농도, 계란 흰자, 우유, 콩, 밀, 땅콩, 메밀에 대한 항원 특이 IgE 항체 농도, 혈청 총 IgE 농도, 호산구 분율, 분만 방식, 모유수유 여부, 부모의 알레르기질환 유무, 환자보다 나이 많은 형제 자매의 유무에 대하여 의무기록지를 조사하였다. Liaison analyzer (DiaSorin, Vercelli, Italia) 장비를 이용하여 화학발광 면역측정법(chemiluminescent immunoassay)으로 25(OH)D 혈중 농도를 측정하였고, 비타민 D 결핍, 부족 혈중 농도는 25(OH)D 농도를 기준으로 각각 <20 ng/mL, <30 ng/mL로 정의하였다.¹⁵⁾

ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)로 계란 흰자, 우유, 콩, 밀, 땅콩, 메밀에 대한 항원 특이 IgE 항체의 농도가 0.35 IU/mL 이상인 경우로 정의하였다.

3. 통계분석

식품항원에 대한 감각 양성군과 음성군 간의 첫 번째 외래 방문 당시의 나이, 체중, 혈중 25(OH)D 농도, 혈청 IgE 농도, 호산구 분율, 성별, 분만 방식, 모유수유 여부, 부모의 알레르기질환 유무 등의 평균 비교를 위해서 Student *t*-test를 이용하였고, 첫 번째 외래 방문 당시의 나이, 체중, 혈중 25(OH)D 농도, 혈청 IgE 농도, 호산구 분율 등에 따라 식품항원에 대한 감각 양성군과 음성군의 분포에 차이를 보이는지를 확인하기 위하여 χ^2 test를 사용하였다. 다른 임상 지표와 비타민 D 혈중 농도와의 상관관계는 Pearson correlation coefficient 법을 이용하여 분석하였다. 비타민 D 혈중 농도와 식품항원에 대한 감각의 연관성을 보기 위해 다중회귀분석을 사용하였고, 잠재적인 위험 인자와 교란 요인을 보정하였다. 모든 통계 분석은 SPSS ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, *P*-value가 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

1. 환자의 특성

환자들의 평균 연령은 10.1개월이었다. 아토피피부염이 있는 132명 환자들 중 87명(65.9%)이 식품항원에 대한 감각을 보였다. 식품항원에 대한 감각 양성군과 음성군 각각의 log IgE는 1.86 ± 0.55 , 1.05 ± 0.49 였고, 식품항원 감각군에서 모유수유를 더 많이 하였다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of atopic dermatitis subjects by food sensitization

Characteristic	Food sensitization (n=87)	Nonfood sensitization (n=45)
Age (yr)	0.88±0.46	0.78±0.50
Body weight (kg)	9.16±1.43	8.94±2.18
Eosinophil (%)	5.74±4.00	4.69±2.97
Log total immunoglobulin E*	1.86±0.55	1.05±0.49
25(OH)D (ng/mL)	17.5±10.5	20.0±12.0
Male sex	57/87 (65.5)	29/45 (64.4)
Parental history of allergic diseases	50/87 (57.5)	18/45 (40.0)
Delivery mode (vaginal)	58/82 (70.7)	29/40 (72.5)
Feeding*		
Breast-feeding only	57/78 (73.1)	18/35 (51.4)
Formula only	7/78 (9.0)	6/35 (17.1)
Both	14/78 (17.9)	11/35 (31.4)
No. of sensitization		
Sensitization to 1 food allergen	28	
Sensitization to 2 food allergens	23	
Sensitization to 3 food allergens	36	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

**P*<0.05. *P*-value from the chi-square test and Student *t*-test.

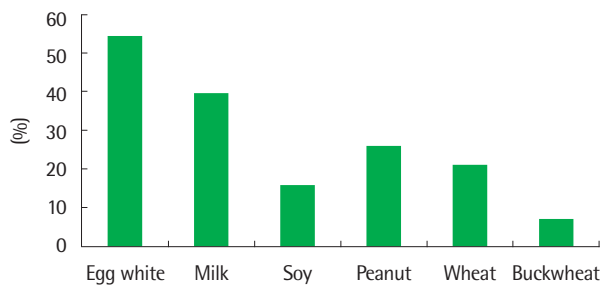


Fig. 1. Egg white was most common food allergen that showed food sensitization.

Table 2. Correlation between 25(OH)D and other factors

Factor	25(OH) D	
	Correlation (r)	P-value*
Age	0.338	< 0.01
Eosinophil (%)	-0.335	< 0.01
Log total IgE	0.092	> 0.05
No. of food sensitization	-0.008	> 0.05
Log specific IgE to egg white	-0.091	> 0.05
Log specific IgE to milk	-0.158	> 0.05

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; IgE, immunoglobulin E.

*P-value from Pearson correlation coefficient method.

식품항원에 대한 감작이 없는 경우는 34.1%, 식품항원 한 개에 감작이 된 경우는 21.2%, 2개인 경우는 17.4%, 3개 이상 감작된 경우는 27.3%였다. 이 중에서 가장 많은 감작을 보인 식품항원은 계란 흰자로 54.5%였고, 우유, 39.7%; 땅콩, 26%; 밀, 21.1%; 콩, 15.9%; 메밀, 7.1%이었다(Fig. 1).

2. 혈중 25(OH)D 농도 분포

25(OH)D의 농도가 20 ng/mL 미만인 경우는 53.8%, 20 ng/mL 이상이고 30 ng/mL 미만인 경우는 28.8%, 30 ng/mL 이상인 경우는 17.4%였다. 혈액검사 당시의 계절에 따른 비타민 D 농도는 평균 값이 봄, 17.25 ng/mL; 여름, 19.04 ng/mL; 가을, 19.17 ng/mL; 겨울, 18.02 ng/mL로 봄철에 가장 낮았다.

3. 비타민 D 농도와 다른 임상지표 간의 상관관계

비타민 D 농도와 다른 임상지표 간의 상관관계를 본 결과 나이가 많을수록 비타민 D 농도가 증가하였고($r = 0.338$, $P < 0.01$), 혈청 호산구 분율과 비타민 D는 역상관관계를 보였다($r = -0.335$, $P < 0.01$). 감작을 보인 식품항원 수, 계란 흰자, 우유에 대한 항원 특이 IgE 항체 농도, 혈청 총 IgE 농도와는 유의한 상관성을 보이지 않았다(Table 2).

Table 3. Association between 25(OH)D and food sensitization

	25(OH)D insufficiency			
	Unadjusted OR (95% CI)	P-value*	Adjusted OR (95% CI) [†]	P-value*
Food sensitization	2.51 (1.01–6.27)	0.048	17.1 (1.36–215)	0.028
Egg white sensitization	1.72 (0.69–4.15)	0.244	11.1 (0.96–129)	0.054
Milk sensitization	3.80 (1.21–11.9)	0.022	5.93 (0.50–70.5)	0.159
IgE (≥ 100 IU/mL)	1.74 (0.58–5.56)	0.347	1.97 (0.15–23.5)	0.594
Eosinophil ($\geq 4\%$)	2.64 (1.05–6.62)	0.039	4.80 (0.46–49.7)	0.189

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; OR, odds ratio; CI, confidence interval; IgE, immunoglobulin E.

*P-value from the chi-square test and Student *t*-test. [†]Adjusted for age, sex, delivery mode, feeding type, parental history of allergic disease, old sibling, season of sampling time.

4. 비타민 D 부족과 식품항원에 대한 감작 사이의 연관성

비타민 D 부족이 식품항원에 대한 감작(odds ratio [OR], 2.51; 95% confidence interval [CI], 1.01–6.27; $P = 0.048$), 우유항원에 대한 감작(OR, 3.8; 95% CI, 1.21–11.9; $P = 0.022$), 호산구 분율 증가의 위험성을 증가시키지만(OR, 2.64; 95% CI, 1.05–6.62; $P = 0.039$), 나이, 성별, 분만 방식, 모유수유 여부, 부모의 알레르기질환 유무, 환아보다 나이 많은 형제 자매의 유무, 혈액검사를 시행한 계절에 대한 보정 후에는 비타민 D 부족이 있는 경우 식품항원 감작에 대한 위험성만 증가하였다(adjusted odds ratio [aOR], 17.1; 95% CI, 1.36–215; $P = 0.028$) (Table 3).

고 찰

이번 연구에서 저자들은 2세 이하 아토피피부염 환자에서 혈청 비타민 D 농도 감소가 식품항원 감작의 위험성을 증가시키는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 비타민 D 부족이 있는 소아와 청소년에서 땅콩과 흡입항원에 대한 감작 빈도가 높았던 연구와 유사하였고,⁵⁾ 일조량이 상대적으로 낮은 가을과 겨울에 태어난 영아에서 식품항원에 대한 감작 빈도가 높고, 의사에 의하여 진단된 식품 알레르기의 빈도가 높았던 유럽, 미국, 호주에서의 연구,^{16–19)} 임신기간 중에 비타민 D 섭취량이 적은 산모에서 태어난 영아에서 식품항원에 대한 감작 빈도가 높았던 연구들과도 유사한 결과를 보였다.²⁰⁾ 하지만, 아토피피부염 환자를 대상으로 비타민 D와 식품항원 감작과의 연관성을 본 연구는 저자들이 아는 한 아직 없었다. 또한, 본 연구에서 비타민 D 농도가 증가할수록 혈청 호산구 분율이 감소하는 역상관관계를 보였으며, 이러한 결과는 코스타리카의 천식 환아를 대상으로 시행한 연구에서 혈청 비타민 D 농도가 증가할수록 혈청 총 IgE 농도와 말초혈액 내 호산구 수가 감소하였던 연구와 유사한 결과를 보였다.²¹⁾ 호산구 수의 증가가 아토피피부염 중증도와 관련성이 있으므로²²⁾ 비타민 D 부족이 아토피피부염의 악화

와도 연관성이 있을 가능성이 있음을 보여주는 결과이다.

비타민 D가 식품알레르기에 영향을 미치는 면역학적 기전으로 는 면역관용과 상피표면 방어를 들 수 있다. 1,25-dihydroxyvitamin D는 수지상 세포가 면역관용을 유도하도록 분화시키고,²³⁾ T-helper type 1 (Th1)과 T-helper type 2 (Th2) 면역 반응을 억제하여 면역관용을 유도하는 데 쓰이는 interleukin-10을 분비하는 조절 T세포의 분화를 촉진하고,¹⁰⁾ T세포와 T세포 항원 수용체의 신호전달을 활성화시키고,²⁴⁾ 면역관용과 항염증 작용에 관여하는 사이토카인들의 생성을 촉진하여^{10,12)} 면역관용에 영향을 준다. 또한 defensin과 cathelicidin 같은 항균 펩티드 생성을 촉진하여 상피표면 방어에 기여한다.^{12,25,26)} 비타민 D 부족이 있으면 식품항원에 대한 면역관용이 감소하고 상피장벽 방어가 약화되어 항원에 대한 노출이 증가하므로 식품항원 감작이 증가하여 식품 알레르기를 증가시킬 수 있다.

하지만 극단적으로 비타민 D 농도가 낮은 구루병이나 신장질환을 가진 환자에서 알레르기질환이 증가하는 경향을 보이지는 않으므로 비타민 D 부족이 식품알레르기 유발의 충분 조건은 아님을 알 수 있다.²⁷⁾ 비타민 D 부족이 있는 사람 중에 특정 유전자형을 동반한 경우 식품항원 감작 빈도를 증가시킬 수 있다는 보고도 있어 비타민 D 부족과 유전과의 상호 작용에 의해 식품항원 감작이 영향을 받을 가능성도 있다.²⁸⁾

비타민 D는 호르몬이기 때문에 과잉에 따른 부작용이 있을 수 있다. 자외선B에 의해 피부에서 생성되는 프레비타민(previtamin) D₃ 또는 비타민 D₃의 농도가 과다하게 증가하면 태양광선에 의해 바로 파괴되므로 태양광선에 과하게 노출되어도 혈중 비타민 D 농도의 과잉이 유발되지는 않지만,²⁹⁾ 우리가 경구로 섭취하는 비타민 D 보충은 비타민 D 과잉을 유발할 수 있다.³⁰⁾ 이와 연관되어 비타민 D 보충이 알레르기질환의 위험성을 오히려 증가시킨다는 보고도 있다.³¹⁾ 임신 기간 동안 혈중 25(OH)D 농도가 30 ng/mL 이상인 산모에서 태어난 자녀가 10 ng/mL 이하였던 산모에서 태어난 자녀보다 생후 9개월에 습진, 9세에 천식 발생 위험성이 증가하고,³²⁾ 임신 중 산모와 출생 당시의 비타민 D 혈중 농도가 높은 경우 식품알레르기의 위험도가 증가하고,³³⁾ 초기 아동기에 비타민 D를 과다 보충해주면 아동기와 성인기에 흡입성 또는 식품항원 감작, 알레르기 비염 또는 천식 위험성을 증가시킨다는 보고들은 이번 연구 결과와 상반되는 연구 결과들이다.³⁴⁻³⁶⁾ 이번 연구에서는 비타민 D를 복용한 과거력이 있는 경우 대상군에서 제외하였으므로 우리가 보충제를 통해 섭취하는 비타민 D의 영향은 최소화하였다.

이와 같이 비타민 D의 부족과 과다에 따른 식품알레르기의 위험성 증가 여부에 대한 논란이 있지만, 비타민 D를 과잉 섭취하지 않는 한 비타민 D 과다증이 발생할 가능성이 낮고, 최근 실내 활동 증가, 선크림 사용 증가 등 비타민 D 부족을 유발할 수 있는 요인들이 증가하고 있으므로 비타민 D 결핍증의 위험 요인이 있는 사람들

대상으로 비타민 D 농도에 대한 선별검사를 시행하여 적절한 용량의 비타민 D를 보충해서 비타민 D 부족에 따른 식품항원 감작 증가를 예방하는 것이 필요할 수 있다.

이번 연구에서 비타민 D 결핍인 군만 한정하여 분석하였을 때에는 의미 있는 결과가 나오지 않았는데, 이는 대상군의 수가 적어서 발생한 문제로 생각되며 추후 많은 대상군을 포함한 연구가 이루어진다면 좀 더 명확한 관계를 밝힐 수 있으리라 생각된다.

본 연구는 2세 이하 비슷한 연령대로 대상군을 한정하여 진행하였고, 국내에서 처음으로 아토피피부염 환자에서 비타민 D와 식품항원 감작의 연관성을 조사하였고, 환자나 보호자가 호소하는 주관적인 증상이 아닌 식품항원 감작의 객관적 지표인 항원 특이 IgE 항체 농도로 확인하였다는 장점이 있다. 하지만, 대상 환자 수가 적고, 정상 대조군과 비교를 하지 못한 점, 이미 아토피피부염과 식품알레르겐에 감작이 발생되어 있는 환자를 대상으로 한 단면 연구이므로 인과관계를 확인할 수 없는 점, 실제로 증상이 유발되는 현 중 식품알레르기와의 연관성을 알 수 없는 제한점들이 있다. 향후 이런 문제점들을 보완하여 일반인을 대상으로 한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 2세 이하의 아토피피부염 환자에서 비타민 D 부족을 동반한 환자가 비타민 부족이 없는 환자보다 식품항원 감작을 보일 가능성이 유의하게 높음을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:343-50.
- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 2008;(10):1-8.
- 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.
- Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Camargo CA Jr. Season of birth and food-induced anaphylaxis in Boston. *Allergy* 2010;65:1492-3.
- Sharief S, Jariwala 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;127:1195-202.
- Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, 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;131:1109-16, 1116.e1-6.
- Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7.
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
- Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J*

- Pediatr (Rio J) 2006;82:341-6.
10. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.
 11. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:103-11.
 12. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
 13. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem* 2003;88:227-33.
 14. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G208-16.
 15. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:4-18.
 16. Aalberse RC, Nieuwenhuys EJ, Hey M, Stapel SO. 'Horoscope effect' not only for seasonal but also for non-seasonal allergens. *Clin Exp Allergy* 1992;22:1003-6.
 17. Pyrhonen K, Laara E, Hiltunen L, Kaila M, Hugg T, Nayha S. Season of the first trimester of pregnancy predicts sensitisation to food allergens in childhood: a population-based cohort study from Finland. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:49-56.
 18. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA Jr. Season of birth and food allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:307-13.
 19. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, Solley G, Camargo CA Jr. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:583-9.
 20. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila 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(1 Pt 1):29-37.
 21. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, 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.
 22. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wuthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology* 1992;185:88-92.
 23. Szeles L, Keresztes G, Torocsik D, Balajthy Z, Krenacs L, Poliska S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. *J Immunol* 2009;182:2074-83.
 24. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010;11:344-9.
 25. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010;285:2227-31.
 26. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
 27. Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
 28. Liu X, Wang G, Hong X, Wang D, Tsai HJ, Zhang S, et al. Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy* 2011;66:1442-8.
 29. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application. In: Favus MJ. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:129-37.
 30. Hypponen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
 31. Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:8.
 32. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
 33. 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.
 34. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, 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.
 35. Kull I, Bergstrom 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.
 36. de Montis G, Truong M, Toussaint B, Berman D, Toudoire C. Peanut sensitization and oily solution vitamin preparations. *Arch Pediatr* 1995;2:25-8.