

Vitamin D ve allerjik hastalıklar

Vitamin D and allergic diseases

Suna ASILSOY¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Division of Pediatric Allergy, Adana Research and Training Center, Faculty of Medicine, Baskent University, Adana, Turkey

ÖZET

Astım ve allerjik hastalıkların sıklığında son yıllarda önemli oranda artış saptanmıştır. Allerjik hastalıklarda görülen bu artıştan çevresel faktörlerdeki değişiklikler de sorumlu tutulmaktadır. Bu artışta açıklayacak iki hipotez ortaya atılmıştır. Bunlar; hijyen ve vitamin hipotezleridir. Son yıllarda Vitamin D'nin immün sistem, özellikle T hücreler ve antimikrobiyal peptidlere etkisini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Vitamin D'nin yardımcı T hücreleri özellikle düzenleyici T hücreleri üzerinden etki ederek allerjinin gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Bu derlemede Vitamin D'nin immün sistem ve allerji üzerine etkisi gözden geçirilmiştir.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:1-7*)

Anahtar kelimeler: Vitamin D, allerjik hastalıklar, immün sistem

Geliş Tarihi: 16/01/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 03/02/2011

GİRİŞ

Astımın ve allerjik hastalıkların sıklığında son birkaç dekada önemli oranda artış saptanmıştır. "National Health Interview Survey (NHANES)"in verilerine göre 5-17 yaş arasındaki 8 milyon çocuk, astım tanısıyla izlenmekte-

ABSTRACT

The prevalence of asthma and other allergic diseases have increased in recent years. Also, the changes of environmental factors are responsible in this increase. There are two hypothesis about the explanation to this increase, these are "hygen and vitamin hypothesis". Several studies have shown the effects of Vitamin D on immun system especially T cells and antimicrobial peptides. All these studies demonstrated that Vitamin D might be responsible in development of allergic diseases by acting on T Helper cells especially Tregulatory cells. The purpose of this review is to present the evidence the role of Vitamin D in immun system and allergic diseases.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:1-7*)

Key words: Vitamin D, allergic disease, immun system

Received: 16/01/2011 • Accepted: 03/02/2011

dir^[1]. Astımda gözlenen bu yükseliş diğer allerjik hastalıklarda da saptanmıştır. Allerjik hastalıkların gelişimindeki güçlü genetik ilişki bilinmesine rağmen bu artışta çevresel faktörlerdeki değişiklikler de önemli rol oynamaktadır.

Allerjik hastalıklarda gözlenen bu artışın nedenini açıklamak için bazı teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar; hijyen ve diyet hipotezleridir. Diyet hipotezi içerisinde antioksidanlar, lipidler ve diğer nutrienler, gıda tipleri ve diyet yapıları, anne sütü, probiyotikler ve intestinal flora, Vitamin D ve maternal diyet değerlendirilebilir^[2].

VİTAMİN D FİZYOLOJİSİ

Vitamin D ve metabolitlerinin kalsiyum ve kemik metabolizmasına etkileri iyi bilinmektedir. Son yıllarda immün regülasyondaki önemi hakkında bilgiler giderek artmaktadır. İnsan vücudunda deride 7-dehidrokolesterol üzerine ultraviyole ışınlarının etkisiyle (290-300 nm) Vitamin D3 sentezlenir. Bu, DBP ile (Vitamin D bağlayıcı protein) karaciğere taşınır, burada ilk hidroksilasyonuna uğrayarak 25OHVitD3 sentez edilir. Daha sonra böbrek tubulus hücrelerinde ikinci hidroksilasyona uğrayarak aktif formu olan 1-25(OH)₂VitD3'e çevrilir. Bu en önemli hedef organları olan ince bağırsaklara ve kemik üzerine etkisini gösterir, VDR (vitamin D reseptörü) aracılığıyla intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır, osteoklastik aktiviteyi başlatır. Bu mekanizma PTH tarafından düzenlenir.

Vitamin D'nin sentezi 35° enlemde ekim-mart aylarında çok düşüktür. Ciltten D vitamini sentezini etkileyen faktörler; deri pigmentasyonu, güneş koruyucular (güneşten koruyucu faktör 15'in üzerinde ise ultraviyolenin %99'dan fazlası absorbe edilir), yaş ve örtünmedir^[3].

25OHVitD düzeyi dolaşımdaki en önemli formudur ve vücuttaki Vitamin D düzeyini değerlendirmede kullanılır. Serum 25OHVitD optimal düzeyi üzerinde birlik olmamakla birlikte çoğu araştırmalarda optimal Vitamin D düzeyi 30 ng/mL (> 75 nmol/L) olarak önerilmektedir. Vitamin D düzeyini değerlendirmede 25OHVitD için farklı sınır değerleri önerilmiştir. Düzey, 20 ng/mL ve altında ise eksiklik, 21-29 ng/mL (51-74 nmol/L) ise yetersizlik, 30 ng/mL üzerinde ise yeterli (30-100 ng/mL) olarak değerlendirilmiştir. 25OHVitD düzeyi 150 ng/mL'yi aştığında Vitamin D intoksikasyonu görülebilir^[3-4].

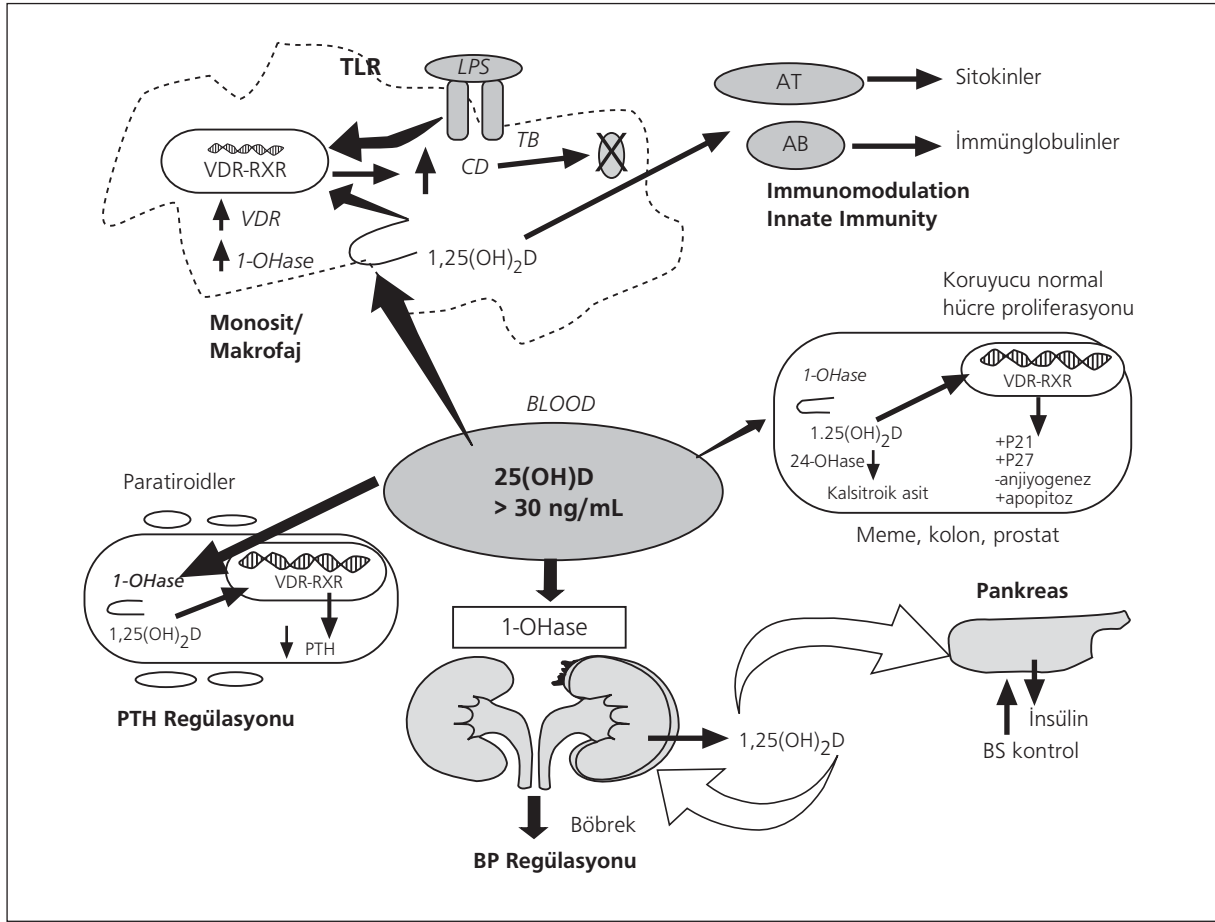
Böbrek dışında lokal 1- α hidroksilaz (CYP27B) aktivitesi gösteren dokular; paratiroid bez, beyin, kolon, meme, prostat dokusu, solunum yolu epitel hücresi, keratinositler, monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerdir. Şekil 1'de 25OHVitD'nin iskelet dışı fonksiyonlar için 1-25 (OH)₂Vit D3'e dönüşümü ve etki mekanizması gösterilmektedir^[3].

VİTAMİN D ve İMMÜN SİSTEM

Vitamin D'nin biyolojik etkileri sadece kemik metabolizması ve kalsiyum dengesi ile ilişkili değildir. 1988 yılında VDR klonlanmış ve nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. VDR insan vücudunda periferik kan mononükleer hücreler ve aktive T hücreleri de içeren çok çeşitli hücre ve dokularda lokalizedir. 1-25(OH)₂VitD sentezinden sorumlu olan enzim 25OHVitD 1- α hidroksilaz makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunur^[5].

Vitamin D, doğal immün sistemde antimikrobiyal fonksiyonları desteklerken inflamatuvar aktivitesini ve adaptif immün yanıtı başlatma kapasitesini azaltır. Kalsitriol ile insan monositlerinin tedavisinde TLR2-4 (Toll-like reseptör) gösterimini azalttığı gösterilmiştir. TLR özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli olan reseptörlerdir. Monositler üzerindeki TLR'lerin sayısının azalması bunların reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşan proinflamatuvar TNF- α üretiminde azalmaya neden olur.

Vitamin D'nin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptid, hCAP-18 (human cathelisinidin antimicrobial peptid-18) nötrofil-lerde, alveoler makrofajlarda ve keratinositlerde bulunur. hCAP-18 gen promotör bölgesi VDRE (Vitamin D responsive element) içerir, kalsitriol çeşitli hücre dizelerinde bunun ekspresyonunu artırır. Vitamin D3'ün düzenlediği diğer antimikrobiyal peptidler, katyonik peptidler, Defensin-beta 2 ve 4'tür. Bu peptidlerin Vitamin D tedavisi ile aktivasyonunun solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir^[6].



Şekil 1. 25(OH)VitD'nin iskelet dışı fonksiyonlar için 1-25(OH)₂VitD₃'e dönüşümü ve etki mekanizması (3).

Vitamin D'nin immün sistem hücrelerinde sitokin salınımı üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Tsoukas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, pikomolar konsantrasyonda Vitamin D'nin IL-2 aktivitesini azalttığı ve mitojenle aktive edilen lenfositlerin proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir^[7]. Mahon ve arkadaşları aktif olan ve olmayan CD4+ T lenfositlerinin VDRs eksprese ettiklerini saptamışlardır. Ayrıca 1-25(OH)₂vitD'nin Th1 ve Th2'nin proliferasyonunu, IFN- γ , IL-5, IL-2 üretimini azalttığı, IL-4 üretimini ise artırdığı gösterilmiştir^[5]. Bir başka çalışmada VDR yok edilen (KO) fareler ile edilmeyen fareler karşılaştırıldığında KO farelerde daha fazla IFN- γ üretildiği, IL-2, IL-4, IL-5'in üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir^[8]. Bir başka çalışmada Vitamin D'nin IFN- γ üretimini inhibe ettiği, IL-4, IL-5 ve IL-10 üreti-

mini ise artırdığı gösterilmiştir^[9]. Bu çalışmalarda Vitamin D'nin Th1 yanıtı süprese ederken, Th2 yanıtı artırdığı ileri sürülmektedir.

Vitamin D'nin Th2 yanıtı inhibitör rol oynadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bir çalışmada murin modelinde pulmoner eozinofilik infiltrasyon oluşturulmuş; IL-4, IL-13 ve IgE üretiminde artışla birlikte allerjenin indüklediği T hücre proliferasyonu Vitamin D ile erken dönemde desteklendiğinde bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğer dokusunda eozinofil göçünde azalma ve IL-5 düzeylerinde düşme saptanmıştır^[10]. İnsan kord hücre kültüründe yapılan bir başka çalışmada naiv CD4+ Th hücrelerine 1-25(OH)₂vitD'nin etkileri değerlendirilmiştir. IL-4 tarafından indüklenen IL-4, 13 düzeyinde ve IL-12'nin indüklediği IFN- γ üzerine inhibitör etki yaptığı gösterilmiştir^[11].

Kalsitirol, insan dendritik hücrelerinde (DC) antijen sunan moleküllerin yüzey gösterimini azaltmıştır (CD1a ve MHC sınıf-II ve kostimülasyon moleküller CD40, CD80, CD86). Bu durum matürasyon yetersizliğine neden olur. Proinflamatuar sitokin IL-12'nin üretimi azalmıştır, antiinflamatuar sitokin IL-10'un üretimi artmıştır^[12]. Kalsitirolle işlem gören DC'ler T hücreleri uyarmayabilir, böylece yanıtızsızlığa neden olur. Ayrıca süpresif etkili CD4+ FoxP3+Treg'lerin indüksiyonuna neden olur^[13].

Çalışmalarda gösterildiği gibi Vitamin D'nin Th hücreler üzerindeki etkisinin Th1 fonksiyonunu baskılama ya da Th2'yi artırma yönünde olup olmadığı çok açık değildir. Ayrıca, Vitamin D regülatuar T hücreleri üzerinde de etkili gözükmektedir. Bu değişken sonuçların nedeni, alınan Vitamin D miktarı, bazal Vitamin D düzeyi ve maruziyetin zamanıyla ilişkili olabilir. Farmakolojik düzeylerde Vitamin D'nin, Th1 ve Th2 hücre aktivasyonunu inhibe edebileceğini düşündürmektedir^[14].

VİTAMİN D ALLERJİ

Riketsi önlemek için yenidoğanlara Vitamin D verilmesi modern tıbbın başarılarından biridir. Riketsin yoğun olarak görüldüğü dönemlerde allerjik hastalıkların prevalansı oldukça düşüktü. Vitamin D takviyesiyle birlikte rikets giderek azalırken, allerjik hastalıkların prevalansında artış saptandı. Aynı dönemlerde yaşam koşullarında gözlenen çok önemli değişiklikler de başladı. Bu veriler Vitamin D ve allerji arasında ilişki var mı? sorusunu gündeme getirdi^[15].

Vitamin D, astım ve allerji ile ilişkisi hakkında iki hipotez öne sürüldü. Wjst ve Dold tarafından öne sürülen hipotezde dünyada görülen allerjik hastalıkların artışından Vitamin D verilmesinin sorumlu olduğu, bunu da Vitamin D'nin Th2 yanıtını öne çıkartarak yaptığını ileri sürdüler^[16]. Litonjua ve Weiss ise allerjik hastalıklarda görülen artışın, batılı ülkelerde Vitamin D eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğunu bundan sorumlu mekanizmanın ise Vitamin D'nin Treg hücreleri üzerine olan etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür^[17].

Vitamin D ve allerjik hastalıklar konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Her iki hipotezi de destekleyen sonuçlar vardır. Finlandiya Doğum Kohort çalışmasında ilk bir yaşta (≥ 2000 IU/gün) Vitamin D kullanımının 31 yaşında allerjik rinit ve atopide artışa neden olduğu gösterilmiştir^[18]. Bu çalışmada annenin ve çocukların ilk bir yaşta ve daha sonraki dönemde serum Vitamin D düzeyleri belirsizdir. İngiltere Doğum Kohort çalışmasında maternal Vitamin D düzeyi > 30 ng/mL'nin üzerinde olan annelerin çocuklarında dokuzuncu ayda egzama, dokuzuncu yaşta astım tanısında artış saptanmıştır. Ancak bu çalışmada çocukların Vitamin D alıp almadığı ve Vitamin D düzeyleri hakkında bilgi yoktur^[19]. Camargo ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada anneleri yüksek Vitamin D alan çocuklarda üç yaşta yineleyen vizing sıklığı daha düşük saptanmıştır^[20]. Bu sonuçlar allerji patogenezinde optimal Vitamin D düzeyleri için zamanlama, süre ve dozun önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Vitamin D ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma vardır. Vitamin D-astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik inflamasyon oluşturulan murinlere Vitamin D'nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir^[8]. Searing ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların %47'sinde serum Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, Vitamin D düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu, FEV₁ ve FEV₁/FVC arasında ise pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastaların periferik kan hücrelerinden hazırlanan kültür ortamına deksametazon (10 veya 100 nmol/L) ve 1.25 (OH)₂D (10 nmol/L) eklenmesiyle mitojen aktive protein kinaz fosfataz 1 (MAPK-1) ve IL-10 mRNA'da tek deksametazon verilmesine göre daha belirgin artış saptanmıştır. Vitamin D ve deksametazonun birlikte uygulanması ile T hücre popülasyonunda önemli oranda doza bağlı süpresyon gözlenmiştir^[21]. Hyppönen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise IgE düzeyi

ile Vitamin D arasında lineer olmayan bir ilişki saptanmıştır. IgE düzeyleri çok düşük olanlarda ve yüksek olanlarda Vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır^[22]. Bu çalışmada Vitamin D düzeyinin eşik etkisinden söz edilmiştir. Kostarikalı astımlı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada astımlı hastalarda Vitamin D düzeyi %28 oranında yetersiz saptanmış, Vitamin D'de görülen her \log_{10} 'luk artış ile hastaneye başvuru oranı, antiinflamatuvar ilaç kullanım oranında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır^[23]. Sutherland ve arkadaşları erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada serum Vitamin D düzeyleri yüksek olan astımlılarda akciğer fonksiyonları daha iyi saptanmış, Vitamin D düzeyleri düşük olan hastalarda hava yolu duyarlılığında artış saptanmıştır. Ayrıca, deksametazonla indüklenen MKP-1 ekspresyonunun Vitamin D düzeyi ile korelasyon gösterdiği, IL-10 ekspresyonunda önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır^[24].

Ginde ve arkadaşları Vitamin D yetersizliği ve astım arasında orta düzeyde bir ilişki olduğunu ve bunun da hayatın erken döneminde geçirilen solunum yolu infeksiyonlarında artış yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Vitamin D'nin solunum yolu infeksiyonları ile ilişkisini destekleyen çalışmalar vardır. NHANES'in verilerinde Vitamin D düzeyi düşük olanlarda üst solunum yolu infeksiyonları daha sık olarak saptanmış, astımlılar da ise bu ilişki daha belirgin bulunmuştur^[25]. CoAst (Childhood Origins of Asthma) çalışmasında infant dönemde rinovirüs ilişkili vizing gelişen bebeklerde altıncı yaşta astım gelişimi yüksek bulunmuştur^[26]. CAMP (Childhood Asthma Management Program) çalışmasında 1024 orta-ağır astımlı Kuzey Amerikalı çocuk değerlendirilmiştir. Bu hastaların %35'inde Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, düşük olanların dört yıllık izlem periyodunda acile başvuru sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır^[27]. Erken viral solunum yolu infeksiyonları genetik olarak yatkın kişilerde astım gelişimini tetikleyebilir ve bu yolağın bir kısmı Vitamin D yolu ile sağlanıyorsa astımın önlenmesi için bu yeni bir tedavi modeli oluşturacaktır. Viral solunum yolu infeksiyonları

özellikle rinovirüs astım ataklarının %50-85'inden sorumludur. Astımlı kişiler solunum yolu infeksiyonlarının alt düzeye inmesine, uzamasına ve ağır seyretmesine daha yatkındırlar. Vitamin D'nin doğal immünitedeki rolü duyarlı kişilerde astım atakları ve infeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir. Böylece Vitamin D'nin solunum yolu infeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlamasına hem de atakları üzerine etkili olabileceği ileri sürülmektedir^[25].

Astımda kontrolün sağlanmasında da Vitamin D'nin önemli rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Xystrakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada steroide dirençli astımlı hastalardan alınan periferik kandan elde edilen kültür ortamında CD4+ T lenfositlerine deksametazon ve Vitamin D eklenmesinin bu hücrelerden IL-10 salınımını artırdığı saptanmıştır^[28]. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada steroidlerin antiinflamatuvar mekanizmalarında rol oynayan bir yolda bulunan mitojen aktive protein (MAP) aktivitesini Vitamin D'nin artırdığı saptanmıştır^[29]. Yazarlar Vitamin D'nin Th1-Th2 üzerinden daha çok, Treg üzerinden etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda Vitamin D'nin Th1 yanıtı baskılayarak Th2 yanıtı eğilimi artırdığı da gösterilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık Vitamin D'ye hücrelerin maruziyet zamanı ile ilişkili olabilir (prenatal-postnatal gibi). Özellikle steroide dirençli astımlı hastalarda Treg yolağın ve tedavi düzenlenmesinin önemi belirtilmiştir. Pulmoner sağlığın korunmasında Vitamin D'nin üç temel mekanizma ile etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar efektör immün yanıtın kontrolü, düzenleyici immün yanıtın artırılması ve doğal immün yanıtın artırılmasıdır.

Vitamin D'nin allerjinin en önemli acil konularından biri olan anafilakside de nedensel rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzey tarafında güney tarafına göre Epipen kullanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumun yüksek enlem bölgesinde yaşayanların güneş ışığına maruziyeti azaltabileceğini

ve bununda Vitamin D düzeyini düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada güneş ışığına yoğun temas ile ilişkili olan melanoma insidansında da Epipen kullanımı ile ters orantılı olarak bulunmuştur^[30]. Bu da güneş ışığı ile temasın az olduğunu dolayısı ile vitamin D düzeyinin düşük olduğunu desteklediği öne sürülmüştür.

Son yıllarda diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi, artış gösteren gıda allerjisinde de Vitamin D eksikliğinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Vitamin D eksikliğinin immün toleransı baskılayarak, infeksiyonlara yatkınlığı artırarak ve gastrointestinal yolakta antijenik maruziyetin en yüksek olduğu mukozal yüzeyde mikrobiyal yapıyı değiştirerek etkili olabileceği öne sürülmektedir^[31].

Atopik dermatitli hastalarda Th2 yanıt ön plandadır, bu durum antimikrobiyal peptidlerin (AMP) uygun salınımını engeller. Atopik dermatitli hastalarda AMP'lerin düşük olması bakteriyel ve viral infeksiyonlara cildin duyarlılığını artırır. Oral vitamin D katekolisin düzeylerini artırarak etkili olabilir^[32]. Hata ve arkadaşları 14 AD, 14 normal kontrole 4000 U/günlük Vitamin D3 vermişler ve katekolisin düzeylerinde AD'li-lerde altı kat artış saptamışlardır. Ayrıca, keratinositler 25OHVitD'yi aktif form olan 1-25(OH)₂ vitD'ye çevirme kapasitesine sahiptir. Keratinositlerde yer alan CYP27B1 enzimi işlemi yapar. Bu enzim yaralanma ve infeksiyonlarda artar. Yeterli substrat varlığında keratinositler lokal 1-25(OH)₂ vitD yaparak katekolisin düzeyini artırmaktadır^[33].

SONUÇ

Vitamin D doğal immün yanıtı artırarak solunum yolu infeksiyonlarına karşı koruyucu rol oynayabilir. Bu mekanizmada katekolisin önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, Th1-Th2 ayarında kritik rol oynayan Treg hücre aktivitesini ve IL-10 salınımını düzenler. Bu bulgular astım ve diğer allerjik hastalıkların patogenezinde, ağırlığında ve kontrolünde Vitamin D'nin önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Gelecek çalışmalarda otoimmün

hastalıklar, astım ve allerjik hastalıkların önlenmesinde ya da kontrolünün sağlanmasında Vitamin D'nin gelişimin hangi basamaklarında, ne kadar dozda ve ne kadar süre verileceği açıklığa kavuşturulacaktır.

KAYNAKLAR

1. *Epidemiology and Statistics Unit, Research and Program Services Division: American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. New York: American Lung Association, 2009.*
2. *Kim JH, Ellwood PH, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. Respiratory Research 2009;10:49 doi:10.1186/1465-9921-10-49.*
3. *Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.*
4. *Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 2005;16:713-6.*
5. *Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. J Cell Biochem 2003;89:922-33.*
6. *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.*
7. *Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1-25-dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. Science 1984;221:1438-40.*
8. *Froicu M, Weaver V, Wynn TA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. Mol Endocrinol 2003;17:2386-92.*
9. *Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-dihydroxyvitaminD3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. J Immunol 2001;167:4974-80.*
10. *Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha, 25(OH)₂D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. Pediatr Res 2002;52:12-8.*
11. *Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 2003;112:585-92.*
12. *Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. Handb Exp Pharmacol 2009;188:251-73.*

13. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4⁺Foxp3⁺regulatory T cells by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Blood* 2005;106:3490-7.
14. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:397-409.
15. Wjst M. The Vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:477-83.
16. Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2009;5:8.
17. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:202-7.
18. Hyppönen 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 NY Acad Sci* 2004;1037:84-95.
19. 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.
20. Camargo CA, 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.
21. Searing DA, Zhang Y, Murphy J, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000.
22. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE- a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;63:613-20.
23. 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.
24. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:699-704.
25. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D, respiratory infections and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009;9:81-7.
26. Jackson DJ, Gangnon RF, Ewans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
27. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.
28. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-55.
29. Zhang Y, Goleva E, Leung DY. Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their anti-proliferative effect in peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:121.
30. Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and Vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:128-30.
31. Vassallo MF, Camargo C. Potential mechanisms or the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
32. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatologic Therapy* 2010;23:13-22.
33. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:828-31.