



Vitamina D e dermatite atópica: o que há de novo?

Vitamin D and atopic dermatitis: what is new?

Renata Robl, MD¹; Vânia O. Carvalho, MD, PhD¹; Marjorie Uber, MD¹;
Kerstin T. Abagge, MD¹; Rosana M. Pereira, MD, PhD²

RESUMO

Não há consenso sobre quais são os valores ideais da vitamina D em crianças saudáveis. Porém, níveis séricos altos ou baixos parecem ter influência na fisiopatologia das doenças alérgicas. Há dados na literatura atual que demonstram os potenciais efeitos da vitamina D em aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos e suprimir a resposta inflamatória, apontando uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a gravidade da dermatite atópica. O objetivo do presente trabalho foi revisar artigos publicados sobre a relação entre níveis séricos de vitamina D e dermatite atópica, uma vez que a vitamina D tem sido implicada em várias ações imunomoduladoras e alguns estudos têm descrito sua influência na gravidade da dermatite atópica, porém com resultados conflitantes. Este estudo baseou-se em revisão de artigos originais, artigos de revisão e consensos publicados nos últimos 10 anos, obtidos a partir da pesquisa dos termos "vitamin D" e "atopic dermatitis", nos bancos de dados *online*. Concluímos que a suplementação da vitamina D pode trazer benefícios no tratamento da dermatite atópica. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar se existe alguma relação entre os níveis de vitamina D e a gravidade da dermatite atópica.

Descritores: Dermatite atópica, atopia, vitamina D.

1. Departamento de Pediatria - Unidade de Dermatologia Pediátrica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).
2. Departamento de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica, HC-UFPR.

ABSTRACT

There is no consensus about optimal values of vitamin D in normal children. However, high or low serum levels seem to influence the pathophysiology of allergic diseases. There is evidence supporting the potential effects of vitamin D on increasing the activity of antimicrobial peptides and suppressing the inflammatory response, indicating an inverse relationship between vitamin D levels and the severity of atopic dermatitis. Our objective was to review published articles on the relationship between serum vitamin D levels and atopic dermatitis, as vitamin D has been implicated in several immunoregulatory actions, and some studies have reported an influence on the severity of atopic dermatitis, with conflicting results. The present study reviewed original articles, review articles, and consensus documents published in the past 10 years, retrieved in online databases using the keywords "vitamin D" and "atopic dermatitis." We conclude that vitamin D supplementation may be beneficial in the treatment of atopic dermatitis. However, more research is needed to determine whether there is any relationship between vitamin D levels and atopic dermatitis severity.

Keywords: Atopic dermatitis, atopy, vitamin D.

Correspondência para:
Renata Robl
E-mail: natarobl@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 26/10/2013,
aceito em 9/06/2014.

INTRODUÇÃO

Muitos estudos têm avaliado os níveis de vitamina D (VD) com o objetivo de determinar sua influência nos mecanismos imunológicos, incluindo os mecanismos envolvidos em doenças alérgicas¹. Dados de estudos clínicos e epidemiológicos demonstram uma relação entre alergia e VD, entretanto alguns resultados são conflitantes²⁻⁴. Pesquisas sobre a suplementação de VD em pacientes com doenças alérgicas são necessárias e podem ajudar a compreender essas doenças. O presente estudo se propõe a revisar artigos originais, artigos de revisão e consensos obtidos a partir da pesquisa com os termos *vitamin D* e *atopic dermatitis*, nos bancos de dados *online* publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português. Especificamente, esta revisão tem por objetivo avaliar os estudos que determinaram a relação entre níveis séricos de VD e dermatite atópica (DA).

FONTES DE DADOS

Foram utilizados os bancos de pesquisa de dados MEDLINE®, SciELO®, COCHRANE® e PUBMED®, tendo sido encontrados 103 artigos publicados, em acesso realizado em 28/05/2013.

Foram incluídos os estudos em que foi realizada a dosagem de vitamina D em pacientes com DA e que continham amostra maior do que 10 casos, aqueles que avaliaram gravidade da doença e reposição de vitamina D, assim como as revisões sobre o tema e consensos, sendo excluídos os relatos de casos. Foram selecionados 17 artigos de revisão, 20 estudos originais e 2 metanálises.

A VITAMINA D E SUAS DIFERENTES AÇÕES NO ORGANISMO

A VD é uma vitamina lipossolúvel, que atua como um hormônio esteroide, cujos receptores (VDR) estão distribuídos por diversos tecidos do organismo. Assim, a VD controla o metabolismo do cálcio e fósforo, está envolvida na função neuromuscular, na inflamação, e também influencia a ação de muitos genes que regulam a proliferação, diferenciação e apoptose celular⁵.

O organismo humano produz os precursores de VD. Na pele, a exposição aos raios UVB (290-315 nm) determina a conversão da 7-deidrocolesterol (pré-vitamina D3), presente na membrana plasmática das células epiteliais, em pré-colecalciferol (pré-vitamina D3). Esta, devido à sua natureza instável, isomeriza espontaneamente a colecalciferol (vitamina D3).

Este processo é responsável por 90% dos níveis séricos de VD. Os 10% restantes são provenientes da dieta, através de alimentos naturais, alimentos fortificados por suplementação ou compostos vitamínicos com vitamina

D3 (colecalciferol) e vitamina D2 (ergocalciferol). Uma vez sintetizada ou ingerida, a vitamina D3 sofrerá duas hidroxilações sucessivas, a primeira no fígado, pela 25-hidroxilase, originando a 25-OH vitamina D3 (ou calcidiol), e posteriormente nos rins, por ação da 1 α -hidroxilase, originando por fim a forma ativa da vitamina D: 1,25 OH vitamina D3, ou calcitriol. A Figura 1 ilustra a produção de vitamina D. Sua ação efetiva ocorre pela interação com seu receptor intranuclear (VDR), formando um heterodímero que, ao ligar-se ao elemento responsivo à Vitamina D (VDRE), promove a transcrição de elementos que serão responsáveis pelos efeitos celulares, como transporte de cálcio, controle do metabolismo ósseo, regulação da proliferação e diferenciação celular.

A exposição solar necessária para manter a suficiência de VD é pequena; mesmo assim, níveis séricos baixos são encontrados em grandes proporções da população. A deficiência de vitamina D é comum em crianças e adultos e é estimado que um bilhão de pessoas no mundo tenha deficiência ou insuficiência de VD⁶.

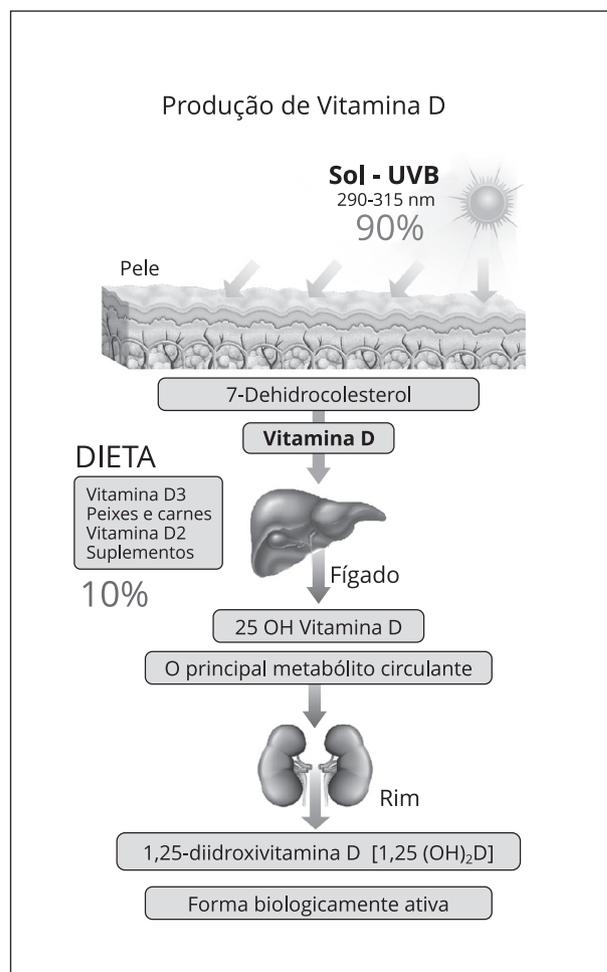


Figura 1 - Produção de vitamina D

Quando se avaliam os níveis séricos de VD, os consensos têm considerado níveis inferiores a 20 ng/mL como deficiência, níveis entre 21 e 29 ng/mL como insuficiência, e níveis superiores a 150 ng/ml como a intoxicação⁶. Estes parâmetros foram em sua maioria delineados para a prevenção da doença óssea⁶. A American Academy of Pediatrics e a Endocrine Society consideram como ponto de corte para a deficiência concentrações de VD de 20 ng/mL, e insuficiência entre 21 a 29 ng/ml⁷. Recomenda-se que os níveis séricos sejam mantidos no intervalo de suficiência, pois valores acima ou abaixo dos considerados normais podem determinar consequências clínicas¹.

Considera-se adequada a exposição solar de braços e pernas, duas vezes por semana, no período entre as 10 e 15 horas para produzir níveis ótimos da vitamina. O tempo da exposição depende do fototipo, mas geralmente a duração ideal é de 5 a 30 minutos. Tal exposição pode produzir VD suficiente para armazenamento na gordura para uso no período de inverno⁶.

Alguns fatores podem influenciar a capacidade de síntese de vitamina D determinada pela exposição solar, como período do ano (menor síntese no inverno), latitude geográfica, horário do dia, cobertura corpórea, fumaça/poluição, conteúdo de melanina e uso de proteção solar⁶.

O uso de protetor solar tem impacto sobre a síntese cutânea da VD, diminuindo intensamente a sua produção cutânea. Com fator de proteção solar (FPS) 8, esta redução é de 92,5%, enquanto com FPS 15 pode chegar a 99%⁶. O uso do protetor solar diário é amplamente recomendado por diversas especialidades médicas (dermatologistas, oncologistas, pediatras), pois é a única forma de prevenção primária do câncer de pele e do fotoenvelhecimento⁸⁻¹⁰.

Entretanto, há grande controvérsia no quanto a exposição solar sem protetor por curtos períodos de tempo (como a necessária para a síntese de VD) poderia suscitar o aparecimento de câncer de pele^{11,12}. Devido aos diversos hábitos de vida, diferentes posições geográficas e climáticas, a exposição solar não é uniforme em toda a população. E mesmo as pessoas que vivem em áreas mais ensolaradas – como próximo ao Equador – podem ter níveis da vitamina inadequados, por isso, há uma dificuldade em se estabelecer a quantidade dietética diária para complementar a produção endógena da VD.

Para manter níveis de VD entre 30-60 ng/ml, o que seria um nível ótimo, é necessária a dose diária de 400 UI para crianças de até um ano de idade, 600 UI para indivíduos entre um e 70 anos, e 800 UI para aqueles acima de 70 anos¹. No entanto, a maioria dos especialistas orienta que sem uma adequada exposição solar, crianças e adultos requerem aproximadamente 800

a 1000 UI por dia. Por isso, crianças com deficiência deveriam ser tratadas agressivamente. Um método eficaz de suplementação vitamínica é dar aos pacientes uma cápsula de 50.000 UI de vitamina D2 uma vez por semana, durante 8 semanas, seguido de 50.000 UI de vitamina D2 cada 2 a 4 semanas. Alternativamente, pode-se oferecer 1000 UI de vitamina D3 por dia ou 3000 UI de vitamina D2 por dia⁶.

A intoxicação por VD é extremamente rara, mas pode ser causada pela ingestão acidental ou intencional de doses elevadas. Doses superiores a 50.000 UI por dia ou níveis de VD maiores do que 150 ng/mL estão associadas a hipercalcemia e hiperfosfatemia⁶.

Em um estudo realizado em Boston com 307 adolescentes saudáveis¹³ e em outro estudo realizado por Sullivan com 23 meninas pré-adolescentes brancas¹⁴, os níveis de VD foram abaixo de 20 ng/ml em 42% e 48%, respectivamente, níveis estes considerados insuficientes.

Ao determinar os níveis de vitamina D, Peroni et al. avaliaram 37 pacientes pediátricos portadores de dermatite atópica e encontraram níveis insuficientes de VD em 40%, e níveis deficientes em 21%². Chiu et al. mostraram que a deficiência de VD ocorreu em 39% das 94 crianças avaliadas, 35% tinham níveis insuficientes da vitamina e em apenas 26% os níveis eram suficientes⁷. Qual seria a influência dos níveis de vitamina D na dermatite atópica?

DERMATITE ATÓPICA E VITAMINA D

É conhecido o papel da vitamina D no metabolismo do cálcio e fósforo, uma vez que a interação da 1,25-dihidroxi-vitamina D com seu receptor aumenta a absorção intestinal de cálcio em 30-40%, e a de fósforo em até 80%⁶. Recentemente, além deste papel na homeostase do cálcio, a VD tem sido reconhecida por seu efeito na imunomodulação¹⁵.

A relação entre a VD e a DA está na produção e funcionamento das catelicidinas¹. Peptídeos antimicrobianos relacionados à catelicidina são uma família de polipeptídeos encontrados nos lisossomos de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares (PMN).

As catelicidinas têm capacidade antimicrobiana e são importantes para a defesa do hospedeiro contra infecções da pele por agentes virais e bacterianos, como o *Staphylococcus aureus*. Elas aumentam a migração celular e a secreção de citocinas e de outras moléculas sinalizadoras das células imunológicas ativadas^{16,17}. Acredita-se que a VD aumente a síntese de catelicidinas, levando ao melhor controle dos sintomas na DA. A VD aumenta a expressão gênica da catelicidina, que exibe uma atividade microbicida de amplo espectro contra bactérias, fungos e vírus^{18,19}.

Níveis baixos de catelicidinas são expressos nos queratinócitos normais. Porém, durante a inflamação a sua produção pode aumentar devido à liberação por neutrófilos e mastócitos²⁰. Alguns estudos têm demonstrado a influência da VD sobre a produção de catelicidinas pelos queratinócitos^{21,22}. Além disso, a radiação UVB induz a expressão de peptídeos antimicrobianos nos queratinócitos humanos *in vivo*²³.

A VD tem ação inibitória sobre o sistema imune adaptativo. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inibe a interleucina promotora de crescimento (IL-2), que é produzida pelos linfócitos T humanos²⁴. Além de diminuir a proliferação de linfócitos, reduz a produção de interferon gama, IL-5 e aumenta a produção de IL-4²⁵. No entanto, também já foi descrito o efeito inibidor de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na produção de IL-4 e no desenvolvimento de células Th2²⁶. Estes resultados contraditórios podem ter relação com diferentes respostas em função do receptor de vitamina D. As células T têm receptores que são alvos diretos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ *in vitro*, resultando na diferenciação das células T CD4. A ação biológica da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ é mediada pelo receptor da vitamina D (VDR), que está relacionado com a expressão da proteína do VDR que pode ser autorregulada em uma determinada célula e ainda difere em células ativadas e não ativadas²⁷. Estes eventos imunes ocorrem nas fases aguda e crônica da DA e podem ser influenciados pelos dos níveis de Vitamina D.

Além dos efeitos sobre o sistema imunológico, redução da inflamação e a prevenção de infecções, há indícios de que a VD possa diminuir a resistência aos esteroides²⁸. Desta maneira, há dados que demonstram os potenciais efeitos da VD em aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos e suprimir a resposta inflamatória. Portanto, a sua suplementação pode trazer benefícios no tratamento da DA.

Alguns autores demonstraram que a deficiência de VD pode estar associada com a gravidade da DA^{15,29-32}. Na avaliação dos níveis séricos de VD em indivíduos com DA, havia maior intensidade de sintomas (medidos pelo SCORAD - Score em DA que avalia extensão, gravidade da doença e sintomas subjetivos) nos pacientes com menores concentrações da vitamina D2. Em um estudo com 73 crianças, os níveis de VD de participantes com DA moderada e grave foram significativamente menores do que aqueles com doença leve ($p = 0,01$)²⁹.

Isto está de acordo com dados epidemiológicos que relacionam a deficiência de VD e a gravidade de sintomas na DA³³⁻³⁶. Sidbury et al. relataram efeitos benéficos da suplementação oral com VD em crianças com DA, no período do inverno. Onze pacientes foram avaliados por meio de um sistema de pontuação denominado *Eczema Area and Severity Index* - EASI - e foram suplementados diariamente com ergocalciferol 1000 UI ou placebo durante 1 mês. Os pacientes foram autorizados

a continuar terapias anteriormente prescritas para DA, mas foram instruídos a não iniciar novos tratamentos ao longo de 1 mês. Houve melhora na pontuação EASI, favorecendo o grupo que usou vitamina D³².

Um estudo duplo-cego randomizado avaliou os benefícios das vitaminas D e E na DA. Dos 60 pacientes, 12 foram designados para a suplementação de VD, com a dose de 1.600 UI/dia. Os pacientes deste grupo, após 60 dias de suplementação, mostraram uma melhora significativa nos níveis de VD ($p < 0,001$) e exibiram diminuição significativa na gravidade da doença em 34,8%, na avaliação pelo SCORAD ($p = 0,004$)³⁷.

Amestejani et al. publicaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado com placebo. Neste estudo, 30 pacientes foram randomizados para a suplementação de 1600 UI/dia de VD e 30 pacientes receberam placebo. A pesquisa foi realizada durante 60 dias e demonstrou que o SCORAD teve melhora significativa, independentemente da gravidade inicial da DA ($p < 0,05$)³⁸.

Hata et al. demonstraram que a VD influencia na manutenção da barreira epidérmica e correlacionaram a ingestão oral de VD com a produção das catelicidinas. Foram realizadas biópsias em indivíduos sem DA ($n = 14$) e em pacientes com DA, tanto em pele normal como em pele com lesão ($n = 14$) e estas amostras foram submetidas a dosagem de RNA mensageiro para catelicidina. Em seguida, ambos os grupos receberam suplementação com 4000 UI via oral de VD, e foram realizadas novas biópsias e dosagem de RNAm. Houve aumento significativo das catelicidinas na pele lesionada de pacientes com DA ($p < 0,01$), mas não na pele ou amostras sem lesão no grupo controle. Além disso, houve um pequeno aumento (mas não estatisticamente significativo) da catelicidina na pele lesionada antes da suplementação da DA com VD, indicando a capacidade do paciente com DA de aumentar a síntese de catelicidina após rompimento da barreira epidérmica³⁹.

O papel da VD sobre a maturação e atividade das células epiteliais e dos tecidos linfóides associados ao desenvolvimento e controle das manifestações alérgicas como a DA é controverso. Estudo transversal submeteu 94 pacientes entre 1 e 18 anos ao SCORAD e a dosagem sérica de VD. A concentração sérica de VD não teve correlação significativa com a gravidade da DA ($r = 0,001$; $p = 0,99$). A pesquisa também mostrou que uma menor concentração sérica de VD foi associada significativamente com a idade de 3 anos ou mais ($p < 0,0001$), raça negra ($p < 0,0001$) e meses de inverno ($p = 0,0084$)⁷.

Apesar de existirem estudos que investigam o efeito de VD na gravidade da DA, estes possuem uma amostra pequena e a influência de sensibilização alérgica não foi avaliada. Sabe-se que pacientes com e sem sensibilização podem ter diferentes mecanismos fisiopatológicos

com apresentações clínicas semelhantes. Em trabalho realizado por Akan et al., 45,2% dos pacientes pediátricos apresentavam sensibilização alérgica (determinada por teste de puntura positivo) e, neste grupo, houve uma correlação negativa entre o escore SCORAD e os níveis séricos de VD. Por outro lado, não houve correlação no grupo que não apresentava sensibilização²⁹.

A Tabela 1 resume os resultados descritos sobre a suplementação da VD na dermatite atópica.

CONCLUSÕES

Estudos apontam relação inversa entre níveis de VD e a gravidade da DA, e demonstram que a suplementação vitamínica promove alteração da imunidade e da integridade da barreira epidérmica, podendo levar à melhora clínica da DA. No entanto, estudos prospectivos com casuística maior são primordiais para esclarecer essa correlação e investigar se a suplementação de vitamina D reduz de fato a gravidade da DA em indivíduos com deficiência desta vitamina, bem como investigar qual a real influência da insuficiência de vitamina D sobre a dermatose. Além disso, devem ser consideradas as diversas variáveis de confusão, como raça, idade,

fototipo, presença de outras doenças atópicas, sexo e história familiar de atopia, com necessidade de estudos longitudinais sobre a influência da suplementação oral de VD em pacientes com DA.

AGRADECIMENTO

Ao designer gráfico Diego Carvalho pela elaboração da ilustração esquemática do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Santos HL, Rosário Filho NA. Vitamina D e doenças alérgicas. *Rev bras alerg Imunopatol.* 2012;35:15-24.
2. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Atopic dermatitis and vitamin D. *Paediatric Dermatology. British Association of Dermatologists.* 2011;164:1078-82.
3. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:81-7.
4. 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.
5. Blanco A. Vitaminas. In: *Química biológica.* 6a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1998. p. 475-81.
6. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.

Tabela 1 - Síntese dos estudos que avaliaram níveis séricos de vitamina D na dermatite atópica

Ano/ref.	Número de casos	Intervenção	Duração	Métodos	Resultado
2011 ²	37 crianças com DA	Nenhuma	Não se aplica	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	VD elevada associada à menor SCORAD (p < 0,05)
2013 ⁷	94 crianças com DA	Nenhuma	Não se aplica	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Correlação VD com SCORAD não significativa (p = 0,99)
2013 ²⁷	73 crianças com DA	Nenhuma	Não se aplica	Testes cutâneos alérgicos Dosagem de IgE total, 25-OH D sérica, SCORAD	Correlação negativa entre o SCORAD e os níveis séricos de VD no grupo com sensibilização (p = 0,04)
2008 ³⁰	5 crianças com DA (VD) 6 crianças com DA (placebo)	1000 UI VD/dia ou placebo	1 mês	Score IGA Dosagem 25-OH D sérica	Melhora em 4/5 com VD 1/6 placebo (p = 0,04)
2012 ³⁵	12 adultos com DA (VD) 11 adultos com DA (VE) 11 adultos com DA (VD+VE)	1600 UI VD/dia 600 UI VE/dia	60 dias	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica Dosagem α -tocoferol	Redução do SCORAD nos 3 grupos, porém maior no grupo VD + VE (p = 0,004)
2012 ³⁶	30 adultos com DA (VD) 30 adultos com DA (placebo)	1600 UI VD/dia	60 dias	SCORAD Dosagem 25-OH D sérica	Melhora do SCORAD no grupo vitamina D (p < 0,05)
2008 ³⁷	14 adultos com DA 14 adultos controles	4000 UI VD/dia	21 dias	Biopsia de pele normal e com lesão- dosagem RNAm de catelicidinas	Aumento na expressão de catelicidina na pele lesionada da DA (p < 0,01)

7. Chiu, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Am Acad of Dermatol.* 2013;69:1-6.
8. Tongkao-on W, Gordon-Thomson C, Dixon KM, Song EJ, Luu T, Carter SE, et al. Novel vitamin D compounds and skin cancer prevention. *Dermato-Endocrinol.* 2013;5:20-33.
9. Okida F, Madalosso G, Souza TL, Pouza CET, Scaff A, Romiti N. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. *An Bras Dermatol.* 2001;76:403-12.
10. Morganroth PA, Lim HW, Burnett CT. Ultraviolet radiation and the skin: an in-depth review. *AJLM.* 2013;7:168.
11. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
12. Gonzaga HFS, Nazari ACB, Bonessi ACN, Andreotti AQA, Jorge MA. Skin cancer: the sun exposure as a causal factor and photoprotection prevention. *J Bras Med.* 2012;100:15-20.
13. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:531-7.
14. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:971-4.
15. Mutgi K, Koo J: Update on the Role of Systemic Vitamin D in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2012;30:1-5.
16. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:261-6.
17. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol.* 2007;127:594-604.
18. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002;415:389-95.
19. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med.* 2010;88:441-50.
20. Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. Anti-Fungal Activity of Cathelicidins and their Potential Role in *Candida albicans* Skin Infection. *J Invest Dermatol.* 2005;125:108-15.
21. Wang T-T, Nestel F, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909-12.
22. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, Hammarsjo A, Torma H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1080-2.
23. Glaser R, Navid F, Schuller W, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1117-23.
24. Tsoukas CD, Provedini DM, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. *Science.* 1984;224:1438-40.
25. Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003;89:922-32.
26. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4 β T cells. *J Immunol.* 2002;168:1181-9.
27. Kongsbak M, von Essen MR, Boding L, Levring TB, Schjerling P, et al. Vitamin D Up-Regulates the Vitamin D Receptor by Protecting It from Proteasomal Degradation in Human CD4+ T Cells. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e96695.
28. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Alergy.* 2012;67:296-301.
29. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:1:5.
30. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:179-85.
31. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:817-26.
32. 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.
33. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium, and vitamin D intake in pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J.* 2010;35:1228-34.
34. Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* 2007;62:773-9.
35. Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:281-7.
36. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, et al. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* 2004;61:609-15.
37. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2011;22:144-50.
38. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:327-30.
39. Hata TR, Kotel P, Jackson M, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:829-31.