

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia



**DERMATITE
ATOPICA**
Ruolo della vitamina D

Giovanni Menchini

Medico Chirurgo, specialista in Dermatologia e Venereologia, Pisa

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it
Fabio Poponcini
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998
Quaderni di Medicina e Chirurgia 2016, n. 2
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Gennaio 2017
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Introduzione

Numerose sono oggi le evidenze disponibili relative ai potenziali effetti extrascheletrici della vitamina D, considerati i quasi quotidiani aggiornamenti della letteratura scientifica e la molteplicità degli organi e apparati potenzialmente coinvolti.

Negli ultimi anni infatti la ricerca di base ha prodotto risultati nuovi e importanti. Il primo è che, così come ci si è resi conto da tempo che l'attività 1α -idrossilasica non è esclusiva del rene, ma è presente anche nelle cellule della serie monocito-macrofagica e in quelle epiteliali, anche l'attività 25-idrossilasica non è esclusiva del fegato, ma interessa anche molte altre cellule ¹. Questo dato sottolinea la rilevanza dell'attività autocrina (sulla stessa cellula) e paracrina (sulle cellule vicine) della vitamina D, oltre che di quella endocrina, e il carattere più fisiologico dell'approccio terapeutico con vitamina D rispetto all'uso dei suoi metaboliti.

Nuove evidenze sono attualmente disponibili circa i molteplici effetti della vitamina D sul sistema immunitario, sia in termini di attività autocrina, paracrina o endocrina, sia per quanto riguarda l'immunità innata e quella acquisita ². Recentemente è stato inoltre confermato il ruolo generalmente antinfiammatorio della vitamina D, che sembra complessivamente favorire la sintesi di citochine antinfiammatorie, come l'IL-10, rispetto a quelle proinfiammatorie, come l'IL-6, con la quale i livelli sierici di 25(OH)D si correlano inversamente ^{3 4}. Se dunque la vitamina D è in grado di esercitare effetti non solo scheletrici ma anche extrascheletrici, appare ipotizzabile che la sua carenza possa giocare nell'organismo un ruolo importante in numerose patologie. Scopo di questa pubblicazione è quello di raccogliere le principali evidenze sul ruolo della vitamina D nella dermatite atopica, patologia dermatologica che, assieme alla psoriasi e alla vitiligine, viene considerata estesa per il coinvolgimento di vaste aree corporee ⁵.

Dermatite atopica

Definizione e aspetti generali

La dermatite atopica (DA) o eczema atopico è una sindrome multifattoriale caratterizzata, sul piano clinico, da una dermatite pruriginosa, a decorso cronico-recidivante, con distribuzione tipica delle lesioni a seconda dell'età e, sul piano biologico, da una difettosa barriera epidermica, associata a una iper-reattività cutanea infiammatoria a diversi stimoli ambientali ⁶. Frequentemente interessa pazienti con una storia personale o

familiare di atopia. Le lesioni cutanee sono tipicamente eczematose, eritemato-vescicolose in fase acuta ed eritemato-squamose e lichenificate in fase cronica. Nei primi mesi di vita può esordire con la così detta "crosta latte" sul capo, poi la malattia può diffondersi sul volto e sulle superfici estensorie degli arti dei lattanti. In seguito, la tipica topografia si sviluppa con un coinvolgimento delle pieghe. Negli adulti è molto comune l'interessamento del volto e della parte alta del tronco. Il prurito associato alla DA è spesso così intenso da interferire con il sonno, le attività quotidiane, lo studio e le capacità lavorative.

Incidenza/frequenza e decorso

La DA è una delle più comuni patologie infiammatorie cutanee con una prevalenza del 2-5% in età adulta e tra il 10-20% in età pediatrica ⁶. La prevalenza della DA tende a essere più elevata nei gruppi socio-economici più abbienti e con più elevata scolarizzazione.

L'incidenza della DA è massima nei primi anni di vita: il 60% dei pazienti presenta le prime manifestazioni cliniche nei primi due anni e l'85% nei primi 5 anni di vita. Più raramente insorge prima dei 2 mesi e in età adolescenziale-adulta.

Circa il 60% dei bambini con DA non presenta più sintomi alla pubertà, sebbene in più del 50% dei casi si possano osservare recidive in età adulta. I fattori che predicono la persistenza di DA nell'età adulta sono una malattia grave con esordio entro i primi 2 mesi di vita, l'associazione con asma bronchiale e con rino-congiuntivite allergica e una storia familiare di DA.

Eziopatogenesi

La DA è una malattia in cui predisposizione genetica e fattori ambientali giocano un ruolo importante. La patogenesi della DA è multifattoriale e include primariamente una difettosa barriera epidermica su base genetica, su cui sopravvengono una disregolazione della sintesi delle IgE, anomalie nella risposta immunitaria cellulo-mediata della cute, e un'aumentata suscettibilità alle infezioni cutanee ⁶. Le risposte allergiche IgE-mediate non sono la causa della malattia, ma la conseguenza delle alterazioni della barriera epidermica che permettono una maggior penetrazione di allergeni, associate a una tendenza a produrre più facilmente e in maggior quantità IgE verso questi. Le alterazioni della barriera hanno un ruolo chiave nella patogenesi della DA (cosiddetto modello *outside-inside-outside*). Infatti la disfunzione della barriera innesca dei segnali che da una parte tendono a riparare la barriera, ma dall'altra innescano l'infiammazione. Inoltre, i cheratinociti dei pazienti con DA tendono a produrre di base e dopo stimolo maggio-

ri quantità di citochine pro-infiammatorie. È bene infine tenere sempre presente che l'infiammazione cutanea associata alla DA predispone alle infezioni cutanee, soprattutto batteriche (*Staphylococcus aureus*, SA) e virali (*Herpes simplex*).

Sebbene le malattie atopiche siano geneticamente determinate, tra i fattori ambientali vanno considerati le caratteristiche dell'abitazione, l'esposizione precoce agli agenti infettivi e la dieta.

Ruolo fisiologico della vitamina D

Vitamina D e immunomodulazione

La vitamina D svolge importanti funzioni anche al di fuori del metabolismo del tessuto osseo. Innanzitutto il recettore per la vitamina D (VDR) è presente quasi ubiquitariamente nel nostro organismo, anche in tessuti extrascheletrici. In secondo luogo, vanno considerate le funzioni endocrine non calciotropiche della vitamina D prodotta a livello renale e, in terzo luogo, è nota una sua attivazione extrarenale.

Tra le azioni extrascheletriche della vitamina D la più rilevante è la modulazione della risposta immunitaria. Lo dimostra non solo l'espressione del VDR su molte cellule del sistema immunitario (sia innato sia adattativo), ma anche la capacità di alcune di esse (in particolare macrofagi e cellule dendritiche) di possedere l'intero corredo enzimatico in grado di trasformare la vitamina D nella sua forma attiva. Una volta disponibile a livello citoplasmatico, il metabolita attivo della vitamina D [1,25-diidrossicolecalciferolo o 1,25(OH)₂D], passando nel nucleo e agendo direttamente sulla capacità trascrittiva, è in grado di assicurare effetti autocrini e paracrini ⁷.

Il legame storico tra vitamina D e immunità innata è certamente la tubercolosi. La vitamina D attivata infatti è alla base del meccanismo antibatterico innato dell'organismo, dimostrato in passato sia con l'esposizione alla luce solare, sia con l'assunzione di olio di fegato di merluzzo da parte dei pazienti affetti dalla malattia. Il contatto della linea monocito-macrofagica con il patogeno tramite recettori toll-like (TRL) induce a livello citoplasmatico l'attivazione enzimatica della vitamina D che, legandosi al recettore VDR, dà il via alla trascrizione di diversi fattori antibatterici, tra cui la catelicidina e la beta-defensina 2, in grado di distruggere i batteri. È stato proposto pertanto che le infezioni e le lesioni della pelle portano all'attivazione dell'enzima 1 α -idrossilasi e alla sovra espressione del VDR, che a sua volta porta a un aumento della produzione di vitamina D attivata e peptidi antimicrobici.

Il meccanismo protettivo appena descritto non potrà

tuttavia funzionare nel caso in cui il soggetto presenti condizioni carenziali di vitamina D. Nei pazienti con tubercolosi infatti l'esposizione solare esercitava un effetto positivo, proprio perché in questo modo si rendeva disponibile la vitamina D. Le catelicidine e defensine in realtà sono peptidi antimicrobici attivi non solo contro il micobatterio della tubercolosi, ma anche contro altri batteri, oltre a presentare una certa attività antivirale e antifungina. È dunque importante sottolineare come lo stato carenziale di vitamina D possa interferire negativamente sulle difese dell'organismo dalle infezioni in generale.

La vitamina D, come già accennato, è in grado di modulare anche l'attività dei linfociti. In generale si può affermare che la vitamina D attivata con azione paracrina agisce sulla differenziazione dei linfociti Th1 e sui linfociti Th2, favorendo la risposta Th2 ⁸. Il bilancio tra queste due diverse tipologie di risposta immunitaria è fondamentale nella gestione della reazione dell'organismo alle aggressioni patogene. Infatti, la risposta Th1 ha un'azione di amplificazione della risposta tramite citochine pro-infiammatorie (per esempio IFN-gamma). Al contrario la risposta Th2 ha un ruolo antinfiammatorio, producendo citochine ad analogo significato quali l'IL-4, -5 e -10, che riducono lo sviluppo di linfociti Th1 e Th17. L'azione della vitamina D sull'immunità adattativa è quindi proprio quella di modulare la risposta infiammatoria, al fine di limitarne il danno tissutale.

Vitamina D e attività antibatterica

La patogenesi della DA, come già descritto, viene attribuita a una disfunzione sia della barriera cutanea, sia della barriera antimicrobica dello strato corneo.

La vitamina D, a livello della barriera cutanea, non solo contribuisce alla produzione della componente lipidica e quindi alla funzione difensiva della cute, bensì modula anche l'espressione della filaggrina, proteina strutturale che regola la permeabilità dell'epidermide ⁹⁻¹⁰. Numerosi studi hanno dimostrato peraltro che polimorfismi del gene codificante per la filaggrina costituiscono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di una forma di DA più precoce, severa e persistente, e per una sensibilizzazione allergica (come conseguenza dell'aumentata permeabilità epidermica ai vari allergeni) ¹¹⁻¹³.

Oltre che sui lipidi, la vitamina D agisce anche sui cheratinociti, modulandone proliferazione e differenziazione ¹⁴⁻¹⁵.

È stato documentato inoltre che chi è affetto da DA presenta un rischio maggiore di colonizzazione cutanea da SA, uno tra i batteri più temuti e studiati in questa patologia. Le evidenze scientifiche mostrano a tal proposito che circa il 90% dei pazienti con DA è colonizzato dallo SA (di cui il 15% con positività per lo SA meticillino-

resistente) vs il 5-30% di individui non atopici¹⁶⁻¹⁹. Tale colonizzazione stimola la produzione di citochine proinfiammatorie da parte del sistema immunitario cutaneo, creando i presupposti per una cronicizzazione dell'infezione. La colonizzazione è maggiore nella cute del soggetto atopico per numerosi motivi, tra cui la ridotta produzione di peptidi ad azione antimicrobica, in particolare di catelicidina e beta-defensina 2^{11,20}.

La supplementazione con vitamina D ha mostrato negli individui atopici la capacità di indurre nella cute la sintesi di alcuni importanti peptidi antimicrobici, tra cui quella della catelicidina. Hata e collaboratori hanno osservato infatti un significativo incremento dell'espressione del peptide antimicrobico catelicidina nelle biopsie della cute lesionata supplementando con 4000 UI di vitamina D3 per 21 giorni soggetti affetti da eczema atopico da moderato a grave²¹.

A tal proposito uno studio ha dimostrato una correlazione inversa tra i livelli sierici di vitamina D e la colonizzazione cutanea da parte dello SA meticillino-resistente nei soggetti con DA²².

Wang e collaboratori hanno rilevato che i promotori dei geni della catelicidina e beta defensina 2 contengono VDRE (i cosiddetti elementi che rispondono alla vitamina D)²³.

In conclusione, in caso di infezione o cute danneggiata, l'attivazione del recettore TLR2 determina l'espressione dell'enzima 1 α -idrossilasi, inducendo la conversione del 25-idrossicolecalciferolo in 1,25(OH)2D, il metabolita at-

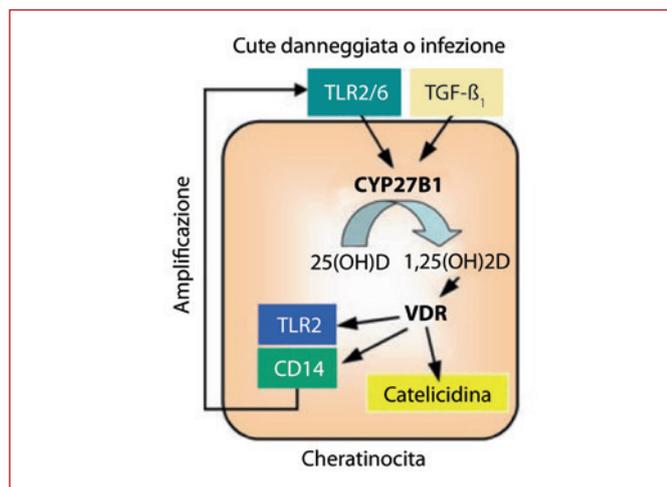


Figura 1.

Vitamina D e immunità innata nei cheratinociti (da Schaubert et al., 2007, mod.)²⁴.

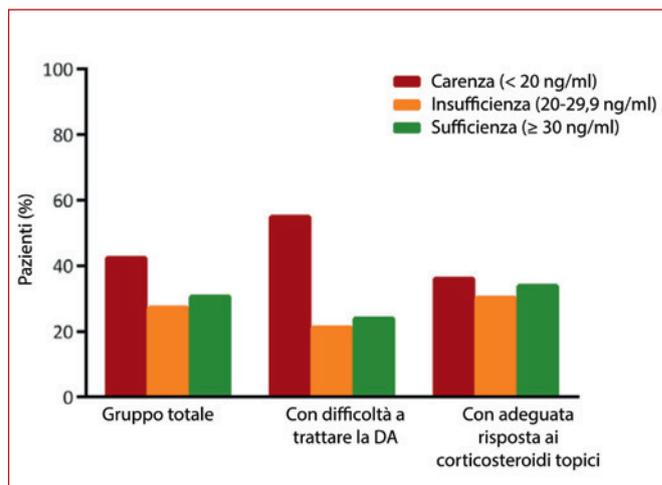


Figura 2.

Concentrazione sierica di 25(OH) vitamina D in relazione alla gravità della DA. I pazienti difficili da trattare avevano un rischio più elevato di essere carenti di vitamina D rispetto ai pazienti con una risposta adeguata ai corticosteroidi topici (OR 2,17; IC 95% 1,21-3,88) (da van der Schaft et al., 2016, mod.)²⁷.

tivo, e la successiva induzione di catelicidina (Fig. 1)²⁴. I cheratinociti infatti sono cellule che non solo esprimono il VDR, ma possiedono gli enzimi (25-idrossilasi, 1 α -idrossilasi) necessari per metabolizzare la vitamina D nel suo metabolita attivo calcitriolo.

Carenza di vitamina D e dermatite atopica

Numerosi studi hanno verificato la relazione tra stato vitaminico D e DA.

Studi epidemiologici mostrano come bambini nati nella stagione invernale o autunnale siano più a rischio di sviluppare la DA rispetto ai nati nella stagione estiva o primaverile, quando il livello sierico di vitamina D è più elevato grazie all'esposizione alla luce solare²⁵. Studi su sangue cordonale hanno inoltre mostrato una correlazione inversamente proporzionale tra i livelli di vitamina D e il rischio di contrarre DA durante l'infanzia²⁶.

In uno studio recentemente pubblicato condotto su 210 pazienti con DA, il 70% circa ha mostrato uno stato vitaminico D insufficiente/carente. In particolare, l'analisi dei dati in relazione alla gravità della malattia ha rilevato come nel sottogruppo di pazienti difficili da trattare farmacologicamente, ben il 76% fosse ipovitaminosico D (Fig. 2)²⁷.

Cheng e collaboratori in uno studio trasversale condotto su 392 pazienti (età media 35 anni) affetti dalla malattia hanno registrato livelli di 25(OH)D inferiori a 20 ng/ml nel 78% circa di questi (Fig. 3)²⁸.

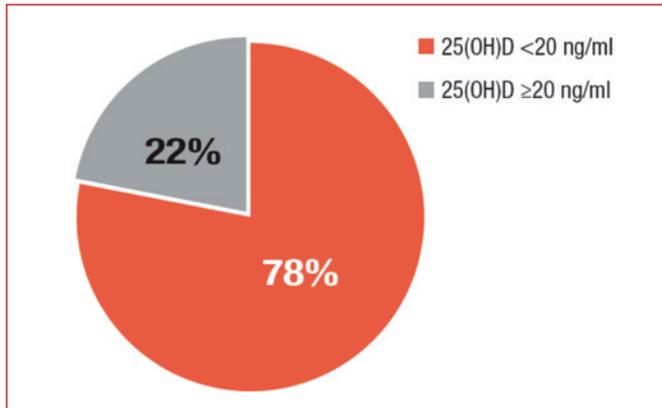


Figura 3. Stato vitaminico D nei pazienti affetti da DA (da Cheng et al., 2014, mod.)²⁸.

Un altro studio, caso-controllo, condotto su circa 500 bambini (età media 10 anni) con DA ha rilevato livelli di vitamina D inferiori a 10 ng/ml in circa il 50% dei casi. Non solo, lo studio ha mostrato anche una correlazione inversa tra le concentrazioni sieriche di vitamina D e la gravità a breve e lungo termine della malattia²⁹.

In uno studio caso-controllo, Oren e collaboratori hanno osservato che i pazienti con deficit di vitamina D avevano una probabilità 5 volte superiore ai controlli di presentare DA ($p < 0,005$)³⁰. In un altro studio ancora, circa 80% di pazienti affetti dalla malattia è risultato carente di vitamina D e la frequenza di infezioni batteriche cutanee è risultata più elevata nei pazienti con livelli più bassi di vitamina D³¹.

Infine, uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato condotto su individui che hanno ricevuto 1600 UI/die di vitamina D3 ha mostrato dopo 60 giorni un miglioramento significativo non solo dello stato vita-

minico D rispetto al basale, ma anche della gravità della DA³². Lo studio documenta inoltre significativi miglioramenti nello SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) in seguito a supplementazione con vitamina D.

Conclusioni

La vitamina D svolge importanti azioni anche al di fuori del tessuto muscolo-scheletrico. È nota infatti la presenza in numerosi tipi cellulari non solo dei recettori per la vitamina D, ma anche dell'1 α -idrossilasi, un enzima che rende possibile la sintesi extrarenale di calcitriolo. La produzione locale di calcitriolo sembra implicata in una serie di azioni autocrine e paracrine che si ritiene possano spiegare gli effetti extrascheletrici della vitamina D. Le evidenze disponibili mostrano tuttavia come la carenza di vitamina D sia riscontrata in una percentuale piuttosto elevata di soggetti affetti da patologie dermatologiche estese, non solo psoriasici, ma anche atopici. Dai dati sopra esposti, emerge per esempio come sia la vitamina D che i microrganismi abbiano un ruolo importante nella DA e dovrebbero essere considerati attentamente nel trattamento di tali pazienti, soprattutto nei casi resistenti a terapia. La vitamina D infatti gioca un ruolo importante nella fisiologia delle difese immunitarie cutanee e nella protezione dalle colonizzazioni dei patogeni e infezioni.

In attesa che si rendano disponibili ulteriori studi d'intervento condotti in questo ambito, data l'importanza della vitamina D e del suo ruolo fisiologico, dobbiamo considerare il raggiungimento e il mantenimento di un adeguato stato vitaminico D una strategia da implementare nei pazienti con bassi valori sierici di vitamina D o che comunque peggiorano durante l'inverno.

Bibliografia

- Hollis BW, Wagner CL. *Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4619-28.
- Lang PO, Samaras N, Samaras D, et al. *How important is vitamin D in preventing infections?* Osteoporos Int 2013;24:1537-53.
- Laird E, McNulty H, Ward M, et al. *Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults.* J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1807-15.
- De Vita F, Lauretani F, Bauer J, et al. *Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals.* Age (Dordr) 2014;36:9694.
- Prignano F. *Focus on vitamin D.* Prog in Nutr 2014;16:143-51.
- Dermatite atopica. Linee guida SIDeMaST 2016-2017* (www.sidemast.org).
- Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. *Vitamin D: not just bone, but also immunity.* Minerva Med 2016;107:452-60.
- Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. *An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases.* Can J Physiol Pharmacol 2015;93:363-8.

- ⁹ Bikle DD, Pillai S, Gee E, et al. *Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes by interferon-gamma*. *Endocrinology* 1989;124:655-60.
- ¹⁰ Novak N, Leung DYM. *Advances in atopic dermatitis*. *Curr Opin Immunol* 2011;23:778-83.
- ¹¹ Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. *Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.e7.
- ¹² Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
- ¹³ Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, et al. *Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:82-91.
- ¹⁴ Bikle DD. *Vitamin D metabolism and function in the skin*. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:80-9.
- ¹⁵ Gurlek A. *Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation*. *Endocr Rev* 2002;23:763-86.
- ¹⁶ Breuer K, Kapp A, Werfel T. *Bacterial infections and atopic dermatitis*. *Allergy* 2001;56:1034-41.
- ¹⁷ Roll A, Cozzio A, Fischer B, et al. *Microbial colonization and atopic dermatitis*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:373-8.
- ¹⁸ Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol* 2008;25:528-34.
- ¹⁹ Min TK, Jong Yang H, Lee HW, et al. *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin d and methicillin resistant staphylococcus aureus skin infection in atopic deramtitis*. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:138-43.
- ²⁰ Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis*. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
- ²¹ Hata TR, Kotal P, Jackson M, et al. *Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
- ²² Min TK, Jong Yang H, Lee HW, et al. *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin d and methicillin resistant staphylococcus aureus skin infection in atopic dermatitis*. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:138-43.
- ²³ Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. *J Immunol* 2014;1;173:2909-12.
- ²⁴ Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. *Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism*. *J Clin Invest* 2007;117:803-11.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al. *Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-53.
- ²⁷ van der Schaft J, Ariens LF, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. *Serum vitamin D status in adult patients with atopic dermatitis: recommendations for daily practice*. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1257-9.
- ²⁸ Cheng HM, Kim S, Park GH, et al. *Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1048-55.
- ²⁹ Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. *Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:30-5.
- ³⁰ Oren E, Banerji A, Camargo CA. *Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:533-4.
- ³¹ Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. *Vitamin D effects in atopic dermatitis*. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:238-44.
- ³² Amestejani M1, 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.