



Introdução da Suplementação da Vitamina D Oral e o Aumento da Pandemia de Alergia

Mathias Wjst

Sumário

A história da pandemia alérgica está muito bem documentada permitindo-nos, desta maneira, colocar a hipótese alérgica sobre a vitamina D no seu contexto histórico. A proposta deste estudo é comparar a incidência de raquitismo, ingestão de vitamina D e incidência de alergias em um intervalo de 50 anos, considerando-se a análise retrospectiva da literatura desde 1880.

As cidades inglesas no ano de 1880 eram caracterizadas por uma alta prevalência de raquitismo, pelo começo da produção comercial do óleo de fígado de bacalhau e pela ausência quase total de quaisquer doenças alérgicas. Em 1930 a incidência da febre do feno já havia atingido quase 3% em países de anglofônicos, onde o óleo de fígado de bacalhau era usado com maior frequência no tratamento de raquitismo. Em 1980 a vitamina D era usada em todos os países industrializados como suplemento em comidas para bebês, com isso eliminando quase todos os casos de raquitismo. Ao mesmo tempo o índice de doenças alérgicas atingiu um novo recorde afetando cerca de 30% da população.

As tendências mostraram serem compatíveis com a hipótese da vitamina D embora conclusões diretas não possam ser tiradas. É interessante notar, entretanto, que existem pelo menos dois trabalhos de pesquisa anteriores relacionando a ingestão de vitamina D e alergia (Reed 1930 e Selye 1962) publicados antes que a hipótese moderna da vitamina D fosse proposta em 1999.

A hipótese da alergia à vitamina D atribui a sensibilização inicial contra os alérgenos, durante o período recém-nascido, aos efeitos imunológicos colaterais dos suplementos de vitamina D usados na prevenção de raquitismo¹. O interesse crescente da hipótese da vitamina D é compreensível, pois todas as outras hipóteses sobre a origem da epidemia de alergias falharam totalmente em fornecer respostas claras. Além disso, nenhuma das hipóteses atuais foram testadas para compatibilidade com o desenvolvimento histórico da pandemia da alergia.

Conseqüentemente, pode ser interessante examinar dados históricos sobre a ingestão da vitamina D e a prevalência da alergia. Como método escolhido, uma análise sistemática de artigos publicados no PubMed desde 1950 foi combinada com uma busca em todos os exemplares de *Science* e *Nature* desde 1869. Além disso, o conteúdo atual do Google foi pesquisado além de uma busca manual em livros texto com as palavras-chaves vitamina D (e por análogos químicos) ou alergia entre 1920 até 1950 (veja também os agradecimentos ao final do capítulo).

1880

As manifestações alérgicas em 1880 eram tão raras que seriam consideradas hoje “uma doença órfã”. Isto pode refletir um viés de reconhecimento em uma comunidade que estava preocupada com condições estressantes de sobrevivência tais como a cólera, a tuberculose, a febre tifóide e o sarampo. Não obstante, os sintomas alérgicos foram descritos claramente naquele tempo.

Os poucos estudos sobre as doenças alérgicas do século XIX baseavam-se em um número limitado de casos. O médico britânico Harrison Blackley escreveu em seu livro de 1873 “Febre do Feno: suas causas, tratamento, e prevenção eficaz”：“Mesmo neste país, onde esta entidade teve provavelmente seu início e onde é ainda mais comum do que em qualquer outra parte de Europa, encontram-se médicos que sabem muito pouco sobre ela; e no continente há ainda alguns que nunca ouviram sequer falar dela”². As origens da doença são vagas³. A primeira descrição formal da febre de feno é atribuída a John Bostock, que apresentou seu próprio caso em 1819 à Sociedade de Medicina e Cirurgia de Londres⁴. Outra descrição foi feita em 1859 quando o alemão o Philipp Phoebus de Giessen publicou o primeiro grande estudo da alergia, analisando 158 casos⁵. A amostra incluiu pacientes de muitos hospitais, pois a alergia era uma doença muito rara. Em 1876, o médico americano George Beard, um contemporâneo de Blackley, analisou somente 100 pacientes⁶. No final do século XIX, a prevalência da alergia poderia ser estimada em 0.1% na Inglaterra, assim como nos Estados Unidos da América³. Na Europa continental, não foi senão até 1906 que o termo “Allergie” foi introduzido por Clemens von Pirquet. Em 1880, a vitamina D ainda não era conhecida. Entretanto, 30 anos mais tarde a propriedade anti-raquitismo do fígado do bacalhau foi seguramente estabelecida por Edward Mellanby, um médico inglês, e por Elmer McCollum, um bioquímico americano⁸.

Entretanto, já em meados do século XIX existia “uma tradição popular em algumas áreas, de que o óleo de fígado de bacalhau era um preventivo específico e poderoso, e tal foi endossado por muitos médicos”⁹. Esta tradição estava restrita às áreas costeiras da Inglaterra, da Holanda e da França¹⁰. A produção industrializada do óleo de fígado de bacalhau (como a única fonte de cadeia alimentar da vitamina D naquele tempo) começou somente em 1853 na Noruega, na Groelândia, e na Islândia de acordo com uma revisão histórica¹¹. A razão pode ser a maneira como o óleo de fígado de bacalhau era produzido. Os fígados de bacalhau e as suas vesículas biliares não podiam ser vendidos no mercado de peixe, os pescadores colocavam este lixo nos tambores na frente de suas casas até o fim da estação. Quando os fígados podres estavam em um estágio avançado de putrefação, um óleo amarelo forte e cremoso era liberado. A cor, o cheiro e o gosto, entretanto, impediram qualquer distribuição relevante até 1853, quando foi inventada uma extração com base no vapor. O novo procedimento produziu um óleo mais incolor introduzido no mercado como “O mais fino óleo de fígado de bacalhau Lofotan extraído no vapor”¹¹. A maior parte do óleo era enviada para Hammerfest ou para Bergen, de onde era então exportado para Hamburgo, para Londres e para New York, e foi introduzido no mercado como um fortificante reconstituídor físico. Uma propaganda de um remédio feito com óleo de fígado de

bacalhau na edição de 18 de abril de 1890 da Revista *Science* proclamou a “prevenção ou a cura das tosses e resfriados tanto nos velhos como nos jovens” – efeitos redescobertos somente em 1941¹² e outra vez em 2006¹³. O raquitismo era uma doença comum na Europa e na América do Norte no final do século XIX. Por este motivo, a Associação Médica Britânica conduziu uma pesquisa ampla¹⁴ sobre a doença e concluiu que “primeiramente, sua frequência elevada ocorria em grandes cidades e nos distritos mais povoados, especialmente nas áreas industrializadas, sendo comparativamente rara nos distritos rurais; em segundo lugar, uma tendência maior nas zonas rurais do sul da Inglaterra do que naquelas do norte (...). Na Noruega e na Dinamarca, as estatísticas da presença de raquitismo mostravam um papel pequeno, restrito aos primeiros anos de vida. Os principais são Alemanha, Inglaterra, Holanda, Bélgica, França e Itália do Norte enquanto a Itália do Sul, as províncias do sul da Espanha, a Turquia e a Grécia, apresentavam uma imunidade notável a ela.” A maioria dos casos eram certamente brandos, entretanto, com muitas pessoas sendo afetadas nas áreas endêmicas. De acordo com diversos livros contemporâneos, os sintomas nos lactentes geralmente apareciam no terceiro ou quarto mês de vida, com transpiração e craniotabes (adelgaçamento e amolecimento de zonas da calota craniana infantil, comumente devido a raquitismo ou diminuição da espessura e amolecimento dos ossos do crânio). O raquitismo apresentava um pico de incidência sazonal, com a maioria dos casos no outono. As teorias da origem eram muitas¹⁰, variando desde a genética, alteração nutricional, dieta precária, acidez, manifestação da sífilis ou de outra origem infecciosa, doença tireóide, da paratireóide, da glândula adrenal, alguns gases nocivos, “falta da higiene”, e falta de luz solar. Mesmo os animais no Jardim Zoológico de Londres foram afetados pelo raquitismo; os retratos na *National Gallery* em Londres ainda mostram crianças raquíticas¹⁵. Em alguns distritos ingleses mais da metade da população foi afetada pelo raquitismo – a incidência foi tão alta que se tornou conhecida como “a doença inglesa” na Europa continental. A situação nas cidades inglesas em 1880 pode desta maneira ser caracterizada por uma grande predominância do raquitismo, pelo início da produção industrial de óleo de fígado de bacalhau, e pela incidência baixa da doença alérgica.

1930

Considera-se que havia uma baixa prevalência de alergia em 1930, embora esta visão não tenha suporte nos relatórios contemporâneos. Devido ao aumento das demandas dos pacientes, em 1897 a Associação da Febre de Feno Alemã (Heufieberbund) foi fundada em Helgoland. Por volta de 1928, a prevalência da febre de feno aumentou de alguns poucos pacientes acometidos para aproximadamente 1%¹⁶, o que é consistente com os dados de uma carta (não-publicada) do ex-presidente da Associação da Febre de Feno ao diretor do Instituto Robert Koch em Berlim, em 1935. Scheppegrell³ relatou aproximadamente 1.2 milhões de pessoas acometidas pela febre de feno em 1922, nos Estados Unidos. Logo após um curto espaço de tempo este número aumentou para cerca de 4 - 5 milhões de pessoas acometidas, correspondendo a uma prevalência de 3%⁷. Além deste primeiro aumento na prevalência da alergia, a observação mais notável foi seu deslocamento das camadas mais aristocráticas da sociedade, ocorrendo agora

em todas as classes sociais: “cada um de nós tem a peste dentro de si; ninguém na terra está livre dela” (da novela “A Peste “de Camus). As classes sociais mais altas tinham tratamentos clínicos melhores e disponibilidade de vitaminas, mas sua extensão para as classes sociais mais baixas poderia ser o indicativo de que as pessoas em geral teriam igualmente acesso a estas substâncias.

Como Jackson afirma em seu livro “Alergia - A História de uma Doença Moderna”¹⁸, a prevalência da alergia mudou muito lentamente durante os anos seguintes, antes de alcançar as proporções epidêmicas no mundo ocidental de hoje. “Na Suíça, por exemplo, a prevalência da febre de feno aumentou de cerca de 0,82% em 1926 para 5% em 1958, atingindo aproximadamente 10 % nos anos 80. Além da Europa, os estudos epidemiológicos forneceram provas mais que concludentes de tendências de aumento na maioria das doenças alérgicas durante a segunda metade do século XX, especialmente na Nova Zelândia, na América do Norte e na Austrália”¹⁸.

Este aumento aparente na prevalência da alergia é seguido por um aumento regular na produção de óleo de fígado de bacalhau. Em 1927, a Noruega exportou a maior parte de seu óleo de fígado de bacalhau para os Estados Unidos (35.127 hectolitros), para a Grã Bretanha (16.000 hectolitros) e para Alemanha (9.537 hectolitros). Além disso, os metabolitos da vitamina D já podiam ser quimicamente caracterizados devido ao trabalho inovador de Adolf Windaus¹⁹ no início dos anos 20, e com o efeito anti-raquitico da vitamina D firmemente estabelecido por Mellanby e por McCollum⁸.

Devido ao fato de que o raquitismo estava tão disseminado nos países de língua inglesa, o maior interesse era suplementar sua população com o óleo de fígado de bacalhau. Além disso, em 1927 foi introduzido no mercado um medicamento, o Vigantol, uma ergosterina irradiada, pela E. Merck AG, que produziu entre 2 - 3 Kg de vitamina D₂ por o ano. A produção aumentou após 1938 para até 40 Kg, mas cessou em 1945 e foi iniciada novamente em 1949 (efeito da segunda guerra mundial).

O laboratório Merck AG vendia uma combinação da vitamina A e da vitamina D (que já estava no mercado nos anos pré-guerra). Esta combinação, que mimetiza o elevado índice de vitamina A e de vitamina D do óleo de fígado de bacalhau parece antagonizar os efeitos imunológicos da vitamina D^{20,21}. Desta maneira os efeitos do óleo de fígado de bacalhau não podem ser inteiramente comparáveis à produção quimicamente sintetizada da vitamina D. Outra diferença é que a base oleosa do extrato do fígado de bacalhau pode ter propriedades menos alergênicas que a solução aquosa usada para alguns suplementos de vitamina D²². Finalmente, o óleo de fígado de bacalhau era dado somente às crianças maiores e não às crianças recém-nascidas cujo sistema imunológico ainda está se adaptando ao ambiente²³. Na Inglaterra em 1930, entretanto, a prevalência de raquitismo ainda era elevada, com a poluição do ar evitando a fonte natural da vitamina D pela exposição à luz solar. Durante os anos 30 e 40, foi criada a palavra em inglês “*smog*” para o tipo de poluição do ar em Londres. Além disso, as estatísticas da prevalência de raquitismo na Alemanha em 1930 podem ser obtidas de uma pesquisa em Munique mostrando que 38% das crianças apresentaram sinais leves de raquitis-

mo²⁴. Entretanto, com lâmpadas de ultravioleta (UV), óleo de fígado de bacalhau e a vitamina D sintética, a cura para o raquitismo já havia sido encontrada. Não foi senão muito mais tarde que a vitamina D foi amplamente usada na prevenção do raquitismo. Em resumo, a prevalência da febre de feno em 1930 era ainda ao redor 3% nos países industrializados, mas um aumento um pouco maior era já aparente nos países de língua inglesa. O óleo de fígado de bacalhau era usado para o tratamento do raquitismo, mas foi empregado, de maneira profilática no recém-nascido, somente nas décadas seguintes.

1980

A prevalência da alergia pareceu estabilizar-se durante os anos do pós-guerra com outro aumento ao final dos anos 70²⁵. No final da década de 1980 os dados padronizados da prevalência nas crianças (ISAAC)²⁶ e adultos (ECRHS)²⁷ mostraram claramente que a prevalência mais elevada estava nos países industrializados. Este também é o resultado de uma análise mais recente mostrando, ao longo de um ano, um índice elevado de doenças alérgicas nos países de língua inglesa²⁸.

A profilaxia com a vitamina D foi mais ou menos descontinuada durante a segunda guerra mundial na Alemanha, onde a fonte da vitamina D era difícil. Somente nos anos 50 a profilaxia para o raquitismo foi introduzida por parteiras na Baviera²⁹ e, pouco a pouco, adotada por outros estados alemães. Quando diversos casos da hipervitaminose ocorreram devido às quantidades elevadas da vitamina D, o presidente da Sociedade Alemã de Pediatria emitiu um alerta para o uso de um esquema profilático padrão. Apesar desta advertência, em 1971 foi estabelecido um programa central de orientação infantil que incluiu doses orais diárias da vitamina D₃ entre 500 UI a 1.000 UI por dia.

A vitamina D é vendida livremente, hoje em dia, no balcão das farmácias. Além disso, é adicionada à maioria dos produtos alimentícios comerciais para bebês embora a própria substância nunca tenha sido submetida aos rigorosos testes pré-clínicos esperados para um produto quimicamente sintetizado. A dose é estabelecida ainda pela maioria como “equivalente de uma colher de óleo de fígado de bacalhau”.

Em decorrência do uso eficiente da vitamina D, o raquitismo praticamente desapareceu na Inglaterra. Apesar de terem surgido alguns surtos pequenos de raquitismo nos anos 60, estes foram observadas na maior parte em imigrantes de pele escura. Por mais de uma década o número total não excedeu a 675 casos em todos os hospitais da Inglaterra e País de Gales¹⁵. O número de crianças hospitalizadas por raquitismo baixou a números insignificantes se comparados ao enorme problema de saúde pública apresentado em décadas anteriores. O mesmo é igualmente verdadeiro para a Alemanha, onde o raquitismo já não tem um papel relevante. Entre 1978 e 1988 somente 100 casos foram observados na cidade de Berlim²⁹. Resumindo, entre 1980 e 2000 a prevalência da alergia alcançou o seu ponto mais alto com até 30% da população sendo acometida. Hoje, embora o óleo de fígado de bacalhau ainda seja utilizado, a maioria dos alimentos para recém-nascidos contém vitamina D₂ ou D₃ conduzindo desta maneira a uma quase extinção das manifestações clínicas do raquitismo.

Conectando os pontos

Uma coincidência temporal de uma exposição e o resultado como a associação anteriormente mencionada, não pode fornecer nenhuma prova da causalidade embora possa ser vista como outra peça do quebra-cabeça. De um lado, a ausência de uma coincidência temporal forneceria um argumento forte contra toda a hipótese dada. Infelizmente, a hipótese de prevalência da higiene nunca foi testada para explicar o desenvolvimento histórico da alergia, embora houvesse muitas características que poderiam ter sido testadas como o número de irmãos, freqüentar creches ou de exposição a produtos agrícolas. Reivindicou-se repetidamente que a ingestão de leite não pasteurizado protegeria contra a alergia ³¹, embora a história da pasteurização tornasse esta relação improvável ³². Pasteur desenvolveu a pasteurização (daí o nome em sua homenagem), em 1864, sendo o procedimento introduzido em 1889. Por volta de 1920 todo o leite comercializado já era submetido à pasteurização nos Estados Unidos. Diante desta consideração a pasteurização não pode ser a culpada, embora sua falta (e além do mais, leite suplementado com vitamina) possa certamente estar relacionada a taxas baixas da alergia. É igualmente improvável de um ponto de vista histórico que os baixos níveis da vitamina na população possam estar relacionados à alergia como reivindicados por um grupo ³³⁻³⁴.

Outra pergunta é se uma associação da vitamina D e alergia foi percebida anteriormente - por exemplo, quando nem o uso da vitamina D nem as alergias estavam tão disseminados. Existem pelo menos dois relatórios anteriores. Em 1932 Reed ³⁵ citou uma referência de um pesquisador que "... empregou coelhos raquíticos e comparou suas reações àquelas dos hipervitaminados com o vigantol. Encontrou-se que, em ambos os grupos, havia um prejuízo da formação de anticorpos fixadores de complemento, porém a formação da precipitina e da hemolisina estava aumentada. Ambas as circunstâncias intensificavam a anafilaxia ativa e passiva. Geralmente, as alterações foram mais pronunciadas na hipervitaminose que na sua deficiência". Em outro relatório do eminente Hans Selye em 1962, que trabalhou com os ratos pré-tratados com um análogo da vitamina D antes de serem sensibilizados com clara de ovo. Ele descreve a reação resultante como uma "calcifilaxia" (uma analogia à "anafilaxia" - a imunoglobulina E foi descoberta somente seis anos mais tarde). Um editorial publicado na Revista *Science* ³⁶ deixou claro que "os investigadores que replicarem o trabalho de laboratório de Selye levantarão a questão sobre a premissa principal da calcifilaxia. É uma condição alérgica ou um estado de hipersensibilidade (uma manifestação dependente de uma resposta alterada dependente de um agente sensibilizador e capaz de causar provocação alérgica) ou seria mais bem definido por algum outro conceito?"

Somente em 1999, quando o processo básico de sensibilização foi associado aos efeitos de imunização dos suplementos orais da vitamina D ¹, que os pesquisadores chegaram a uma resposta preliminar a esta pergunta. Uma série de estudos clínicos e epidemiológicos ³⁷⁻⁴² forneceu evidências adicionais, embora estas não sejam ainda a resposta final. Pesquisas recentes não publicadas mostram que pode haver uma relação complicada entre a fonte externa, produção endógena, metabolismo, sinalizando vias para o desenvolvimento da alergia. A identificação de um fator

associado repetidamente com a sensibilização alérgica nos dá a oportunidade de pensar sobre estratégias racionais para a prevenção da alergia sempre que ensaios clínicos aleatórios forem planejados ou mesmo estejam em andamento.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Rasso Ranzinger do *Helmholtz Research Center Library* de Munique, à Erika Jäger da Biblioteca de TUM em Garching, à Matthias Meissner do *Berlin Document Center* de Berlim, à Thomas Mayerle de BIS Marburg e à Ann Hyde da *British Library* de Londres, por sua hospitalidade e apoio. Da mesma forma, gostaria de agradecer à Sigrid Dold, Katrin Pukelsheim e Loems Ziegler-Heitbrock pelos seus comentários, bem como à Carol Oberschmidt pela revisão crítica do texto.

Referências bibliográficas

1. Wjst M, Dold S (1999) Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 54: 757-759.
2. Blackley CH (1873) *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay-Fever or Hay-Asthma)*. Ballière-Tindall & Cox, London.
3. Schadewaldt H (1980) *Geschichte der Allergie*. dustri Verlag.
4. Bostock J (1828) Case of a periodical affection of the eyes and chest. *Medico-Chirurgical Transactions* 14: 437-446.
5. Phoebus P (1862) *Der typische Frühsommer-Katarrh, oder, das sogenannte Heufieber, Heu-Asthma: J. Rickersche Buchhandlung*.
6. George MB (1876) *Hay-fever; Or, Summer Catarrh; Its Nature and Treatment*. New York: Harper and Bros. .
7. Emanuel MB (1988) Hay fever, a post industrial revolution epidemic: a history of its growth during the 19th century. *Clinical Allergy* 18: 295-304.
8. Rajakumar K (2003) Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 112: e132-e135.
9. Carpenter KJ, Zhao L (1999) Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. *The Journal of Nutrition* 129: 923-927.
10. Park EA (1923) The etiology of rickets. *Physiol Rev* 3: 642s.
11. Frantz Peckel M (1895) *Cod-liver oil and chemistry*. London, Christiana, P. Möller.
12. Spiesman EG (1941) Massive doses of vitamins A and D in the prevention of the common cold. *Archives of Otolaryngology*: 787-791.
13. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, et al. (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection* 134: 1129-1140.
14. Palm T (1890) The geographical distribution and aetiology of rickets. *Practitioner* 45: 270-279, 321-342.
15. Stephen JM (1975) Epidemiological and dietary aspects of rickets and osteomalacia. *The Proceedings of the Nutrition Society* 34: 131-138.

16. Hansen K (1928) Die Kausaltherapie des Heufiebers durch Desensibilisierung. *DMW* 54: 1447.
17. Service WC (1939) The incidence of major allergic diseases in Colorado Springs. *JAMA* 112: 2034.
18. Jackson M (2007) *Allergy: The History of a Modern Malady*: Reaktion Books.
19. Haas J (2004) *Vigantol*. Heidelberger Schriften zur Pharmazie- und Naturwissenschaftsgeschichte, Band 20 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
20. Cao X, Teitelbaum SL, Zhu HJ, Zhang L, Feng X, et al. (1996) Competition for a unique response element mediates retinoic acid inhibition of vitamin D3-stimulated transcription. *The Journal of Biological Chemistry* 271: 20650-20654.
21. Strober W (2008) Vitamin A rewrites the ABCs of oral tolerance. *Mucosal Immunol* 1: 92-95.
22. Kull I, Bergström A, Melén E, Lilja G, van Hage M, et al. (2006) Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118: 1299-1304.
23. Björkstén B (2008) Environmental influences on the development of the immune system: consequences for disease outcome. *Nestlé Nutrition Workshop Series Paediatric Programme* 61: 243-254.
24. von Paar V (1935) Über die Rachitis in München im Jahre 1935. 14ff
25. Wjst M (1996) Epidemiologie von Asthma im internationalen Vergleich. *Allergologie* 19: 234.
26. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, et al. (2006) Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368: 733-743.
27. Wjst M, Dharmage S, André E, Norback D, Raheison C, et al. (2005) Latitude, birth date, and allergy. *PLoS Medicine* 2: e294-e294.
28. Eder W, Ege MJ, von Mutius E (2006) The asthma epidemic. *The New England Journal of Medicine* 355: 2226-2235.
29. Wjst M (2004) The Triple T Allergy Hypothesis. *Clinical and Developmental Immunology* 11: 175-180.
30. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine* 357: 266-281.
31. Waser M, Michels KB, Bieli C, Flöstrup H, Pershagen G, et al. (2007) Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 37: 661-670.
32. Steele JH (2000) History, trends, and extent of pasteurization. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217: 175-178.
33. Litonjua AA, Weiss ST (2007) Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 120: 1031-1035.

34. Weiss ST (2008) Asthma in early life: is the hygiene hypothesis correct? *J Pediatr (Rio J)* 84: 475-476.
35. Reed CISHC, Steck IE (1939) *Vitamin D Chemistry, Physiology, Pharmacology, Pathology, Experimental and Clinical Investigations*: The University of Chicago Press.
36. Urist RM (1962) Induced systemic hypersensitivity: Selye's theory. *Science* 137: 120.
37. Moneret-Vautrin DA HR, Kanny G, Ait-Djafer Z (1991) Allergenic peanut oil in milk formulas. *The Lancet* 338: 1149.
38. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY (2004) Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 114: 27-32.
39. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, et al. (2004) Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 1037: 84-95.
40. Back O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B (2009) Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 89: 28-32.
41. Kull I, Bergstrom A, Melen E, Lilja G, van Hage M, et al. (2006) 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* 118: 1299-1304.
42. Nja F, Nystad W, Lodrup Carlsen KC, Hetlevik O, Carlsen KH (2005) Effects of early intake of fruit or vegetables in relation to later asthma and allergic sensitization in school-age children. *Acta Paediatr* 94: 147-154.