

## 난치성 아토피피부염: Recent update and outlook

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 피부과학교실; 서울대학교 인체환경경계생물학연구소, <sup>2</sup>서울의료원 소아청소년과

이동훈<sup>1</sup>, 염혜영<sup>2</sup>

### 서론

아토피피부염은 만성적으로 악화와 호전을 반복하며 가려움증을 동반하는 피부의 염증성 질환으로 기관지 천식, 알레르기비염 등의 다른 알레르기 질환의 가족력이 있는 경우 흔히 나타난다.<sup>1,2</sup> 흔한 피부 질환의 하나로 최근 선진국의 경우 10-20% 정도로 정점에 도달한 것으로 생각되나 개발도상국에서는 아직 증가하고 있는 것으로 생각된다.<sup>1</sup> 한국의 경우 피부과 의사의 직접 검진을 바탕으로 한 최근의 보고를 근거로 소아에서 10% 성인은 3%의 유병률을 보이는 것으로 생각된다.<sup>3</sup> 2008-2011년도 국민건강영양조사(KNHANES)를 이용한 연구에 따르면 어린이의 13.5%가 아토피피부염으로 진단되었으며,<sup>4,5</sup> 2009-2014년 건강보험 자료에 따르면 일부 감소하는 경향을 보인다.<sup>6</sup> 전체 환자의 약 20%가 중등증, 중증 아토피피부염으로 분류된다.<sup>7</sup> 일부 환자에서는 심한 가려움증을 호소하는 광범위한 피부병변이 지속적인 세균, 바이러스, 또는 진균감염과 동반되는 중증의 경과를 보인다.<sup>8</sup> 아토피피부염은 가족력을 포함한 환자 개개인의 유전적 요인, 면역학적 요인 및 환경요인 등의 복잡한 상호작용에 기인하여 발생하는 다인자성 질환들을 포함하는 일종의 증후군으로 여겨진다.<sup>9</sup> 최근 아토피피부염 환자의 경제적 비용을 조사한 논문에서 1년간 아토피피부염 환자의 직접비용은 2,646,372원, 간접 비용은 1,507,068원 이었으며 사회적 부담은 5.8조원에 달할 것으로 추산되었다.<sup>10</sup> 본 원고에서는 아토피피부염의 진단기준, 한국인 아토피피부염의 특성, 중증/난치성 아토피피부염의 특성, 아토피피부염 표현형과 동반 질환에 대한 최근의 결과를 요약하고 향후 맞춤치료를 위한 표현형 분석의 필요성을 제시하고자 한다.

### 본론

#### 1. 아토피피부염 진단 및 중증도 평가

아토피피부염 진단을 위한 여러 기준들이 제시되어 있으며<sup>11</sup> 병원용/의사용과 일반인용 진단기준으

로 나눌 수 있다. 그 중 많이 쓰이는 것이 gold standard로 생각되는 Hanifin & Rajka 진단기준(병원용), International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 진단기준(일반인용), 대한피부과학회/ 대한아토피피부염학회에서 제시한 한국인 아토피피부염 진단기준(병원용)이 있으며,<sup>12</sup> 둔부하 습진 (infragluteal eczema), 머리비듬(scalp scaling), 귀주위 습진(periauricular eczema)이 한국인에서 흔하게 나타난다.<sup>3,13</sup> 최근 설문조사를 통한 non-flexural type의 아토피피부염 진단을 위하여 Reliable Estimation of Atopic dermatitis of ChildHood (REACH) 진단기준이 제시되었으며 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 진단 기준보다 더 우수함을 보였다.<sup>14,15</sup>

아토피피부염의 중증도를 평가하기 위한 다양한 기준 중 EASI (Eczema Area and Severity Index)가 추천되었다.<sup>16</sup> 중증도 기준은 0=clear, 0.1-1=almost clear, 1.1-7.0=mild, 7.1-21.0=moderate, 21.1-50.0=severe, 50.1-72.0=very severe로 구분할 수 있다.<sup>17</sup> 아토피피부염의 중증도는 한 시점의 일회적인 측정이 아니라 장기간에 걸쳐 환자의 중증도를 면밀히 측정하여 임상적 중증도를 결정하는 것이 합리적이다.

아토피피부염의 중심 결과 도메인 증상(core outcome domain symptom)을 도출하기 위한 Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative 결과가 지속적으로 발표되고 있으며 증상 평가를 위하여 Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)을 추천하였다.<sup>18</sup>

아토피피부염 바이오마커에 대한 메타분석 결과 혈청 thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 가 제일 신뢰성 높은 바이오마커로 제시되었으며 그 외 cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK), sE-selectin, macrophage-derived chemokine (MDC), lactate dehydrogenase (LDH), IL-18 등 제시되었다.<sup>19</sup>

## 2. 한국인 아토피피부염의 특성

한국인에서 FLG 돌연변이는 9% 정도로 p.K4022X가 제일 흔하다.<sup>20</sup> 한국인에서 FLG 돌연변이가 있는 아토피피부염의 경우 조기에 발생하며, 호흡기 아토피 경향이 있고, 더 중증 경과를 보이며 피부 hydration의 감소와 관련되어 있다.<sup>21</sup> 최근 연구결과에 따르면 기존에 알려진바와 달리 동아시아 아토피피부염 환자의 경우 FLG 돌연변이가 천식의 위험인자가 아니며, palmoplantar hyperlinearity가 없는 환자의 경우 FLG 돌연변이를 갖지 않는 임상적인 바이오마커로 이용될수 있음을 증명하였다.<sup>20</sup>

아시아 아토피피부염 환자의 경우 유럽-미국(European-American) 아토피피부염 환자와 견선 사이의 표 현형을 보이며 표피과증식, 이상각화증(parakeratosis), TH17 활성화, TH2 증가 등을 포함한다.<sup>22</sup>

## 3. 중증/난치성 아토피피부염

일차 치료로 질병 조절이 되지 않는 중증의 환자들 중 일상생활에 지장을 초래하는 난치성 아토피피부염 환자는 전문 치료기관으로 의뢰하여 악화 요인을 찾아내고 진단을 확인하며 일차 치료에 대한 교육을 강화하고 습윤 드레싱, 광선 치료, 면역조절제, 입원 치료, 알레르겐 면역요법 등을 고려해야 한다.<sup>9</sup> 그러나 이차 치료의 구체적 적응증, 효과 및 부작용에 대한 임상적 지침이 부족하여 진료 현장에서 적극적인 대응이 부족한 것이 현실이다. 실제로 유럽 8개국에서 아토피피부염 진료를 시행하는 임상의를 대상으로 한 다기관 설문조사의 결과에서도 국가별 선호하는 이차 치료가 상이하고 전신적인 면역조절제의 사용을 저해하는 다양한 요인들을 제시하고 있다.<sup>23</sup> 현재 중증/난치성 아토피피부염

의 정의에 대한 합의는 없으며, 기준의 보고에 의하면 2개월, 3개월, 또는 6개월 이상 보습제, 국소 스테로이드, 국소 칼시뉴린 저하제, 경구 항히스타민제를 포함하는 표준적인 치료에 의하여 효과적으로 치료되지 않는 경우를 난치성 아토피피부염으로 정의하고 있다.<sup>24-26</sup> 의사에 의한 진찰소견 이외에 환자의 증상의 심한 정도에 대한 주관적인 기준과 더불어 질병과 관련된 일상생활에 장애를 느끼는 정도 즉, 삶의 질의 감소 또한 임상적 중증도 판정에 종합적으로 고려되어야 할 것으로 판단된다.<sup>9</sup> 최근 allergic sensitization된 중등증-중증 아토피피부염 (SCORAD>=30) 어린이 246명을 대상으로 한 genome-wide association study (GWAS) 결과 IgE locus와 관련된 것으로 생각되는 13q21.31의 SNP와 관련성을 보고 하였으며 표피세포 기능과 면역조절이상과 관련된 NBAS, THEMIS, GATA3, PCDH9, SCAPER 5개의 아토피피부염 표적 유전자를 발굴하였다.<sup>27</sup> 그러나 중증 천식의 경우 최근 클러스터 분석 등을 통하여 임상표현형, 치료, 예후와 관련된 5가지의 특징적인 표현형을 구분하는 등 표현형 구분 연구가 활발하게 진행되고 있는 반면,<sup>28-30</sup> 중증 아토피피부염에 대한 표현형 구분 연구는 추가적인 연구가 필요하다.

#### 4. 최근에 밝혀진 위험인자와 표현형 연구

기존에 알려진 내인성 아토피피부염-외인성 아토피피부염에 대한 개념<sup>31,32</sup> 이외에 아토피피부염 발생과 경과에 대한 유전-환경과의 상호작용이 지속적으로 밝혀지고 있으며 특히 실내외 공기오염, 흡연, 곰팡이 노출, 마이크로바이옴(microbiome)과 항생제 사용에 대한 다양한 연구가 보고되었다.<sup>33-39</sup>

산모가 우울증, 불안을 보이는 경우 태반의 glutathione, 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2가 감소하며 아토피피부염 발생 위험을 높인다.<sup>40</sup> 산후우울증이 있는 경우에도 아토피피부염 발생 위험이 증가하며,<sup>41</sup> 제왕절개, 산전 항생제 노출되는 경우 아토피피부염 발생 위험을 증가시키며 (adjusted odd ratio 5.70) 이러한 관련성은 IL-13 다형성(polymorphism, rs20541)에 의하여 변경되었다.<sup>42</sup> 아토피피부염 환자에서 *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies 수준의 마이크로바이옴 변화가 일어나며<sup>43</sup> 소아와 성인 아토피피부염 간 마이크로바이옴 차이가 보고되었다.<sup>44</sup> 신생아 시기의 개에 대한 노출은 아토피피부염의 위험을 감소시켰으며<sup>45</sup> 신생아 시기의 체지방(adiposity)이 많은 경우 아토피피부염의 발생 위험을 증가시켰다.<sup>46</sup> 어릴 때 곰팡이에 노출되는 것은 아토피피부염의 위험인자이며, 치밀이음(tight junction)을 구성하는 단백질인 claudin-1의 다형성(polymorphism)이 아토피피부염과 IgE 발생에 영향을 줌을 증명하였다.<sup>47</sup> Claudin-1 발현차이를 보이는 마우스 모델을 이용하여 아토피피부염에서 claudin-1의 역할이 증명되었다.<sup>48</sup> 출생월과 아토피피부염 발생에 대한 연구도 발표되었는데 12월, 10월, 11월에 태어난 경우 아토피피부염 위험이 증가되었다.<sup>49</sup> 이유식을 일찍 시작하는 것이 아토피피부염 발생을 예방하는 다기관 연구 결과가 보고되었으며<sup>50</sup> 비타민 D의 경우 성인 아토피피부염과 연관성이 없었다.<sup>51</sup>

아토피피부염 지속(persistence)에 대한 최근의 메타분석에 의하면 80%의 아토피피부염 환자는 진단후 8년까지 지속되지 않으며 5% 이하의 환자가 진단후 20년까지 지속된다. 아토피피부염이 10년 이상 지속된 환자는 3년 또는 5년 지속된 경우보다 더 길게 지속되었으며, 2세 이전에 아토피피부염이 생기는 경우 아토피피부염이 지속되는 경우가 적었다. 아토피피부염은 여자에서 더 지속되었으나 알러겐에 대한 감작(sensitization)과는 관련이 없었고, 심한 아토피피부염의 경우 더 지속됨을 보였다.<sup>52</sup> 조기발생 아토피피부염을 가진 경우 multiple sensitization과, 천식의 가족력이 있는 경우 천식이 발생할 위험이 높았

다.<sup>53</sup> 또한 Lee 등은 6-8세 한국 어린이에 대한 CHEER (Children's HEalth and Environmental Research) 연구를 통하여 아토피피부염 표현형에 대한 latent class 분석을 통하여 4개의 아토피피부염 표현형을 구분하였으며, 조기발생(early onset)후 지속, 혈중 IL-13 증가, 아토피 증가, 지속적으로 증가된 혈중 호산구 비율의 특징을 갖는 아토피행진과 관련된 아토피피부염의 특성을 규명하였다.<sup>54</sup>

## 5. 최근의 연관성 연구

아토피피부염의 중증도가 증가하고 만성이 될수록 음식 알레르기와 관련되었으며 아토피피부염이 음식에 대한 sensitization과 음식 알레르기에 선행한다.<sup>55</sup>

아토피피부염이 적은 신체활동<sup>56</sup>, 심혈관질환<sup>57</sup>, 영양부족<sup>58</sup>, 비만<sup>59</sup>, 고혈압<sup>60</sup>, 우울증<sup>61</sup>, 수면장애<sup>62</sup>, 피부외감염<sup>63</sup>과 연관되어 있음이 보고되었다. 한국인 여성에서 아토피피부염이 비만, 대사증후군 및 관련질환과 관련이 있음을 증명하였다.<sup>64,65</sup>

자가면역질환 관리하여 아토피피부염이 류마티스관절염의 위험증가와 1형 당뇨병의 위험감소와 연관되어 있음이 보고되었으며,<sup>66</sup> 소아 1형 당뇨병이 아토피피부염의 위험을 증가시킴이 보고되었다.<sup>67</sup>

아토피피부염 환자에서 림프종의 위험이 증가하며 (relative risk=1.43) 중증도가 유의한 위험인자로 작용한다. 그러나 아토피피부염 환자에서 급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia)는 감소하며 급성골수성백혈병과는 연관성이 없었다. 최근 아토피피부염과 췌장암, 뇌암, 피부암은 역의 상관관계 또는 연관관계가 없음이 보고되었다.<sup>68</sup>

## 결론

아토피피부염은 다양한 병인에 따른 자연 경과와 중증도를 갖는 질환으로 환자별 진료방침의 수립이 필요하다. 최근 본 워크그룹에서는 아토피피부염 치료 실태에 대한 다기관 설문조사를 시행하여 다양한 임상표현형에 따른 환자별 맞춤 치료 및 관리 계획의 중요성을 증명한 바 있다.<sup>2</sup> 아토피피부염의 치료는 다양한 연령층에서 임상표현형에 따른 환자별 맞춤 치료 및 관리 계획의 수립이 궁극적인 목표가 되어야 하며, 특히 중증 아토피피부염 환자 진료를 위한 효과적인 전신 치료에 대한 지침이 개발되어야 할 것으로 생각한다.

## References

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; **387**: 1109-22.
2. Lee DH, Doh EJ, Lee JY et al. Multicenter questionnaires on the current management of atopic dermatitis in Korea. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016; **4**: 271-5.
3. Kim KH. Current status and characteristics of atopic dermatitis in Korea. *J Korean Med Assoc* 2014; **57**: 208-11.
4. Lee JH, Han KD, Kim KM et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Korean Children Based on Data From the 2008-2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; **8**: 79-83.

5. Ahn K. The Prevalence of Atopic Dermatitis in Korean Children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; **8**: 1-2.
6. Kim BK, Kim JY, Kang MK et al. Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergol Int* 2016; **65**: 186-91.
7. Hanifin JM, Reed ML, Eczema P et al. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis* 2007; **18**: 82-91.
8. Schneider L, Tilles S, Lio P et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; **131**: 295-9 e1-27.
9. Park JS, Kim BJ, Park Y et al. KAAACI Work Group Report on the Treatment of Severe/Recalcitrant Atopic Dermatitis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010; **30**: 255-70.
10. Kim C, Park KY, Ahn S et al. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Korean Patients. *Ann Dermatol* 2015; **27**: 298-305.
11. Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; **30**: 604-18.
12. Lee SC. Various diagnostic criteria for atopic dermatitis. *J Korean Med Assoc* 2014; **57**: 212-7.
13. Kim KH, Hwang JH, Park KC. Periauricular eczematization in childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 1996; **13**: 278-80.
14. Lee SC, Bae JM, Lee HJ et al. Introduction of the Reliable Estimation of Atopic Dermatitis in ChildHood: Novel, Diagnostic Criteria for Childhood Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; **8**: 230-8.
15. Lee SC, Committee of Korean Atopic Dermatitis Association for R. Various diagnostic criteria for atopic dermatitis (AD): A proposal of Reliable Estimation of Atopic Dermatitis in Childhood (REACH) criteria, a novel questionnaire-based diagnostic tool for AD. *J. Dermatol.* 2016; **43**: 376-84.
16. Zhao CY, Tran AQ, Lazo-Dizon JP et al. A pilot comparison study of four clinician-rated atopic dermatitis severity scales. *Br. J. Dermatol.* 2015; **173**: 488-97.
17. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM et al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br. J. Dermatol.* 2015; **172**: 1353-7.
18. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br. J. Dermatol.* 2016; **175**: 69-79.
19. Thijs J, Krastev T, Weidinger S et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; **15**: 453-60.
20. Li K, Oh WJ, Park KY et al. FLG mutations in the East Asian atopic dermatitis patients: genetic and clinical implication. *Exp. Dermatol.* 2016; **25**: 816-8.
21. Park KY, Park MK, Seok J et al. Clinical characteristics of Korean patients with filaggrin-related atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; **41**: 595-600.
22. Noda S, Suarez-Farinás M, Ungar B et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; **136**: 1254-64.
23. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S et al. The European TREatment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br. J. Dermatol.* 2013; **169**: 901-9.
24. Kim JY, Park JS, Park JC et al. Double-filtration plasmapheresis for the treatment of patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Ther. Apher. Dial.* 2013; **17**: 631-7.
25. Nahm DH, Kim ME, Cho SM. Effects of Intramuscular Injection of Autologous Immunoglobulin on Clinical Severity and Serum IgE Concentration in Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatology* 2015; **231**: 145-51.
26. Nahm DH, Lee ES, Park HJ et al. Treatment of atopic dermatitis with a combination of allergen-specific immunotherapy and a histamine-immunoglobulin complex. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008; **146**: 235-40.
27. Kim KW, Myers RA, Lee JH et al. Genome-wide association study of recalcitrant atopic dermatitis in Korean children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; **136**: 678-84 e4.

28. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; **181**: 315-23.
29. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014; **9**: e102987.
30. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; **133**: 1549-56.
31. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2010; **58**: 1-7.
32. Suarez-Farinás M, Dhingra N, Gittler J et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; **132**: 361-70.
33. Kim HJ, Lee E, Lee SH et al. Mold elicits atopic dermatitis by reactive oxygen species: Epidemiology and mechanism studies. *Clin. Immunol.* 2015; **161**: 384-90.
34. Kwon JH, Kim E, Chang MH et al. Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; **26**: 352-8.
35. Kim J, Han Y, Ahn JH et al. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2016; **175**: 357-63.
36. Kim EH, Kim S, Lee JH et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One* 2015; **10**: e0119501.
37. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; **27**: 478-85.
38. Kantor R, Kim A, Thyssen J et al. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016.
39. Huang CC, Wen HJ, Chen PC et al. Prenatal air pollutant exposure and occurrence of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2015; **173**: 981-8.
40. Chang HY, Suh DI, Yang SI et al. Prenatal maternal distress affects atopic dermatitis in offspring mediated by oxidative stress. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; **138**: 468-75 e5.
41. Wang IJ, Wen HJ, Chiang TL et al. Maternal psychologic problems increased the risk of childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; **27**: 169-76.
42. Lee SY, Yu J, Ahn KM et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: a birth cohort study (COCOA). *PLoS One* 2014; **9**: e96603.
43. Song H, Yoo Y, Hwang J et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; **137**: 852-60.
44. Shi B, Bangayan NJ, Curd E et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016.
45. Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J et al. Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis. *Allergy* 2016.
46. O'Donovan SM, J OBH, Murray DM et al. Neonatal adiposity increases the risk of atopic dermatitis during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; **137**: 108-17.
47. Yu HS, Kang MJ, Kwon JW et al. Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; **135**: 827-30 e5.
48. Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y et al. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016; **113**: E4061-8.
49. Kuo CL, Chen TL, Liao CC et al. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nationwide population-based study. *Allergy* 2016; **71**: 1626-31.
50. Turati F, Bertuccio P, Galeone C et al. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy* 2016; **71**: 878-88.
51. Thuesen BH, Heede NG, Tang L et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy* 2015; **70**: 1501-4.

52. Kim JP, Chao LX, Simpson EL et al. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; **75**: 681-7 e11.
53. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E et al. Early-onset atopic dermatitis in children: which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. *PLoS One* 2015; **10**: e0131369.
54. Lee E, Lee SH, Kwon JW et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy* 2016; **71**: 692-700.
55. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; **137**: 1071-8.
56. Silverberg JI, Song J, Pinto D et al. Atopic Dermatitis Is Associated with Less Physical Activity in US Adults. *J. Invest. Dermatol.* 2016; **136**: 1714-6.
57. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy* 2015; **70**: 1300-8.
58. Silverberg JI. Association between childhood atopic dermatitis, malnutrition, and low bone mineral density: a US population-based study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; **26**: 54-61.
59. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; **72**: 606-16 e4.
60. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M et al. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2015; **151**: 144-52.
61. Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J. Invest. Dermatol.* 2015; **135**: 3183-6.
62. Yu SH, Attarian H, Zee P et al. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis* 2016; **27**: 50-8.
63. Strom MA, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous infections in US adults. *Br. J. Dermatol.* 2016.
64. Lee JH, Jung HM, Han KD et al. Association Between Metabolic Syndrome and Atopic Dermatitis in Korean Adults. *Acta Derm. Venereol.* 2016.
65. Lee JH, Han KD, Jung HM et al. Association Between Obesity, Abdominal Obesity, and Adiposity and the Prevalence of Atopic Dermatitis in Young Korean Adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; **8**: 107-14.
66. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; **137**: 130-6.
67. Lin CH, Wei CC, Lin CL et al. Childhood type 1 diabetes may increase the risk of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2016; **174**: 88-94.
68. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J. Invest. Dermatol.* 2016.