

# Vitamina D para el asma. Más cerca de la respuesta

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA.

## RESUMEN

El estudio de las relaciones entre la vitamina D y la patogenia e historia natural del asma ha ido creciendo de manera sustancial a lo largo de las últimas dos décadas. Los datos observacionales disponibles indican, con razonable seguridad, que niveles séricos bajos de calciferol favorecen la aparición de dicha entidad respiratoria en población infantil y, paralelamente, que la hipovitaminosis D aumenta en los asmáticos el grado de hiperrespuesta bronquial, la morbilidad y el riesgo de padecer exacerbaciones. Los hallazgos hasta ahora conocidos tienen plausibilidad biológica, pero no implican necesariamente una asociación causal ni justifican la inclusión del calciferol en el armamentario terapéutico antiasmático. No obstante, los resultados de los diversos ensayos clínicos, controlados con placebo, en los que la vitamina D se ha utilizado para reducir la incidencia o mejorar el control clínico del asma parecen indicar con cierta claridad que la administración de suplementos de vitamina D sí influye a la hora de prevenir el desarrollo de asma durante las primeras etapas de la vida y es capaz de reducir su morbilidad. En cualquier caso, y a pesar de todo, seguimos pendientes del trabajo definitivo que defina el nivel sérico óptimo de vitamina D a alcanzar para alcanzar dichos objetivos y, en definitiva, cuáles son las dosis y la duración del suplemento con calciferol recomendables.

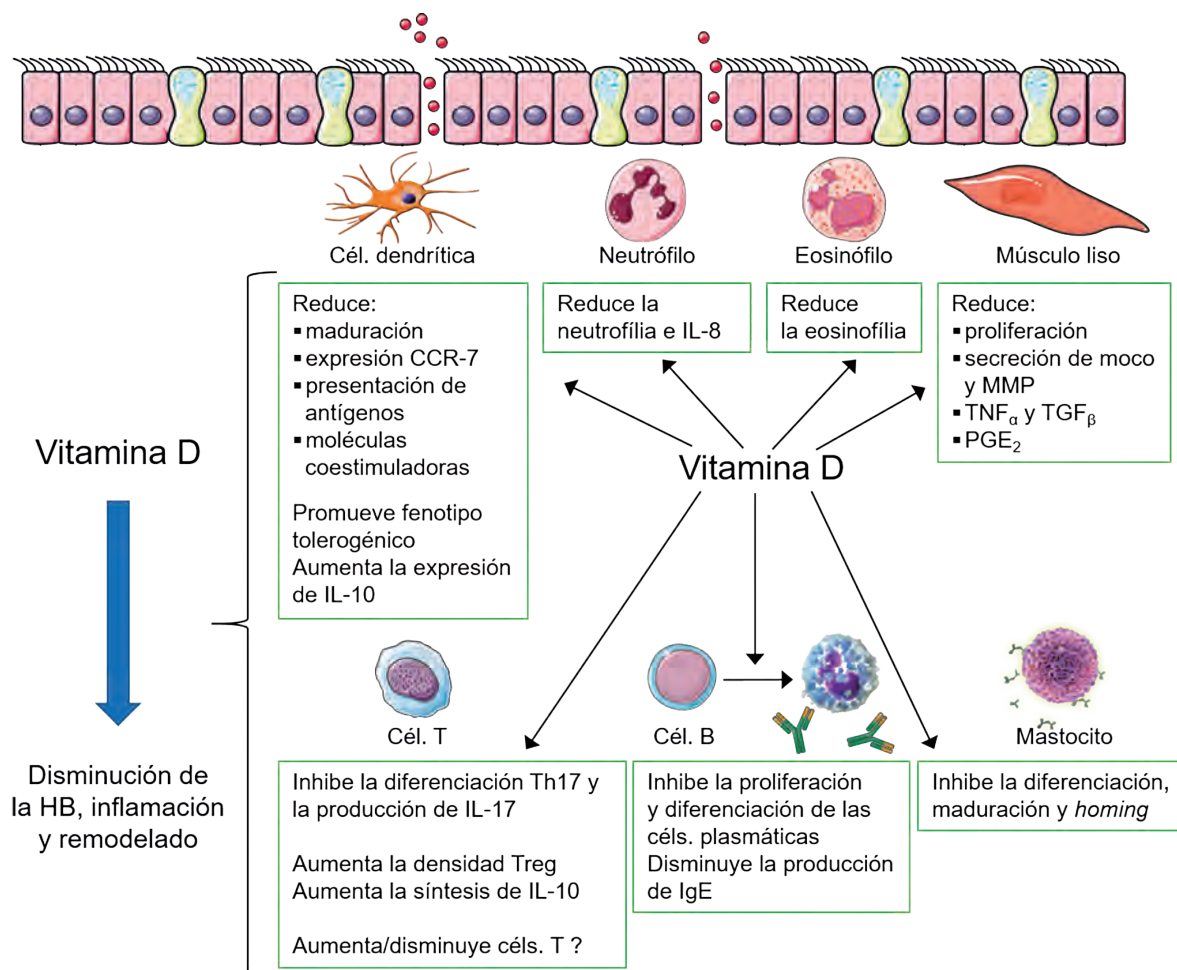
**Palabras Clave:** asma, vitamina D, hipótesis de los viejos amigos, prevención primaria, morbilidad del asma.

**Miguel Perpiñá Tordera**  
Doctor en Medicina y Neumólogo  
Valencia  
[perpina.tordera@gmail.com](mailto:perpina.tordera@gmail.com)

## Introducción

Más allá de su papel en el metabolismo del calcio y la mineralización de la matriz ósea, el interés por la comprensión de las relaciones entre la vitamina D o calciferol y la patogenia e historia natural de diversas patologías ha ido creciendo de manera sustancial a lo largo de las últimas dos décadas. El listado es amplio e incluye, entre otras, a la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, tuberculosis, infecciones del tracto

respiratorio superior, fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma<sup>(1,2)</sup>. El motivo de dicha atención está plenamente justificado. El calciferol es tanto un nutriente liposoluble, como una pre-prohormona que, a través de receptores específicos intracelulares repartidos a lo largo del organismo (epitelio de la vía aérea, células del sistema inmune, endotelio vascular, estómago, colon, placenta...), interviene sobre una miscelánea de procesos fisiológicos (desarrollo del pulmón, modulación de la inmunidad innata y adquirida...)<sup>(3)</sup>. Aceptado el principio, lo lógico



**Figura 1.** Efectos de la vitamina D sobre elementos celulares implicados en la patogénesis del asma. Los datos actualmente disponibles indican que la vitamina D es capaz de: a) atenuar la proliferación y secreción de citoquinas proinflamatorias en el músculo liso de la vía aérea; b) disminuir la maduración y expresión de moléculas coestimuladoras y promover el fenotipo tolerogénico en las células dendríticas; c) reducir la neutrofilia y eosinofilia; d) inhibir la diferenciación de los linfocitos T a Th17, aumentando la densidad de los linfocitos T reguladores; y e) inhibir la proliferación y diferenciación de las células plasmáticas (disminuyendo la producción de IgE) y la diferenciación y maduración de los mastocitos. CCR-7: receptor de quimiocinas (ligandos CCL19 y CCL21); IL: interleucinas; MMP: metaloproteínasa de la matriz; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; TGF $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; PGE $_2$ : prostaglandina E $_2$ . Modificada de referencia n $^o$  4.

es deducir que el déficit menoscaba o altera el funcionamiento de los mismos<sup>(3)</sup>. En el caso del asma sabemos que, además de modular el crecimiento pulmonar, la vitamina D, mediante efectos autocrinos y paracrinos, afecta el comportamiento de elementos celulares implicados en su patogenia (figura 1). De igual forma, numerosas observaciones *in vivo* e *in vitro* permiten conjeturar que el calciferol juega un papel concreto en la prevención primaria de dicha entidad durante la edad pediátrica y, paralelamente, atenúa la morbilidad<sup>(4)</sup>. Sin embargo, aunque los hallazgos hasta ahora conocidos tienen plausibilidad biológica, no implican necesariamente una asociación causal, pueden estar contaminados por variables confusoras y, por supuesto, no justifican *per se* la inclusión del calciferol en el armamentario terapéutico antiasmático. Así las cosas, el objetivo de la presente revisión es poner al corriente lo aportado por los ensayos clínicos aleatorizados en los que la vitamina D es la intervención específica utilizada para intentar reducir la incidencia y/o mejorar el control clínico del asma.

### Suplementos de vitamina D durante el embarazo y reducción del riesgo de asma en niños.

El incremento en determinadas áreas del mundo de la prevalencia del asma y otras situaciones alérgicas<sup>(5)</sup> y la reaparición del déficit de vitamina D afectando a la población general<sup>(6)</sup>, incluso sobre zonas geográficas con abundante exposición solar, son dos realidades epidemiológicas bien contrastadas. No sabemos con exactitud qué o quiénes han sido los responsables subyacentes de ambos fenómenos pero hay indicios sólidos que apuntan en una dirección: la falta de vitamina D quizás amplifica el riesgo de padecer asma. Veamos los argumentos.

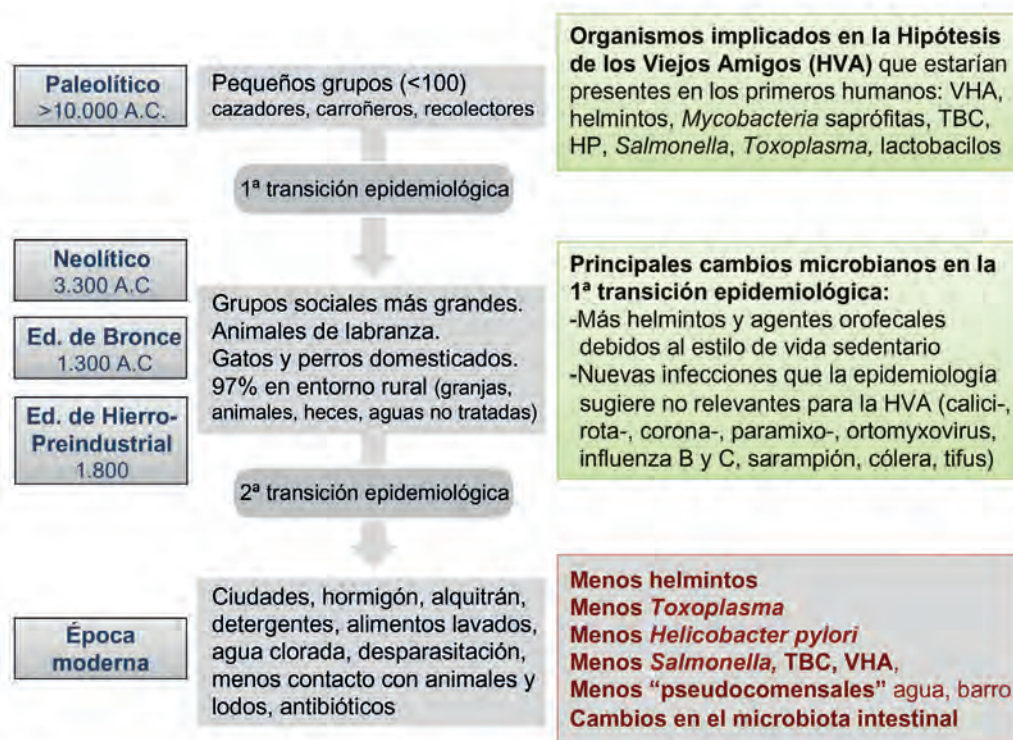
De acuerdo con la conocida hipótesis de la higiene, el aumento del asma, particularmente en niños y adultos jóvenes, reflejaría modificaciones en el patrón de exposición a factores ambientales, ligados a la “occidentalización” de las sociedades, comunes a un gran número de sujetos durante los primeros años de la vida y susceptibles de incitar la sensibilización atópica y/o de fijar la pérdida de tolerancia frente a potenciales antígenos<sup>(7)</sup>.

En la formulación más simple<sup>(8,9,10)</sup>, la hipótesis establece que la reducción de ciertas infecciones adquiridas al inicio del desarrollo entre los miembros de menor edad de las familias (debida a la mejoría de los estándares de vida, los programas de vacunación y/o el uso indiscri-

minado de antibióticos) impacta en el sistema inmune y genera un desequilibrio en las respuestas Th1/Th2, favorable a éstas últimas. Las células presentadoras de antígenos participarían en el mecanismo ya que varios lipopolisacáridos de origen bacteriano son potentes estimuladores de su maduración<sup>(9,10)</sup>.

A pesar de su indudable atractivo, la hipótesis de la higiene no llega a explicar todas las peculiaridades de la epidemia de asma (prevalencias en países suramericanos superiores a las de España o Portugal, relación asma-obesidad, acentuación concomitante de las enfermedades autoinmunes Th1...)<sup>(10)</sup>. Por tal motivo, la hipótesis de la higiene se ha reformulado con lo que Graham Rook ha dado en llamar *hipótesis de los viejos amigos*, de la que daremos una pincelada muy breve<sup>11</sup>.

La *hipótesis de los viejos amigos* pretende abordar, desde una perspectiva darwiniana, el problema del acrecentamiento paulatino vivido en las sociedades urbanas modernas de enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo patologías autoinmunes (esclerosis múltiple, diabetes tipo I), trastornos alérgicos (asma, eccema, fiebre del heno), colitis ulcerosa o Crohn<sup>(12,13,14)</sup>. Para Rook, el concepto cardinal es que la etiopatogenia de estas alteraciones guarda ligazón con una incompatibilidad/incongruencia entre el estilo de vida que los seres humanos disfrutamos en la actualidad y las condiciones bajo las que vivimos a lo largo de los 10.000 últimos años (figura 2)<sup>(11)</sup>. Uno de esos escenarios modificados es la composición microbiana del entorno, dominada por distintos organismos (*los viejos amigos*), con la que coevolucionamos durante miles de generaciones e inductora, como ahora sabemos, de circuitos inmunoreguladores<sup>(11)</sup>. Las bacterias fueron una de las primeras formas de vida y los ancestros más recientes de las bacterias modernas existían hace 2-3 mil millones de años. Los primeros vertebrados (~500 millones de años) y los mamíferos (~200 millones de años) aparecieron en el planeta cuando ya existían 1 millón de bacterias por mL de agua, 10 millones en cada gramo de tierra y, sin duda, una enorme cantidad en sus pieles e intestinos<sup>(11)</sup>. Pues bien, el paradigma esencial es que cualquier organismo que de manera constante ha estado presente durante una parte significativa de la evolución de los mamíferos, debe haber escrito algo en el genoma de esos mamíferos porque la *evolución cambia lo inevitable en necesidad*<sup>(12,13,14)</sup>. A comienzos del siglo XIX, algunas comunidades experimentaron una *transición epidemiológica* en la que las medidas sanitarias y el empleo subsiguiente de antibióticos han menguado (o retrasado) la exposición a organismos ubicuos en las primeras épocas (figura 2). La *inadaptación* del sistema inmunológico a los nuevos amigos sería pues la clave del problema. Sin el contacto con los



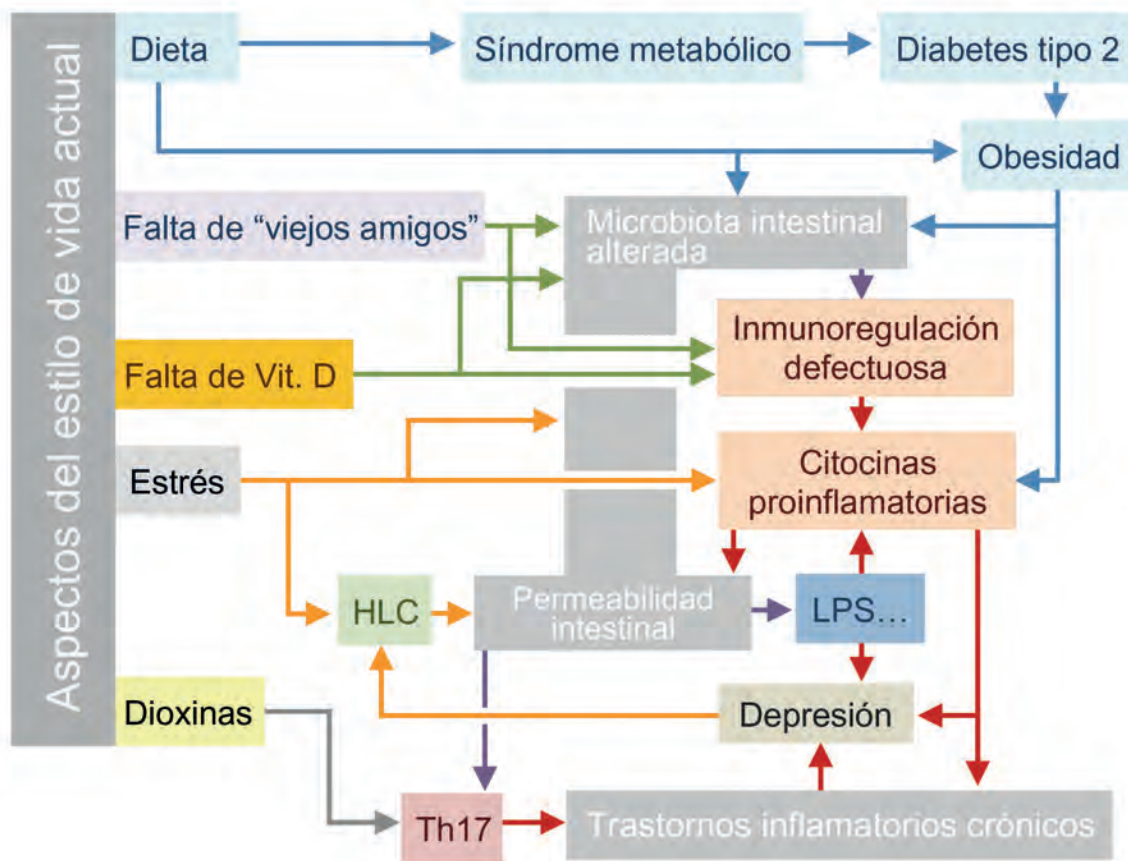
**Figura 2.** Cambios clave de la exposición microbiana implicados en las variaciones de la inmunoregulación contemporáneos, de acuerdo con lo propuesto por Rook, *et al.*, bajo la hipótesis de *los viejos amigos*. Los organismos presentes en las heces y el barro que acompañaron a la especie humana y otros animales a lo largo de la evolución solo comenzaron a reducirse de manera sustancial en nuestro entorno a principios del siglo XIX. Esos organismos ejercen potentes efectos reguladores sobre el sistema inmune de los mamíferos y su reducción correlaciona con el aumento de las enfermedades inflamatorias crónicas. La figura recoge en paralelo los elementos y circunstancias que han ido, a lo largo de los siglos, caracterizando y modificando el entorno de los humanos en grandes áreas del mundo determinando lo que se ha dado en llamar “las grandes transiciones epidemiológicas”.

microbios de *siempre* (los que hemos comido, bebido y respirado desde la Edad de Piedra), nuestro sistema inmunológico acaba atacando moléculas inocuas<sup>(12,13,14)</sup>.

Sean cuales fueren, los acontecimientos descritos interactuarían con otros cambios ambientales acaecidos en la época moderna que también favorecen al alza las respuestas inflamatorias: dieta inadecuada, obesidad, estrés psicológico, polución (dioxinas), etc., (figura 3)<sup>(12,13,14)</sup>. Para Rook *et al.*,<sup>(11,12,13,14)</sup> y Litonja y Weiss<sup>(15)</sup>, el déficit de vitamina D sería un integrante adicional a considerar aquí dadas sus numerosas acciones sobre las células de la respuesta inmune (véase antes) y la composición del microbioma<sup>(16,17)</sup>. La carencia de vitamina D, con repercusión multinivel sobre las piezas de ese complejo sistema, concretaría a fin de cuentas una consecuencia más de los saltos en el estilo de vida acaecidos (uso de cremas protectoras, obesidad, re-

ducción de la exposición al sol por permanencia prolongada en interiores...)<sup>(11,15)</sup>.

La proposición de Litonja y Weiss ha sido puesta a prueba mediante un conjunto de aproximaciones epidemiológicas (incluyendo estudios de cohortes de nacimientos) que, salvo discrepancias aisladas, sugieren un claro efecto protector de la vitamina D: cuanto mayor es su ingesta durante el embarazo, menor probabilidad tiene el niño de presentar asma/sibilancias en los primeros años de vida<sup>(18)</sup>. La pregunta es si los ensayos clínicos con calciferol apoyan o no esta inferencia. Las referencias 17 y 18 describen las características fundamentales de dichos estudios y dos de ellos, bastante similares, merecen a nuestro entender una atención especial: el Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood (COPSAC2010) Vitamin D RCT<sup>(20)</sup> y el Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART)<sup>(21)</sup>.



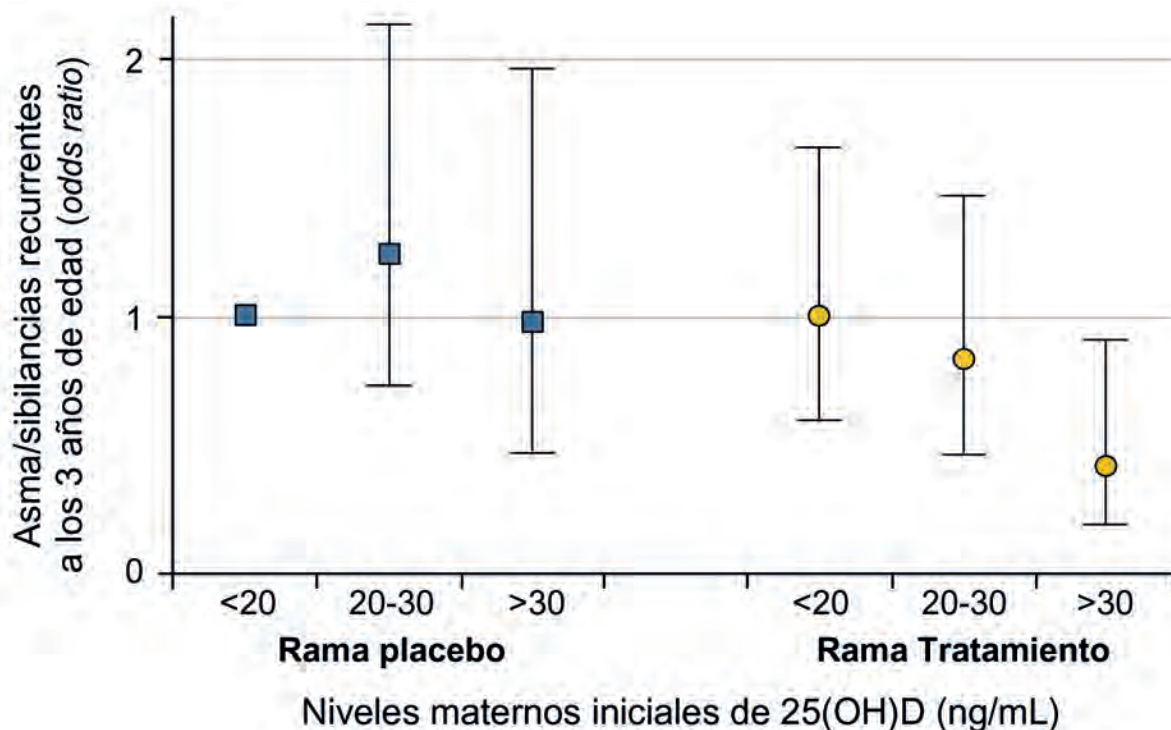
**Figura 3.** Aspectos de la vida moderna (cambios en la dieta, obesidad, falta de vitamina D, estrés, dioxinas) que potencialmente interaccionan con la falta de *viejos amigos* en los cambios en la composición de la microbiota intestinal (y permeabilidad intestinal) y la disregulación inmunológica determinando al final el incremento de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo el asma. LPS: lipopolisacáridos y otras citocinas proinflamatorias. Th17: linfocitos T *helper* 17.

El COPSAC reclutó 623 mujeres que fueron randomizadas para recibir 2.800 ó 400 UI de vitamina D/diarias desde la semana 24 de gestación hasta una semana después del parto. La variable principal escogida fue la presencia de sibilancias persistentes en el niño durante los tres primeros años. Finalizado el seguimiento, se detectó una reducción absoluta de la incidencia de sibilancias en los descendientes de las madres tratadas con la dosis superior que no alcanzó la significación estadística (4%; *hazard ratio*: 0,76; intervalo de confianza al 95% (IC95%): 0,52 a 1,12;  $p=0,16$ )<sup>(20)</sup>.

Por su parte el VDAART, desarrollado en USA, se focalizó sobre mujeres embarazadas con alto riesgo de tener descendencia asmática y las dosis de vitamina D diarias empleadas fueron 400 más 4.000 UI vs., 400 UI más placebo, desde la semana 18 hasta el momento del parto. Transcurridos tres años, la incidencia de

asma/sibilancias recurrentes en los niños de las madres tratadas con 4.400 UI disminuyó un 20% respecto al grupo control (*hazard ratio*: 0,8; IC95%: 0,6-1,0;  $p=0,51$ )<sup>(21)</sup>.

El inconveniente primordial de COPSAC y VDAART (común al resto de ensayos antes señalados) es pasar por alto que la investigación sobre nutrientes no puede plantearse como un ensayo convencional con fármacos, olvidando que los valores basales del nutriente en el sujeto tienen una influencia capital y que la relación entre dosis administradas y efectos adopta una forma sigmoidea<sup>(22)</sup>. Con el fin de solventar estas limitaciones, los responsables del VDAART han reanalizado sus bases de datos segmentando los cálculos en función de la etnia de las madres y el nivel plasmático inicial de vitamina D<sup>(23)</sup>. La conclusión es que con independencia de la etnia, el efecto protector del calciferol para



**Figura 4.** Efectos de la administración, desde la semana 18 hasta el momento del parto, a embarazadas (con riesgo de dar a luz a niños con asma) de vitamina D (4.400 UI vs., 400 UI de vitamina D + placebo) sobre el diagnóstico de asma o sibilancias recurrentes a los 3 años de edad, en función de los niveles basales de 25 (OH)D (ng/mL) detectados en el tercer trimestre de gestación. En las mujeres con cifras de 25 (OH)D mayores de 30 ng/mL y randomizadas al grupo de intervención, el riesgo de asma/sibilancias recurrentes se redujo de forma significativa (*odds ratio* ajustada: 0,42; intervalo de confianza al 95%: 0,19-0,91). Datos del estudio VDAART<sup>(23)</sup>.

asma/sibilancias sí resulta significativamente mayor (*odds ratio* ajustada: 0,42; IC95%: 0,19-0,91) cuando las cifras de vitamina D en el primer trimestre están por encima de los 30 ng/mL (figura 4)<sup>(23)</sup>.

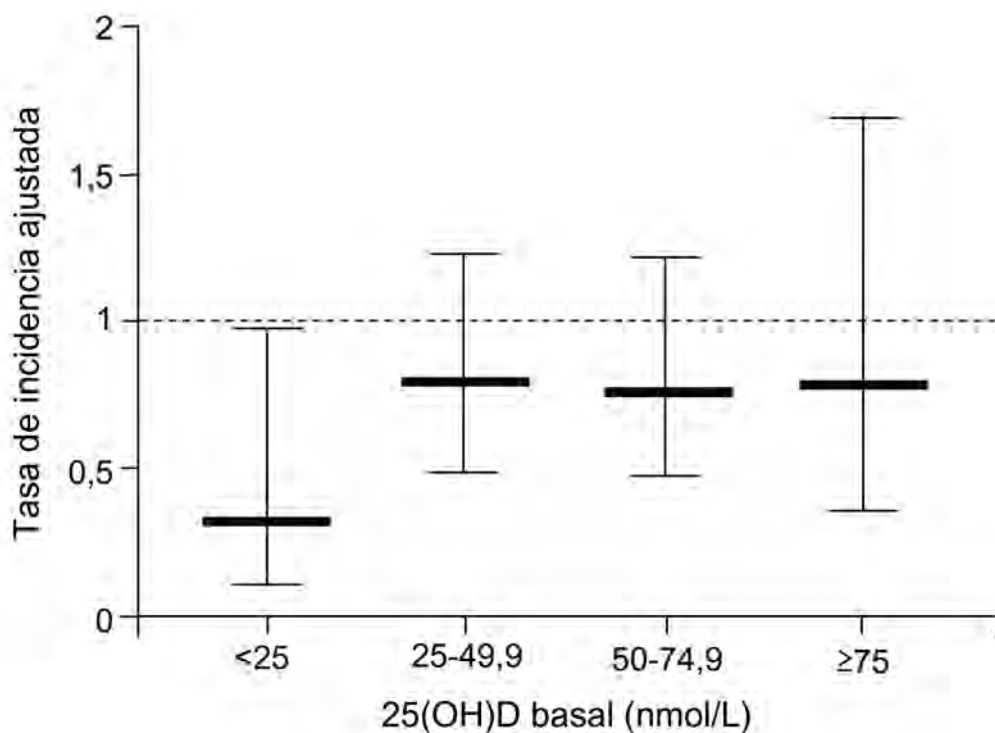
### Utilidad de la toma de vitamina D en las exacerbaciones y control del asma.

Aunque quizás parezca sorprendente, la posible aplicación de la vitamina D para el manejo del asma no es una reflexión novedosa. De hecho, muy poco después de su descubrimiento, se llegó incluso a tantear el beneficio de calcio como remedio antiasmático<sup>(24)</sup>. El análisis pionero se remonta a los años 30 del siglo pasado cuando Rappaport *et al.*, administraron a pacientes con asma y/o fiebre de heno, aceite de maíz vs., viosterol o ergosterol activado (un esteroide de origen vegetal que mediante irradiación se convierte en

ergocalciferol: vitamina D<sub>2</sub>)<sup>(25)</sup>. Emplearon dosis elevadas de viosterol (con una equivalencia en vitamina D de al menos 120.000 UI/diarias), durante un plazo de tiempo variable e interrumpiendo la toma cuando aparecían síntomas relacionados con hipercalcemia. En aquel trabajo quedó cotejado que, a diferencia de lo que sucedía en quienes recibían aceite de maíz, el 92% de los sujetos tratados con viosterol experimentaban una mejoría clínica reseñable. El motivo de dicha mejoría quedó sin explicación convincente pero fue descartada la contribución directa del calcio en el fenómeno<sup>(25)</sup>. Varias publicaciones posteriores de la misma época<sup>(24,26,27)</sup> coincidían con lo señalado por Rappaport *et al.*, si bien la idea quedó marginada durante varias décadas hasta la difusión de una serie de observaciones estimuladas por los avances en el conocimiento de los efectos pleiotrópicos de la vitamina D. Así, en un estudio llevado a cabo sobre niños asmáticos de Costa Rica se comprobó: a) que la deficiencia de vitamina D era un hallazgo bastante frecuente (el 28%

de la muestra analizada); y b) que sus medidas séricas guardaban una relación inversa con las cifras de IgE total y eosinófilos, el número de hospitalizaciones por agudización, el grado de hiperrespuesta bronquial y el uso de corticoides inhalados<sup>(28)</sup>. Los mismos autores, utilizando la cohorte CAMP estadounidense y con un periodo de seguimiento de 4 años, señalaron adicionalmente que el déficit de vitamina D incrementa *per se* el riesgo de episodios de exaceración grave (1,5 de *odds ratio*, tras ajustes para edad, sexo, índice de masa corporal, *status* económico y tratamiento antiinflamatorio recibido); el déficit de vitamina D (niveles de 25(OH)D inferiores a 30 ng/ml) se detectó en el 35% de los casos<sup>(29)</sup>. Otros grupos han constatado a la par que los asmáticos con cifras bajas de 25(OH)D presentan mayor prevalencia de broncoconstricción inducida por el ejercicio e hiperrespuesta bronquial<sup>(29,30)</sup> y valores de FEV<sub>1</sub> y FVC más reducidos<sup>(30,31,32,33)</sup>. Ciertamente, no todos han detectado tales asociaciones. Por ejemplo, Dabbah *et al.*, en su serie de 71 asmáticos con edades entre 6 y 18 años, no hallaron correlación entre los niveles de vitamina D y las cifras de eosinófilos, IgE, proteína C reactiva de alta sensibilidad, óxido nítrico en el aire exhalado o sensibilidad a la metacolina<sup>(34)</sup>.

En cualquier caso y bajo ese marco global no extrañará que pronto se pusieran en marcha nuevos ensayos dirigidos a confirmar o descartar la utilidad de la vitamina D en el tratamiento del asma. La literatura recoge ahora un buen número de citas al respecto que, debido a la heterogeneidad (y calidad) de sus diseños, ofrecen resultados variables y en ocasiones contradictorios (para una descripción básica e individualizada de los más relevantes, véanse citas 4 y 35). Afortunadamente una revisión Cochrane de 2016 ha evaluado con el rigor adecuado la cuestión<sup>(36)</sup>. El metaanálisis abarca 7 ensayos llevados a cabo con niños de más de 12 años de edad y dos con adultos (total de pacientes incluidos: 435 y 658, respectivamente). La mayoría de los participantes aquejaban una enfermedad leve o moderada y la duración de los estudios osciló entre 4 y 12 meses detectándose una enorme variabilidad en las dosis y pautas de administración<sup>(36)</sup>. La vitamina D redujo la tasa de exaceraciones que exigían el uso de corticoides sistémicos (*rate ratio*: 0,63, IC95%: 0,45 a 0,88) y disminuyó el riesgo de presentar al menos una agudización que precisara atención hospitalaria (asistencia en puerta de urgencias y/o ingreso) (*odds ratio*: 0,39, IC95%: 0,19 a 0,78; número necesario a tratar: 27);



**Figura 5.** Efectos del suplemento de vitamina D sobre la tasa de exaceraciones asmáticas en función de la concentración basal de 25 (OH)D (nmol/L) de los pacientes incluidos en el metaanálisis de Jolliffe DA, *et al.* La tasa de incidencia está ajustada por edad y sexo. Los datos se expresan como media e intervalo de confianza al 95%. 25 (OH)D: 25-hidroxivitamina D. Modificada de referencia n<sup>o</sup> 37.

ningún paciente sufrió una exacerbación fatal. Por el contrario, la vitamina D no modificó el FEV<sub>1</sub> basal (diferencia de medias (DM): 0,48, IC95%: -0,93 a 1,89) ni las puntuaciones del Test de Control del Asma (DM: -0,08, IC95%: -0,70 a 0,54). A la vista de estos datos, los autores infieren que la adición de vitamina D al tratamiento antiastmático aminora la probabilidad de la aparición de exacerbaciones importantes en el tipo de paciente representado, pero se carece de información fiable de si ello ocurre en niños más jóvenes, cuando el asma tiene una mayor gravedad o en los agudizadores frecuentes<sup>(56)</sup>. El mismo grupo ha dado a conocer un metaanálisis complementario ulterior a fin de discernir si el alcance protector es más marcado en los individuos con niveles basales bajos de vitamina D (concentraciones séricas de 25[OH]D inferiores a 25 nmol/L)<sup>(57)</sup>. El punto de corte fue seleccionado dado que es el umbral comúnmente utilizado para definir deficiencia de vitamina D y el nivel por debajo del cual los suplementos de vitamina D protegen más contra las infecciones respiratorias agudas<sup>(58)</sup>. En este metaanálisis (construido sobre datos individuales de la mayoría de los sujetos incluidos en los estudios) de nuevo quedó verificado que la vitamina D, comparada con placebo, reduce en general la tasa de agudizaciones asmáticas que requieren corticoides sistémicos (0,3 eventos por persona/año vs., 0,43 por persona/año; p: 0,03) (7 estudios; 995 participantes; evidencia de alta calidad)<sup>(57)</sup>. El examen estadístico reveló además que el aporte extra de calciferol en pacientes con cifras de 25(OH)D <25 nmol/L consigue disminuir el número de agudizaciones (0,19 eventos por persona/año vs., 0,42 eventos por persona/año; p: 0,046) (tres estudios; 92 participantes; evidencia de moderada calidad) pero no en aquellos con valores de 25(OH)D >25 nmol/L (6 estudios; 764 asmáticos; evidencia de moderada calidad)<sup>(57)</sup> (figura 5). No obstante, el valor de p para la interacción de este análisis por subgrupos no alcanzó la significación ( $p_{\text{interacción}}$ : 0,25) y por consiguiente no es posible alegar que el descenso de agudizaciones sea mayor en un subgrupo que en otro si bien los autores reconocen que quizás haya problemas de tamaño muestral<sup>(57)</sup>. Tampoco pudo demostrarse la influencia o no de la edad, el sexo, el origen racial o étnico, el peso de los pacientes, la duración y dosis de la vitamina D administrada o el empleo previo de corticoides inhalados<sup>(57)</sup>.

Sea como fuere, a nuestro entender, y siguiendo los comentarios apuntados por Martineau *et al.*,<sup>(36)</sup> Tenero *et al.*,<sup>(39)</sup> y Beasley y Weatherall<sup>(40)</sup> el tema continúa completamente abierto a discusión. Seguimos pendientes del trabajo definitivo que defina el nivel óptimo de vitamina D a alcanzar para que pueda influir sobre el asma y cuáles son las dosis y duración del suplemen-

to con calciferol recomendables. La vitamina D posee una bioquímica compleja y necesitamos conocer más la acción de sus metabolitos intermedios y el papel real de los polimorfismos de su receptor. Mientras tanto permanezcamos atentos. En el binomio asma/vitamina D hay más señal que ruido. La clave está en discernir lo realmente importante de lo accesorio y llegar a perfilar si la cuestión del déficit de vitamina D es o no un rasgo tratable<sup>(41)</sup> con impronta en el síndrome asmático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Konstantinopoulou S, Tapia IE. Vitamin D and the lung. *Paediatr Respir Rev* 2017; 24:39-43.
2. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Balercia G, Pal HB, Boucher BJ, *et al.* Vita-min D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol* 2017;91:97-107.
3. Plum LA, DeLuca HF. The functional metabolism and molecular biology of vita-min D action. En: Holick MF, ed. *Vitamin D: physiology, molecular, biology, and clinical applications*. 2ª ed. New York, Humana Press; 2010:61-97.
4. Hall SC, Devendra K, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An overview of data from the past 5 years. *Clin Ther* 2017;39:917-929.
5. Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan D, Weiland S, *et al.* World-wide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.
6. Cahsman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, González Gross M, Valtueña J, de Henauw S, *et al.* Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103:1033-1044.
7. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 (suppl 1):S2-S10.
8. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:969-977.
9. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The "hygiene hypothesis" for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160:1-9.
10. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860-865.
11. Rook GAW. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Darwinian medicine and the "hygiene" or "old friends" hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010;160:70-79.
12. Rook GAW. A darwinian view of the hygiene or "old friends" hypothesis. *Microbe* 2012;7:173-180.
13. Rook GAW. Hygiene hypotesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allerg Im-munol* 2012;42:5-15.



14. Bloomfield SF, Rook GAW, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health* 2016;136:213-224.
15. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031-1035.
16. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D, the gut microbiome, and the hygiene hypothesis. How does asthma begin? *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:492-493.
17. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol* 2017;17:461-463.
18. Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, *et al.* In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1508-1517.
19. Bountouvi E, Douros K, Papadopoulou A. Can getting enough vitamin D during pregnancy reduce the risk of getting asthma in childhood? *Front Pediatr* 2017;5:87. doi: 10.3389/fped.2017.00087.
20. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos MM, *et al.* Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring. A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:353-361.
21. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, *et al.* Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years. The VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:362-370.
22. Heaney RP. The nutrient problem. *Nutr Rev* 2012;70:165-169.
23. Wolsk HM, Harsfield BA, Laranjo N, Carey VJ, O'Connor G, Sandel M, *et al.* Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140: 1423-1429.
24. Litonjua AA. The role of vitamin D in the development, exacerbation, and severity of asthma and allergic diseases. En: Litonjua AA (ed). *Vitamin D and the lung: mechanisms and disease associations*. New York: Humana Press, 2012;201-238.
25. Rappaport BZ, Reed CI, Hathaway ML, Struck HC. The treatment of hay fever and asthma with viosterol of high potency. *J Allergy* 1934;5:541-553.
26. Jakso G. Studies on the anti-allergic effects of vitamin D<sub>2</sub>. *Borgyogy Venerol Sz.* 1950;4:223-225.
27. Canon P. The therapy of nasal allergy; results obtained by high dose vitamin D therapy and calcium. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1951;5:495-508.
28. Brehm JM, Celedon JC, Soto Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forneo E, *et al.* Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-771.
29. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RG, Zeiger RS, *et al.* Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-58.
30. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni DG, Cardinale F, Piacentini GL, *et al.* Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J* 2011;37:1366-1370.
31. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. Vitamin levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:699-704.
32. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. Decreased serum vitamin levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995-1000.
33. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration* 2011;81:469-475.
34. Dabbah H, Yoseph RB, Livnat G, Hakim F, Bentur L. Bronchial reactivity, inflammatory and allergic parameters, and vitamin D levels in children with asthma. *Respir Care* 2015;60:1157-1163.
35. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: A review of human studies. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:75-92.
36. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, *et al.* Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9: CD011511.
37. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA, Kerley CP, *et al.* Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic re-view and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881-890.
38. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dub-nov Raz G, *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
39. Tenero L, Bonner AL. Vitamin D supplementation in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:338-339.
40. Beasley R, Weatherall M. Vitamin D and asthma: a case to answer. *Lancet Respir Med* 2017;5:839-840.
41. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, *et al.* Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47:410-419.

