

Izabela Szymczak, Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Czy witamina D może pomóc w uzyskaniu kontroli astmy? Witamina D, „nowe spojrzenie” — uaktualnienie

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Szymczak I, Pawliczak R. Can vitamin D help in achieving asthma control? Vitamin D “revisited”: an updated insight. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 103–109, doi: 10.5603/ARM.2018.0015

Streszczenie

Astma — przewlekła choroba układu oddechowego, związana z nadaktywnością i nasilającym się stanem zapalnym dróg oddechowych — dotyczy milionów ludzi na całym świecie. Witamina D wykazuje działanie przeciwzapalne oraz immunomodulujące. Uważa się, że jej niedobór (stężenie w surowicy krwi poniżej 20 ng/ml) jest związany z występowaniem chorób płuc, w tym zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz astmy. Wyniki niektórych badań wskazują, że niskie stężenie witaminy D w surowicy wiąże się z upośledzeniem czynności płuc i nasileniem stanu zapalnego dróg oddechowych, jak również ogólnie złymi wynikami u pacjentów chorujących na astmę. Stwierdza się zatem dodatnią zależność pomiędzy witaminą D i obrazem klinicznym astmy. Zwiększona częstość występowania astmy w ciągu ostatnich dziesięcioleci przyczynia się do zwiększonego zainteresowania suplementacją witaminy D, którą określa się nawet jako „potencjalną opcję terapeutyczną”. Niestety, wyniki badań klinicznych są niespójne i nie potwierdzają jednoznacznie pozytywnej roli suplementacji witaminy D w leczeniu i kontroli astmy. W obszernych badaniach interwencyjnych przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych, dzieci i kobiet w ciąży stwierdzono niewielki wpływ lub nawet brak wpływu suplementacji witaminy D na poprawę w zakresie pojawienia się nowych przypadków astmy, jej objawów lub progresji. Niniejsza praca poglądowa podsumowuje krytycznie dowody z ostatnich lat dotyczące związku pomiędzy witaminą D i astmą u pacjentów dorosłych, dzieci i kobiet w ciąży.

Słowa kluczowe: astma, witamina D, niedobór witaminy D, suplementacja witaminy D

Wstęp

Dawniej witamina D była jedynie kojarzona z jej klasycznym, kostnym mechanizmem działania związanym z regulacją homeostazy kostnej. Obecnie znany jest jej plejotropowy charakter działania (witamina D odgrywa rolę w wielu procesach fizjologicznych) [1]. Niedobór witaminy D dotyczy około jednego miliarda ludzi na całym świecie i jest związany z rozwojem licznych chorób, w tym astmy [2]. W niniejszej pracy poglądowej w sposób krytyczny omówiono zależność pomiędzy suplementacją witaminy D a poprawą leczenia i kontrolą astmy u dzieci, kobiet w ciąży oraz u pacjentów dorosłych.

Synteza, metabolizm i mechanizm działania witaminy D

Ludzie mogą pozyskiwać witaminę D z dwóch głównych źródeł: syntezy endogennej w skórze po ekspozycji na światło UVB oraz z diety (spożywanie produktów bogatych w witaminę D, takich jak ryby, oleje rybne, żółtko jajka, wątroba i suplementy diety) [3, 4]. W skórze 7-dehydrocholesterol jest przekształcany do prewitaminy D pod wpływem działania promieni UVB, a następnie w cholekalcyferol w następstwie wywołanej przez ciepło izomeryzacji. Następnie, w wątrobie ma miejsce hydroksylacja witaminy

D do 25-hydroksywitminy D (25[OH]D) — krążącego we krwi metabolitu witminy D. Związanie 25(OH)D z białkiem wiążącym witaminę D (VDBP) zapewnia jego stabilność w krwiobiegu [3, 5, 6]. W nerkach, dzięki działaniu enzymu 1- α -hydroksylazy (cytochrom P-450 [CYP] 27B1), ma miejsce hydroksylacja 25[OH]D do 1,25 dihydroksy-witminy D (1,25[OH]₂D) — aktywnej formy witminy D; kalcytriolu. W cytoplazmie, 1,25(OH)₂D wiąże się z receptorem witminy D (VDR) wykazując swoją biologiczną aktywność wewnątrzkomórkową. Kompleks 1,25(OH)₂D + VDR tworzy heterodimer z receptorem retinoidowym X (RXR). Translokacja 1,25(OH)₂D + VDR + RXR do jądra i jego następne związanie z elementem odpowiedzi na witaminę D (VDRE) prowadzi do represji lub aktywacji transkrypcji genów zależnych od witminy D [3, 4, 6, 7].

Co może decydować o stężeniu witminy D?

Stężenie witminy D w surowicy poniżej 20 ng/ml (poniżej 50 nmol/l) jest definiowane jako niedobór witminy D, podczas gdy stężenie witminy D w surowicy wyższe niż 20 ng/ml, ale niższe niż 30 ng/ml, jest definiowane jako niewystarczające [8–10]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istnienie licznych czynników, które mogą wpływać na stężenie 25(OH)D w surowicy, a należą do nich: wiek, ekspozycja na słońce, dieta, pigmentacja skóry (ludzie z jaśniejszą skórą mają większe stężenie witminy D w porównaniu z tymi ze skórą o silnej pigmentacji), płeć, wzbogacanie pokarmów witaminą D, jak również szerokość geograficzna, miejsca zamieszkania (niższe szerokości geograficzne dają większe możliwości dla endogennej syntezy witminy D w skórze) [4]. Mimo że badania przeprowadzone w ostatnich dziesięcioleciach dostarczyły cennych informacji o witaminie D i mechanizmie jej działania, nasiliły się zarówno niedobór, jak i niewystarczające stężenie witminy D w populacji ludzkiej na całym świecie. Wyniki niektórych badań wykazały, że spożywanie preparatów multiwitaminowych i wzbogaconych pokarmów nie zmniejsza częstości występowania niedoboru witminy D w krajach rozwijających się, nawet w obszarach nasłonecznionych. Może to mieć związek ze zmianami stylu życia, takimi jak zmniejszona ekspozycja na słońce, zwiększenie aktywności wewnątrz budynków, zmiany diety i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych [8, 9]. Obecnie zalecane dawki witminy D do wzbogacania pokarmów nie są wystarczające i zadowalające dla prewencji niedoboru i niewy-

starczającego poziomu witminy D. Dodatkowo, występują inne czynniki, które mogą wpływać na stężenie 25(OH)D w surowicy, takie jak: płeć, rasa, polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs) w VDRs i VDBPs oraz czynniki farmakologiczne wpływające na metabolizm witminy D [5].

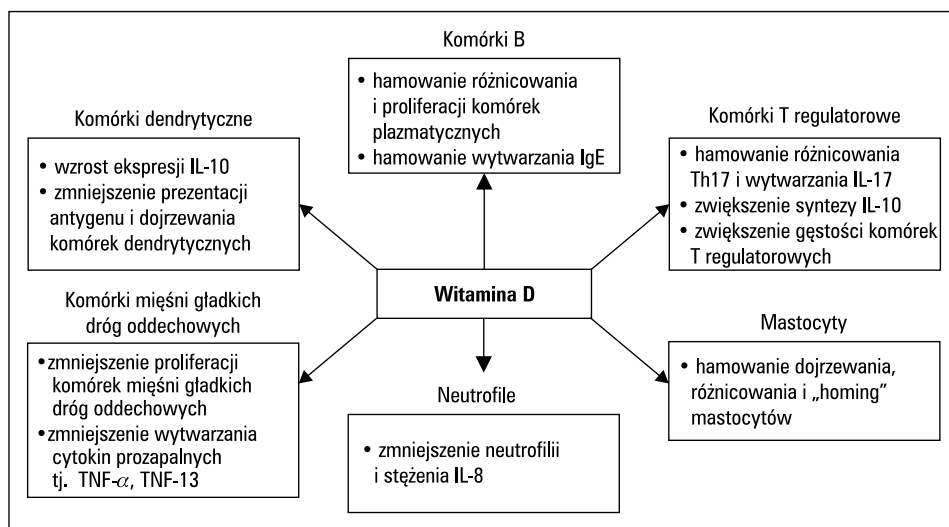
Rola witminy D w patogenezie astmy

Witamina D jest potencjalnym immunomodulatorem komórek zapalnych zaangażowanych w patogenezę astmy. Na rycinie 1 podsumowano immunomodulacyjne działanie witminy D względem komórek zapalnych związanych z astmą.

Rola witminy D w patogenezie astmy nadal przyciąga uwagę wielu badaczy. Znaczenie witminy D w patogenezie astmy było głównym celem badań przeprowadzonych przez kilka grup badaczy w ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci.

Fosfolipazy A₂ (PLA₂) są enzymami, które dostarczają kwas arachidonowy na drodze hydrolyzy fosfolipidów. Kwas arachidonowy to substrat do produkcji lipidowych mediatorów zapalnych (eikozanoidów) uczestniczących w patogenezie astmy [11]. Nieopublikowane wyniki naszych badań wskazują, że 1,25(OH)₂D₃ może zmniejszać ekspresję PLA₂s za pośrednictwem ścieżki przekazywania sygnału wiodącej przez Ubikwitynę C oraz NF- κ B (badania przeprowadzone w Zakładzie Immunopatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2016/2017).

Niektóre wyniki badań wykazywały zależność pomiędzy objawami, jak również upośledzeniem czynności płuc, a niedoborem witminy D u pacjentów z astmą [9, 12]. W kilku badaniach genetycznych zidentyfikowano korelacje pomiędzy polimorfizmami niektórych genów kodujących VDBP i VDR a zwiększoną podatnością zachorowania na astmę [13]. Wyniki metaanalizy i badań epidemiologicznych pokazały, że zmniejszone stężenie witminy D w surowicy u dzieci wiąże się z upośledzoną czynnością płuc, zwiększeniem ryzyka wystąpienia astmy oraz zaostrzeń oraz objawów choroby [10]. Ponadto, niskie stężenie witminy D u matki i zmniejszone spożycie witminy D w trakcie ciąży może być związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem występowania świstów u potomstwa [8, 9]. Wyniki licznych badań wskazują, że witamina D może działać także na komórki strukturalne dróg oddechowych, jak również komórki układu immunologicznego odpowiadające za odporność zarówno nieswoistą, jak i swoistą. Ponadto, niedobór witminy D przyczynia się



Rycina 1. Działanie immunomodulujące witaminy D na komórki zapalne zaangażowane w patogenezę astmy [1, 5]

do rozwoju zapalenia, przy czym suplementacja witaminy D zmniejsza ten efekt [4, 7, 12, 14, 15]. Wyniki uzyskane z badań klinicznych są jednak niespójne i rola suplementacji witaminy D jako leczenia uzupełniającego lub alternatywnej metody leczenia pacjentów z astmą pozostaje nadal przedmiotem dyskusji.

Witamina D i astma — przegląd danych z ostatnich lat

Dzieci

Liczba dzieci chorujących na astmę zwiększyła się w ciągu ostatnich pięciu dziesięcioleci. Obecnie około 6,3 miliona dzieci na całym świecie choruje na astmę — jedną z najczęstszych chorób przewlekłych wśród pacjentów poniżej 18. roku życia. Wzrost liczby dzieci z astmą może wynikać ze środowiskowych zmian drobnoustrojów oraz urbanizacji [16].

Większość działań witaminy D odbywa się z pośrednictwem VDR. Niektóre zmiany typu SNPs genu *VDR* zmieniają działanie witaminy D i są związane z różnymi stanami patologicznymi. Opiszano także zależność pomiędzy wpływem witaminy D i SNPs genu *VDR* a astmą. Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w genie *VDR* i niedobór witaminy D zostały skorelowane z rozwojem astmy. Wykonano pomiary stężenia 25(OH)D i analizę SNPs: ApaI, FokI i TaqI w celu określenia zależności pomiędzy stężeniami witaminy D a częstością występowania wymienionych SNPs w genie *VDR* u dzieci z przewlekłą astmą i w grupie kontrolnej. Wykryto znamienne różnice pomiędzy allelem FokI C i niedoborem witaminy D.

Ponadto, nie stwierdzono różnic pomiędzy ApaI, TaqI i stężeniem witaminy D [17]. Zhao i wsp. [18] podsumowali w metaanalizie zależności pomiędzy polimorfizmami genu *VDR*: FokI, BsmI, TaqI, ApaI a astmą wieku dziecięcego. Polimorfizm FokI może odgrywać istotną rolę u pacjentów pediatrycznych rasy kaukaskiej chorujących na astmę, podczas gdy polimorfizm ApaI może być związany z astmą wieku dziecięcego. Nie wykryto związku pomiędzy polimorfizmem Taq I a ryzykiem astmy u dzieci. Polimorfizm BsmI może nieznacznie wpływać na rozwój astmy w wieku dziecięcym.

W niektórych badaniach zaobserwowano zależność pomiędzy zmniejszonym stężeniem witaminy D i zaostrzeniem objawów u dzieci z astmą [4, 10, 19, 20]. Wyniki badania przeprowadzonego wśród dzieci z Puerto Rico pokazały, że niedobór witaminy D może się wiązać ze zwiększonym prawdopodobieństwem zaostrzeń astmy, niezależnie od czasu spędzanego na wolnym powietrzu, markerów ciężkości i kontroli choroby, atopii czy pochodzenia afrykańskiego [21]. Istotnie zmniejszone stężenie witaminy D w surowicy dzieci chorujących na astmę, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono także w badaniu opartym na analizie stężenia 25(OH)D u dzieci przed okresem szkolnym, w wieku 1–4 lat z astmą i u dzieci zdrowych. W grupie dzieci z niedoborem witaminy D, całkowita liczba zaostrzeń w poprzedzającym roku była dużo wyższa w porównaniu z grupą dzieci z wystarczającym stężeniem witaminy D. Prawdopodobieństwo kontroli astmy było niższe w grupie z niedoborem witaminy D, a wyższe w grupie z wystarczającym stężeniem

witaminy D. Uzyskane wyniki badań pokazały zatem dodatni związek pomiędzy kontrolą astmy a stężeniem witaminy D w surowicy [22]. Podobnie, wynik badania przekrojowego wykazał dodatnią korelację pomiędzy stężeniem witaminy D a kontrolą astmy u dzieci we Włoszech. Niedobór i niewystarczająca ilość witaminy D wiązały się z pogorszeniem kontroli astmy i czynności płuc w badaniu populacji zamieszkującej północne Włochy [23]. U dzieci w wieku szkolnym w Japonii, istotną poprawę kontroli astmy obserwowano w grupie suplementującej witaminę D (54 dzieci), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (35 dzieci). Krótkookresowa suplementacja małej dawki witaminy D dodanej do standardowego leczenia astmy może poprawić kontrolę astmy u dzieci w wieku szkolnym [24].

Wyniki badania randomizowanego z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazały, że suplementacja witaminy D może gwałtownie podwyższać stężenie 25(OH)D w surowicy, u pacjentów w wieku przedszkolnym. Wszystkie dzieci w wieku przedszkolnym w grupie badanej (100% osób) miały stężenie 25(OH)D w surowicy ≥ 75 nmol/l (> 30 ng/ml) po 3 miesiącach suplementacji [5, 25]. Podobnie, suplementacja 2000 IU/d. witaminy D przez 15 tygodni prowadziła do zwiększenia stężenia 25(OH)D w surowicy i zmniejszenia liczby dni absencji szkolnej związanych z astmą u dzieci w Irlandii. Co ciekawe, nie wykryto zmian parametrów oceniających astmę w porównaniu z grupą placebo [26]. Poprawę w zakresie kontroli astmy stwierdzono także u dzieci otrzymujących suplementację 800 IU/d. witaminy D przez 2 miesiące — zgodnie z wynikami badania z Japonii oceniającego ciężkość i częstotliwość występowania astmy [24]. Suplementację witaminy D zaproponowano ponadto jako uzupełnienie standardowego leczenia astmy [27].

Astma jest heterogenną chorobą płuc, dlatego postępowanie mające na celu uzyskanie lepszej kontroli i zatrzymanie jej progresji powinno wymagać bardziej celowanego leczenia, dostosowanego do różnych fenotypów tej choroby. Przeprowadzono liczne badania w celu określenia fenotypów astmy u dzieci [28]. Lepsza znajomość fenotypów choroby u młodzieży może pomóc w określeniu potencjalnych celów dla prewencji progresji i rozwoju astmy u dzieci. Nie wyklucza się, że witamina D jest potencjalnym, obiecującym kandydatem do takiej strategii.

Wyniki kilku badań nie dostarczyły dowodów na istnienie korelacji pomiędzy niedoborem

lub niewystarczającym stężeniem witaminy D i ogólnie złymi wynikami u pacjentów z astmą. Nie wykryto związku pomiędzy stężeniem witaminy D a stanem zapalnym dróg oddechowych, reaktywnością dróg oddechowych i alergią u nieotyłych, nieotrzymujących leczenia przeciwzapalnego dzieci chorujących na astmę [20]. Wyniki metaanalizy wykazały, że zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a częstością występowania astmy, kontrolą astmy i czynnością płuc są niejednoznaczne. Dzieci niechorujące na astmę mają wyższe stężenie 25(OH)D w porównaniu z chorującymi na tę chorobę. Badania skupiające się na korelacji łączącej stężenie 25(OH)D, czynność płuc, zachorowalność na astmę i jej kontrolę przyniosły jednak niejednoznaczne wyniki. Autor metaanalizy podkreśla także jej mocne strony (rygorystyczna analiza danych i ich ekstrakcja, szeroka strategia wyszukiwania) i ograniczenia (tj. istotna heterogeniczność wśród badań dotycząca różnych metod pomiaru witaminy D w badaniach) [29]. Co ciekawe, Dogru i wsp. [30] zaobserwowali, że niedobór witaminy D jest powszechny zarówno w grupie kontrolnej, jak i u pacjentów z astmą. Liczba zaostżeń i ciężkość choroby były jednak związane ze stężeniem witaminy D. Według Światowej Organizacji Alergii nie ma potwierdzenia hipotezy, że suplementacja witaminy D może zmniejszać ryzyko rozwoju chorób alergicznych u dzieci. Zasugerowano ponadto, że suplementacja witaminy D u kobiet w ciąży, zdrowych niemowląt i matek karmiących piersią, nie zapobiega chorobom alergicznym [31].

Wyniki pochodzące z badań klinicznych nie są jednoznaczne. Należy przeprowadzić dodatkowe badania w celu określenia wpływu niedoboru witaminy D lub niewystarczającego poziomu witaminy D na wystąpienie choroby, pojawienie się objawów i kontrolę astmy u dzieci.

Kobiety w ciąży

Przeprowadzono kilka badań, mających na celu ocenę, czy dieta matki ma wpływ na rozwój astmy u dzieci. Wyniki prospektywnego badania kohortowego (1724 dzieci z Hiszpanii) wykazały związek pomiędzy zwiększonym spożyciem przez matkę witaminy D a zmniejszonym ryzykiem infekcji dolnych dróg oddechowych u dzieci w czasie pierwszego roku życia, przy czym nie stwierdzono związku z astmą i występowaniem świsłów [32]. Camargo i wsp. [33] zaobserwowali odwrotną zależność pomiędzy stężeniem 25(OH)D w krwi pępowinowej a występowaniem świsłów w dzieciństwie, jak również ryzykiem

wystąpienia infekcji układu oddechowego, ale nie stwierdzono tej zależności względem astmy [33]. Poddano analizie pomiar stężenia 25(OH)D u płodu i matki w momencie urodzenia, środkowym okresie ciąży oraz opór dróg oddechowych u 6-letniego potomstwa dla oceny związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D, astmą wieku dziecięcego jak również czynnością płuc. Nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem 25(OH)D w środkowym okresie ciąży a oporem dróg oddechowych u 6-letniego potomstwa. Zmniejszone stężenie 25(OH)D w chwili urodzenia może być jednak związane ze zwiększonym oporem dróg oddechowych w dzieciństwie [34]. Zosky i wsp. [35] przedstawili zależność pomiędzy niedoborem witaminy D u matki (16–20 tydzień ciąży) i upośledzeniem czynności płuc, jak również z rozwojem astmy u dzieci w wieku 6 lat [35].

Wyniki badania przeprowadzonego w Tajwanie pokazały istotne zależności pomiędzy stężeniami 25(OH)D u matki i w krwi pępowinowej a zmniejszonym stężeniem witaminy D u dzieci, których matka miała niedobór witaminy D. Ponadto, matczyny niedobór witaminy D może być także związany z częstością występowania uwrażliwienia na alergeny u dzieci poniżej 2. roku życia [36].

Wyniki pochodzące z przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanych badań w grupach równoległych z grupą kontrolną placebo, wykazały, że suplementacja witamina D u kobiet (1000 IU/2000 IU) i niemowląt (400 IU/800 IU) zmniejsza uwrażliwienie dzieci na roztocza w 18. miesiącu życia [37].

Dorośli

Gen *VDR* można określić jako gen plejotropowy, związany z różnymi chorobami zapalnymi, autoimmunologicznymi i alergicznymi. Wyniki metaanalizy pokazały, że polimorfizmy genu *VDR* mogą być związane ze zwiększoną podatnością na astmę. Polimorfizmy *VDR* zostały przedstawione także jako możliwe biomarkery podatności na astmę [38]. Shahin i wsp. [39] obserwowali zmniejszone stężenie witaminy D u pacjentów z astmą w porównaniu z grupą kontrolną (70 dorosłych pacjentów z astmą [stężenie witaminy D: $19,88 \pm 9,6$ ng/ml]; 20 pacjentów z grupy kontrolnej [stężenie witaminy D: $33,5 \pm 6,1$ ng/ml]).

Zmniejszone stężenie 25(OH)D w surowicy (poniżej 30 ng/ml) występuje powszechnie u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną i/lub ciężką astmą. U pacjentów z eozynofilią lub leczonych doustnymi kortykosteroidami występuje także zwiększone ryzyko niedoboru witaminy D [40].

Wpływ stosowania średnich i małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów na gęstość mineralną szkieletu jest niezauważalny. Wyższe dawki wziewnych glikokortykosteroidów mogą jednak powodować zaburzenia mineralizacji kości [41]. W grupie pacjentów leczonych dużymi dawkami budesonidu stosowanego łącznie z witaminą D, obserwowano zahamowanie procesu resorpcji w kościach, przy czym nie badano zmian stężeń markerów metabolizmu kostnego [42].

W populacji kanadyjskiej wykazano, że niskie stężenie witaminy D (poniżej 20 ng/ml) ma związek ze zwiększonym ryzykiem astmy w wieku dorosłym oraz w wieku dojrzewania [43]. U dorosłych pacjentów z astmą z Turcji mniejsze stężenia witaminy D były związane ze złą kontrolą astmy, złą czynnością płuc i niższymi bezwzględными wartościami FEV₁ [44].

Co ciekawe, wynik badania populacji duńskiej (wiek 30–60 lat) nie wykazał wpływu stężenia witaminy D w surowicy na rozwój astmy i alergii u dorosłych [45]. Podobnie, w badaniu kliniczno-kontrolnym nie wykryto związku pomiędzy niższym stężeniem witaminy D i rozwojem astmy [46].

Stwierdzano zwiększone stężenia 1,25(OH)₂D, 25(OH)D i VDBP w BALF w czasie 24 godzin po prowokacji alergenem [47]. U dorosłych Koreańczyków zmniejszone stężenie 25(OH)D było skorelowane dodatnio z całkowitym stężeniem IgE. Istotnie niższe stężenia 25(OH)D w surowicy obserwowano u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry lub astmą w wywiadzie w porównaniu ze zdrowymi pacjentami z grupy kontrolnej [48]. Wyniki uzyskane w analizie retrospektywnej pokazały, że właściwe stężenie witaminy D wiąże się ze zmniejszeniem zaostrzeń astmy i wizyt na oddziałach ratunkowych. Witaminę D przedstawiono jako modyfikowalny czynnik ryzyka ciężkości zaostrzeń astmy. Uzyskane rezultaty nie potwierdziły jednak wniosków z innych badań przedstawiających zależność pomiędzy niedoborem witaminy D i zmniejszonym FEV₁ lub otyłością. Astmatycy w okresie nasilenia objawów mogą być ograniczani przez alergię lub mogą rezygnować z aktywności fizycznej na świeżym powietrzu, a przez to ograniczać ekspozycję na światło słoneczne i endogenną syntezę witaminy D. Dlatego można wysunąć jednostronną hipotezę, że występowanie astmy bywa sezonowo związane z niedoborem witaminy D. Na podstawie tej teorii, można by się spodziewać, że u pacjentów z ciężką astmą występowałyby dalsze zmniejszenie stężenia witaminy D, czego nie obserwowano jednak w badanej populacji. Ponadto, możliwe,

że niedobór witaminy D ma wiele przyczyn i nie jest związany tylko z ograniczoną ekspozycją na słońce [49]. Wynik przekrojowego, wielośrodowego badania przeprowadzonego w populacji brytyjskiej wykazał, że dorośli pacjenci z astmą leczeni kortykosteroidami cechowali się zmniejszonym poziomem witaminy D związanym z pochodzeniem etnicznym innym niż kaukaskie, niestosowaniem suplementów witaminy D, bezrobociem, większym wskaźnikiem masy ciała, ale nie z determinantami genetycznymi [50]. Podobnie, nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy a częstością rozpoznawania astmy, atopii i świstów u dorosłych zamieszkujących Danię [45].

W norweskim badaniu HUNT (Witamina D i spadek czynności płuc u dorosłych z astmą) wskazano na większe obniżenie stosunku FEV_1/FVC , FVC i FEV_1 u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem 25(OH)D w porównaniu z pacjentami z dużymi stężeniami witaminy D. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono słabą zależność pomiędzy niedoborem witaminy D i zmniejszeniem czynności płuc u dorosłych pacjentów chorujących na astmę [51].

Infekcje wirusowe dróg oddechowych odgrywają ważną rolę w zaostrzeniach, progresji i występowaniu astmy [52]. Znaczenie witaminy D w prewencji infekcji górnych dróg oddechowych lub zaostrzeń było oceniane w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą z Londynu. Pacjenci z astmą byli suplementowani przez rok (6 dawek, co 2 miesiące) witaminą D. Uzyskane wyniki nie potwierdziły wpływu suplementacji witaminy D na infekcje górnych dróg oddechowych lub zaostrzenia [53]. Suplementacja witaminą D nie przyczynia się do redukcji częstości występowania ani ciężkości przeziębień u pacjentów z astmą łagodną i umiarkowaną otrzymujących wziewne kortykosteroidy [54].

Wyniki badań mających na celu ustalenie związku pomiędzy witaminą D i astmą są wciąż niespójne. W celu lepszego określenia istoty związku witaminy D z astmą niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby badań.

Wnioski

Pomimo zwiększonego zainteresowania i wiedzy o wzbogacaniu pokarmów i mechanizmach działania witaminy D, liczba pacjentów z niedoborem witaminy D wciąż wzrasta. Potencjalna rola witaminy D w patogenezie astmy

nadal nie jest w pełni poznana. Wyniki uzyskane w badaniach koncentrujących się na roli witaminy D w patogenezie astmy i korzystnych działaniach witaminy D u pacjentów z astmą są niespójne. Suplementację witaminy D opisuje się jako potencjalne, możliwe leczenie uzupełniające dla pacjentów z astmą, jednak wyniki niektórych badań klinicznych pokazały bardzo mały efekt lub nawet brak skuteczności suplementacji witaminy D względem poprawy w zakresie występowania astmy i jej objawów. Mimo że przeprowadzone badania dostarczają licznych, cennych informacji na temat związku pomiędzy witaminą D i astmą, niektóre wyniki nie wykazały wpływu suplementacji witaminy D na zaostrzenia i kontrolę astmy. Jest bardzo możliwe, że badania te były obciążone pewnymi ograniczeniami, tj. zmiennością w dawkowaniu witaminy D, czasem trwania badań klinicznych i małą liczebnością, co mogło się przyczynić do obserwowanych wyników. Ponadto, konieczny jest konsensus ustalający stężenie „niedoboru witaminy D” i „niewystarczającego poziomu witaminy D”. Częstość występowania niedoboru i niewystarczającego poziomu witaminy D różni się pomiędzy poszczególnymi krajami. Istnieje zatem zapotrzebowanie na wysokiej jakości, randomizowane badania kliniczne dotyczące suplementacji witaminy D (różne dawki witaminy D i różny czas suplementacji) dla oszacowania skuteczności wpływu suplementacji witaminy D na kontrolę astmy i czynność płuc. Przy projektowaniu przyszłych badań należy wziąć pod uwagę optymalną dawkę witaminy D w różnych populacjach, określanych przez wiek, etniczność, płeć, praktyki kulturowe, fenotypy astmy, jak i czynniki wpływające na wchłanianie witaminy D. Mimo niespójnych wyników badań klinicznych, jest bardzo prawdopodobne, że witamina D ze względu na swoje działanie immunomodulujące na komórki zapalne zaangażowane w patogenezę astmy oraz jej właściwości przeciwzapalne, może pozytywnie wpływać na kontrolę astmy.

Obecnie nie jest możliwe określenie czy suplementacja witaminy D poprawia leczenie i kontrolę astmy. Jak wspomniano poprzednio, dane pochodzące z piśmiennictwa dotyczące tego tematu są niespójne, może to jednak ulec zmianie w przyszłości, gdy zostanie przeprowadzona większa liczba badań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Szymczak I, Pawliczak R. The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scand J Immunol.* 2016; 83(2): 83–91, doi: [10.1111/sji.12403](https://doi.org/10.1111/sji.12403), indexed in Pubmed: [26678915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678915/).
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266–281, doi: [10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553), indexed in Pubmed: [17634462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462/).
3. Konstantinopoulou S, Tapia IE. Vitamin D and the lung. *Paediatr Respir Rev.* 2017; 24: 39–43, doi: [10.1016/j.prrv.2016.10.009](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.10.009), indexed in Pubmed: [27964949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27964949/).
4. Kerley CP, Elnazir B, Faul J, et al. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: A review of human studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 32: 75–92, doi: [10.1016/j.pupt.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.02.010), indexed in Pubmed: [25749414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25749414/).
5. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther.* 2017; 39(5): 917–929, doi: [10.1016/j.clinthera.2017.04.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.002), indexed in Pubmed: [28449868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449868/).
6. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, et al. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy.* 2015; 45(1): 114–125, doi: [10.1111/cea.12430](https://doi.org/10.1111/cea.12430), indexed in Pubmed: [25307157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307157/).
7. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(2): 127–135, doi: [10.1586/17476348.2016.1128326](https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326), indexed in Pubmed: [26634624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634624/).
8. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(1): 50–60, doi: [10.4065/mcp.2010.0567](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0567), indexed in Pubmed: [21193656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21193656/).
9. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy.* 2012; 67(1): 10–17, doi: [10.1111/j.1398-9995.2011.02711.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02711.x), indexed in Pubmed: [21933195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933195/).
10. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, et al. Vitamin D and asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012; 13(4): 236–43; quiz 243, doi: [10.1016/j.prrv.2011.07.003](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2011.07.003), indexed in Pubmed: [23069123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23069123/).
11. Pniewska E, Pawliczak R. The involvement of phospholipases A2 in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 793505, doi: [10.1155/2013/793505](https://doi.org/10.1155/2013/793505), indexed in Pubmed: [24089590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089590/).
12. Yawn J, Lawrence LA, Carroll WW, et al. Vitamin D for the treatment of respiratory diseases: is it the end or just the beginning? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 148: 326–337, doi: [10.1016/j.jsmb.2015.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2015.01.017), indexed in Pubmed: [25625665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625665/).
13. Tizaoui K, Berraies A, Hamdi B, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Lung.* 2014; 192(6): 955–965, doi: [10.1007/s00408-014-9648-8](https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8), indexed in Pubmed: [25267113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267113/).
14. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy.* 2014; 7: 23–30, doi: [10.2147/JAA.S46944](https://doi.org/10.2147/JAA.S46944), indexed in Pubmed: [24729717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729717/).
15. Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D. *Nutrients.* 2015; 7(9): 8127–8151, doi: [10.3390/nu7095383](https://doi.org/10.3390/nu7095383), indexed in Pubmed: [26402698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26402698/).
16. Smits HH, van der Vlugt LE, von Mutius E, et al. Childhood allergies and asthma: New insights on environmental exposures and local immunity at the lung barrier. *Curr Opin Immunol.* 2016; 42: 41–47, doi: [10.1016/j.coi.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.009), indexed in Pubmed: [27254380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254380/).
17. Einisman H, Reyes ML, Angulo J, et al. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26(6): 545–550, doi: [10.1111/pai.12409](https://doi.org/10.1111/pai.12409), indexed in Pubmed: [26011658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011658/).
18. Zhao DD, Yu DD, Ren QQ, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52(4): 423–429, doi: [10.1002/ppul.23548](https://doi.org/10.1002/ppul.23548), indexed in Pubmed: [27551963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27551963/).
19. Hollams EM. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12(3): 228–234, doi: [10.1097/ACI.0b013e3283534a32](https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283534a32), indexed in Pubmed: [22475998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22475998/).
20. Dabbah H, Bar Yoseph R, Livnat G, et al. Bronchial Reactivity, Inflammatory and Allergic Parameters, and Vitamin D Levels in Children With Asthma. *Respir Care.* 2015; 60(8): 1157–1163, doi: [10.4187/respcare.03763](https://doi.org/10.4187/respcare.03763), indexed in Pubmed: [25899478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899478/).
21. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(2): 140–146, doi: [10.1164/rccm.201203-0431OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0431OC), indexed in Pubmed: [22652028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652028/).
22. Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(1): 26–36, indexed in Pubmed: [26813450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813450/).
23. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr.* 2011; 158(3): 437–441, doi: [10.1016/j.jpeds.2010.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.043), indexed in Pubmed: [20870246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870246/).
24. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy.* 2016; 71(7): 1001–1009, doi: [10.1111/all.12856](https://doi.org/10.1111/all.12856), indexed in Pubmed: [26841365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841365/).
25. Jensen ME, Mailhot G, Alos N, et al. Vitamin D intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): a pilot randomised controlled trial. *Trials.* 2016; 17(1): 353, doi: [10.1186/s13063-016-1483-1](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1483-1), indexed in Pubmed: [27456232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456232/).
26. Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(4): 404–412, doi: [10.1111/pai.12547](https://doi.org/10.1111/pai.12547), indexed in Pubmed: [26845753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845753/).
27. Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr.* 2014; 81(7): 650–654, doi: [10.1007/s12098-013-1268-4](https://doi.org/10.1007/s12098-013-1268-4), indexed in Pubmed: [24193954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193954/).
28. Reddy MB, Covar RA. Asthma phenotypes in childhood. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16(2): 127–134, doi: [10.1097/ACI.0000000000000252](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000252), indexed in Pubmed: [26859369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859369/).
29. Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India.* 2017; 34(4): 355–363, doi: [10.4103/0970-2113.209227](https://doi.org/10.4103/0970-2113.209227), indexed in Pubmed: [28671167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671167/).
30. Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, et al. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(4): 319–325, doi: [10.1159/000366279](https://doi.org/10.1159/000366279), indexed in Pubmed: [25277142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277142/).
31. Yepes-Nuñez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 17, doi: [10.1186/s40413-016-0108-1](https://doi.org/10.1186/s40413-016-0108-1), indexed in Pubmed: [27274360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274360/).
32. Morales E, Romieu I, Guerra S, et al. INMA Project. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology.* 2012; 23(1): 64–71, doi: [10.1097/EDE.0b013e32831823a44d3](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e32831823a44d3), indexed in Pubmed: [22082994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082994/).
33. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011; 127(1): e180–e187, doi: [10.1542/peds.2010-0442](https://doi.org/10.1542/peds.2010-0442), indexed in Pubmed: [21187313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187313/).
34. Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46(2): 337–346, doi: [10.1111/cea.12645](https://doi.org/10.1111/cea.12645), indexed in Pubmed: [26399470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26399470/).
35. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJO, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(4): 571–577, doi: [10.1513/AnnalsATS.201312-423OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-423OC), indexed in Pubmed: [24601713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24601713/).
36. Chiu CY, Huang SY, Peng YC, et al. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic

- diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26(4): 337–343, doi: [10.1111/pai.12384](https://doi.org/10.1111/pai.12384), indexed in Pubmed: [25847488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25847488/).
37. Grant CC, Crane J, Mitchell EA, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2016; 71(9): 1325–1334, doi: [10.1111/all.12909](https://doi.org/10.1111/all.12909), indexed in Pubmed: [27060679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060679/).
 38. Han JC, Du J, Zhang YJ, et al. Vitamin D receptor polymorphisms may contribute to asthma risk. *J Asthma.* 2016; 53(8): 790–800, doi: [10.3109/02770903.2016.1158267](https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1158267), indexed in Pubmed: [27088875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088875/).
 39. Shahin M, El-lawah A, Amin A, et al. Study of serum vitamin D level in adult patients with bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2017; 66(1): 5–9, doi: [10.1016/j.ejcdt.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.11.005).
 40. Korn S, Hübner M, Jung M, et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res.* 2013; 14: 25, doi: [10.1186/1465-9921-14-25](https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-25), indexed in Pubmed: [23432854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432854/).
 41. Chee C, Sellahewa L, Pappachan JM. Inhaled corticosteroids and bone health. *Open Respir Med J.* 2014; 8: 85–92, doi: [10.2174/1874306401408010085](https://doi.org/10.2174/1874306401408010085), indexed in Pubmed: [25674178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25674178/).
 42. Tse SM, Kelly HW, Litonjua AA, et al. Childhood Asthma Management Program Research Group. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(1): 53–60.e4, doi: [10.1016/j.jaci.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.005), indexed in Pubmed: [22608570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608570/).
 43. Niruban SJ, Alagiakrishnan K, Beach J, et al. Association between vitamin D and respiratory outcomes in Canadian adolescents and adults. *J Asthma.* 2015; 52(7): 653–661, doi: [10.3109/02770903.2015.1004339](https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1004339), indexed in Pubmed: [25563060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25563060/).
 44. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, et al. Association Between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(4): 186–191, doi: [10.1016/j.arbres.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.010), indexed in Pubmed: [28320552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320552/).
 45. 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(11): 1501–1504, doi: [10.1111/all.12704](https://doi.org/10.1111/all.12704), indexed in Pubmed: [26214285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214285/).
 46. Devereux G, Wilson A, Avenell A, et al. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy.* 2010; 65(5): 666–667, doi: [10.1111/j.1398-9995.2009.02220.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02220.x), indexed in Pubmed: [19845573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845573/).
 47. Bratke K, Wendt A, Garbe K, et al. Vitamin D binding protein and vitamin D in human allergen-induced endobronchial inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177(1): 366–372, doi: [10.1111/cei.12346](https://doi.org/10.1111/cei.12346), indexed in Pubmed: [24730464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24730464/).
 48. Kang JuW, Kim JH, Kim HJ, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with serum IgE levels in Korean adults. *Auris Nasus Larynx.* 2016; 43(1): 84–88, doi: [10.1016/j.anl.2015.06.010](https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.06.010), indexed in Pubmed: [26209260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209260/).
 49. Salas NM, Luo Li, Harkins MS. Vitamin D deficiency and adult asthma exacerbations. *J Asthma.* 2014; 51(9): 950–955, doi: [10.3109/02770903.2014.930883](https://doi.org/10.3109/02770903.2014.930883), indexed in Pubmed: [24926743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24926743/).
 50. Jolliffe DA, Kilpin K, MacLaughlin BD, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 88–96, doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.004), indexed in Pubmed: [27825992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825992/).
 51. Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, et al. Vitamin D and Lung Function Decline in Adults With Asthma: The HUNT Study. *Am J Epidemiol.* 2016; 183(8): 739–746, doi: [10.1093/aje/kwv243](https://doi.org/10.1093/aje/kwv243), indexed in Pubmed: [26994061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994061/).
 52. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet.* 2010; 376(9743): 826–834, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61380-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61380-3), indexed in Pubmed: [20816549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816549/).
 53. Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, et al. Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax.* 2015; 70(10): 953–960, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-206996](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206996), indexed in Pubmed: [26063508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063508/).
 54. Denlinger LC, King TS, Cardet JC, et al. NHLBI AsthmaNet Investigators. Vitamin D Supplementation and the Risk of Colds in Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(6): 634–641, doi: [10.1164/rccm.201506-1169OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1169OC), indexed in Pubmed: [26540136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540136/).