

## Vitamin D and respiratory allergy: state of the art

### Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte

Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup> Aída Inés López-García,<sup>1</sup> Chrystopherson Gengyng Caballero-López,<sup>1</sup> Juan Jesús Ríos-López,<sup>1</sup> José Sergio Papaqui-Tapia,<sup>1</sup> Elisa Ortega-Jordá Rodríguez,<sup>1</sup> Armando Álvarez-Rivera,<sup>1</sup> Dulce Mariel Ruiz-Sánchez,<sup>1</sup> Edgar Flores-Gonzaga<sup>1</sup>

#### Abstract

An increasing number of studies are analyzing the relationship between serum vitamin D levels and the development of sensitization and allergic diseases in genetically predisposed individuals, as well as the impact of vitamin D supplementation. This article reviews the literature on this subject. Clinical trials, meta-analyses and systematic reviews consulted in PubMed, EMBASE, Scopus, Ovid, Wiley Online Library, Springer, Cochrane and manual resources were included, with the keywords: vitamin D, 25 hydroxyvitamin D, cholecalciferol, asthma, rhinitis, allergy, 25-OH-D, 1,25 hydroxyvitamin D, supplementation. The results show a positive linear trend, however, differ. We should keep in mind that in the studies there is heterogeneity of population groups and associated factors, which may modify such studies. It is necessary to increase research to clarify this relationship and to have successful interventions from the patient's approach to the strengthening of pharmacological and immunological treatment of allergic patients with these diseases.

**Key words:** Vitamin D; Cholecalciferol; 25-hydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D; Calcitriol; Allergic rhinitis; Allergic asthma; Vitamin D supplementation

#### Resumen

Cada vez son más los trabajos que analizan la relación de los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de sensibilizaciones y enfermedades alérgicas en los individuos con predisposición genética, así como el impacto de su suplementación. El presente artículo efectúa una revisión de la literatura acerca de este tema. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas consultadas en PubMed, EMBASE, Scopus, Ovid, Wiley Online Library, Springer, Cochrane y recursos manuales, con las palabras clave: vitamina D, 25 hidroxivitamina D, colecalciferol, asma, rinitis, alergia, 25-OH-D, 1,25 hidroxivitamina D, suplementación. Los resultados muestran una tendencia lineal positiva; sin embargo, algunos difieren. Debemos tener en mente que en los estudios existe heterogeneidad de los grupos poblacionales y los factores asociados, lo que puede modificarlos. Es necesario incrementar las investigaciones para clarificar esta relación y tener intervenciones exitosas desde el abordaje del paciente hasta el fortalecimiento del tratamiento farmacológico e inmunológico de los pacientes alérgicos con estas enfermedades.

**Palabras clave:** Vitamina D; Colecalciferol; 25-hidroxivitamina D; 1,25-dihidroxivitamina D; Calcitriol; Rinitis alérgica; Asma alérgica; Suplementación vitamina D

<sup>1</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergología e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Correspondencia: Daniela Rivero-Yeverino.  
driveroy@hotmail.com

Recibido: 2021-11-29  
Aceptado: 2021-11-30  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1033

## Introducción

Las enfermedades alérgicas respiratorias como la rinitis y el asma se caracterizan por inflamación crónica de las vías aéreas debido a la pérdida de la tolerancia inmunológica y el desarrollo de respuestas patológicas predominantemente hacia alérgenos ambientales como ácaros del polvo, pólenes, epitelio de animales, insectos, entre otros.<sup>1</sup> En la actualidad existen diferentes investigaciones en las que se analiza la relación entre el estatus de la vitamina D (calciferol) y el origen, la severidad e incluso la prevención de estas enfermedades.

La vitamina D no sólo es responsable de la regulación del metabolismo del calcio y el fosfato, también es una hormona inmunomoduladora, 80 % de su producción es endógena, se origina en la piel por exposición a los rayos ultravioleta a partir de 7-dehidrocolesterol; el resto, 20 %, es a través de la vía exógena por medio de la dieta y suplementos.<sup>2</sup> En su metabolismo, la primera hidroxilación se realiza en el hígado por la 25-hidroxilasa, produciendo 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), o colecalciferol, que pasa a la sangre y posteriormente acoplada a una proteína de unión (DBP) llega al riñón para nuevamente hidroxilarse por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, lo que da lugar a su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-OH-D) también llamada calcitriol que ejerce acciones inmunológicas sobre múltiples componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>3,4</sup> (Figura 1).

Se ha observado una asociación entre niveles bajos de 25-OH-D en suero y un mayor riesgo de desarrollar varias enfermedades y trastornos relacionados con el sistema inmunitario, psoriasis, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, depresión, tuberculosis, sepsis, infección respiratoria, incluyendo la infección por COVID-19.<sup>5,6,7,8</sup>

Para que la vitamina D desempeñe sus acciones, su receptor (VDR) debe formarse y funcionar adecuadamente, este es una proteína nuclear compuesta por 437 aminoácidos, codificada por el gen VDR ubicado en el cromosoma 12, se compone de 11 exones y abarca 75 kb. Se han identificado más de 900 polimorfismos de este gen que generan alteraciones en la conformación del receptor evitando que la vitamina D se una y tenga una función correcta.<sup>9,10</sup>

El VDR junto con las enzimas metabolizadoras se expresan en diversos tipos de células inmunitarias, incluidos linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. La 1,25-OH-D modula la diferenciación y las funciones de las células presentadoras de antígenos induciendo un mayor estado de tolerancia, disminuyendo la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHCII) y moléculas coestimuladoras, lo que resulta en la disminución de la presentación de antígenos, decremento de producción de interleucina-12 (IL-12) y aumento en la producción de interleucina-10 (IL-10). Algunos estudios experimentales han sugerido que también suprime la expresión de receptores Tipo Toll (TLR) en los monocitos y reduce la producción

de IL-2, IL-6 e IL-17.<sup>11</sup> Existe una evidencia creciente del papel de la vitamina D en la estabilización de los mastocitos a través de efectos inhibidores sobre su receptor.<sup>11,12</sup> Otros mecanismos propuestos son la atenuación de las respuestas Th2 y Th17, la inducción de las células T reguladoras (Treg) directa e indirectamente a través de la interacción con las células presentadoras de antígeno, el aumento en la expresión del factor FoxP3 y el antígeno citotóxico de linfocitos T (CTLA4), la inhibición de la activación de las células B y su diferenciación en células plasmáticas reduciendo de este modo la producción de anticuerpos y creando un ambiente tolerogénico, lo que podría explicar su protección ante enfermedades autoinmunes y alérgicas<sup>13,14,15</sup> (Figura 2).

El estatus de vitamina D se clasifica de acuerdo con las concentraciones séricas de 25-OH-D como deficiencia, niveles menores a 20 ng/mL (50 nmol/L); insuficiencia, entre 21 y 29 ng/mL (50-75 nmol/L); y suficiencia, niveles mayores a 30 ng/mL (75 nmol/L). Dado que la dieta humana promedio no contiene una cantidad suficiente de vitamina D, alrededor del mundo, un número estimado de más de mil millones de personas tienen deficiencia de vitamina D.<sup>12,16</sup>

Cada vez son más los trabajos que estudian la relación de los niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de sensibilizaciones y enfermedades alérgicas en aquellos individuos con predisposición genética, así como el impacto de su suplementación, por lo que el presente artículo efectúa una revisión de la literatura acerca de este controvertido tema.

## Metodología

La búsqueda de información comprendió el período de septiembre a noviembre 2021, se consultaron las bases de datos PubMed, EMBASE, Scopus, Ovid, Wiley Online Library, Springer, Cochrane y recursos manuales institucionales. Se utilizaron las palabras clave: vitamina D, 25 hidroxivitamina D, colecalciferol, asma, rinitis, alergia, 25-OH-D, 1,25 hidroxivitamina D, suplementación. Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y artículos de revisión de los años 2018 a 2021, idioma inglés y español. Se incluyeron estudios prospectivos con metodología clara y características bien definidas de la población de estudio con alergia respiratoria y deficiencia o insuficiencia de vitamina D, en caso de suplementación con especificación de dosis precisa, tiempo y vía de administración. Se excluyeron aquellos con información incompleta.

## Vitamina D y rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal inducida por una respuesta inmunológica mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y diversos mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos.<sup>17,18</sup> La relación entre la vitamina D y la RA sigue siendo polémica.

La vitamina D ha demostrado jugar un papel crítico en el mantenimiento de la integridad epitelial de la mucosa na-

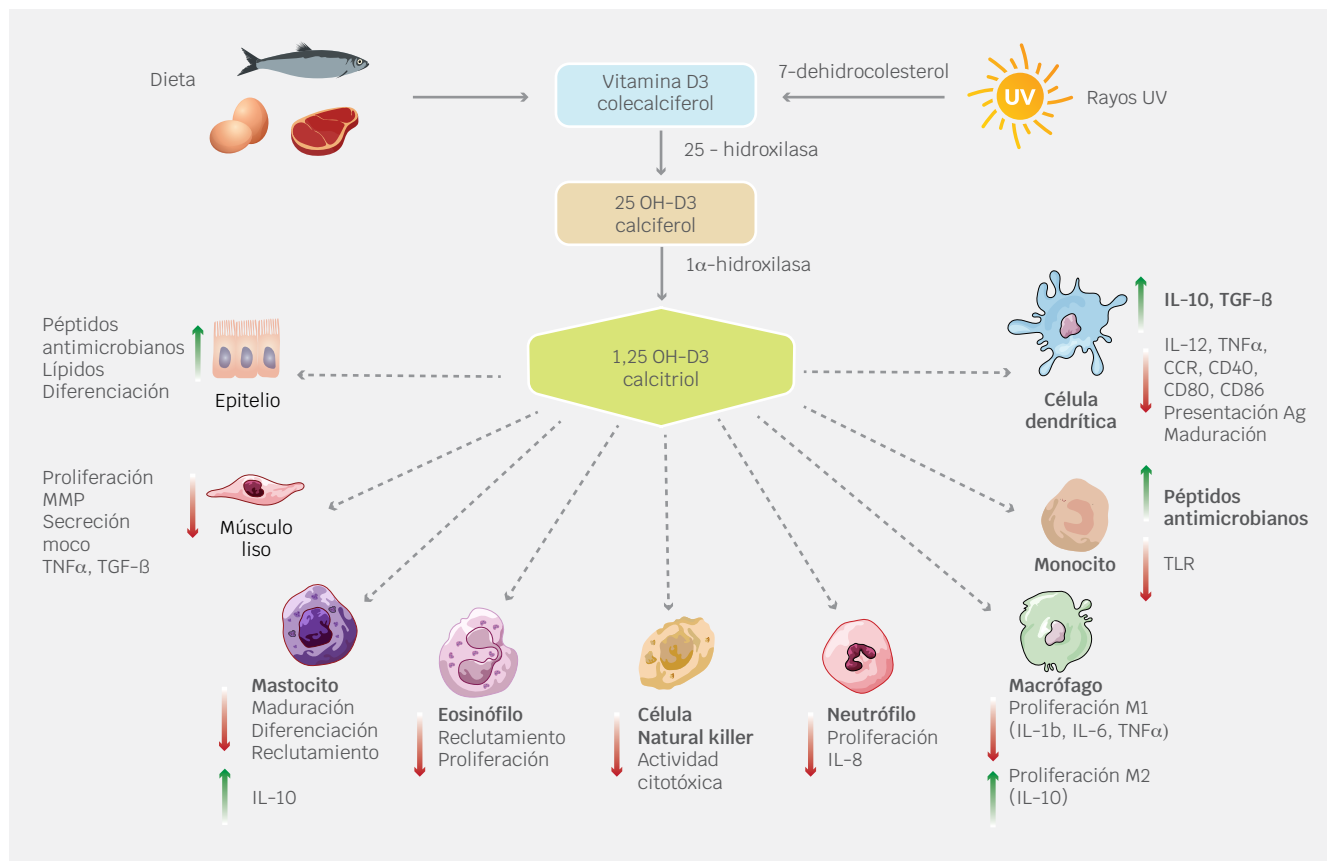


Figura 1. Metabolismo de vitamina D y su papel en la inmunidad innata. La vitamina D se origina por exposición a los rayos UV a partir de 7-dehidrocolesterol y a través de la dieta y suplementos. La primera hidroxilación se realiza en el hígado por la 25-hidroxilasa produciendo 25-OH-D, posteriormente se hidroxila mediante la 1α-hidroxilasa, dando lugar a su forma activa la 1,25-OH-D o calcitriol. La 1,25-OH-D modula la diferenciación y las funciones de diferentes células estructurales y del sistema inmune innato y adaptativo disminuyendo la producción de los mediadores proinflamatorios y aumentando los antiinflamatorios, induciendo un mayor estado de tolerancia a través de IL-10 y TGF-β, disminuyendo la expresión de presentación de antígenos y producción de IL-2, IL-8, IL-12, TNFα, CCR7 y moléculas coestimuladoras como CD40, CD80, CD86. Ocasiona un aumento de péptidos microbianos por los monocitos que se ve reflejado a nivel epitelial. Promueve el aumento en la producción de IL-10 por mastocitos y macrófagos, suprime la expresión de TLR en los monocitos, la producción de IL-2, IL-6 e IL-17, el reclutamiento de mastocitos y eosinófilos y la actividad citotóxica de las células natural killer. 25-OH-D = 25-hidroxivitamina D, 1,25-OH-D = 1,25 dihidroxi vitamina D, IL = interleucina, MMP = metaloproteinasas de la matriz extracelular, TNF-α = factor de necrosis tumoral alfa, TGF-β = factor de crecimiento transformante beta, M1 = macrófago tipo 1, M2 = macrófago tipo 2.

sal convirtiéndola en una fuerte barrera contra los alérgenos ambientales.<sup>12</sup> Existen diferentes estudios controlados en pacientes con RA en los que se han cuantificado los niveles séricos de 25-OH-D para poder así establecer alguna asociación entre estos y la presencia y/o la severidad de la enfermedad, sin embargo, los resultados han sido variados.

En la Ciudad de México, Urquiza-Ramírez y su grupo de trabajo encontraron que 77.8 % de los pacientes estudiados mostró niveles bajos de esta vitamina destacando aquellos con insuficiencia, con 47.6 %.<sup>19</sup> Otros autores han evidenciado de igual manera que más de la mitad de los individuos estudiados con RA muestran niveles bajos de esta vitamina,

principalmente insuficientes y en el sexo masculino, con diferencias estadísticamente significativas respecto a individuos sanos. En relación con la severidad, se han observado niveles notablemente más bajos en pacientes con RA moderada severa respecto a la clasificada como leve. Se ha sugerido una correlación negativa del estatus del colecalfiferol y la cantidad de eosinófilos séricos, IgE sérica total y la percepción del paciente acerca de la severidad de su enfermedad.<sup>20,21,22,23,24</sup> Por otro lado, existen reportes donde la asociación del riesgo de presentar sensibilización alérgica, RA y/o mayor severidad de la sintomatología en pacientes con deficiencia o insuficiencia de 25-OH-D se encuentra ausente.<sup>25,26</sup>

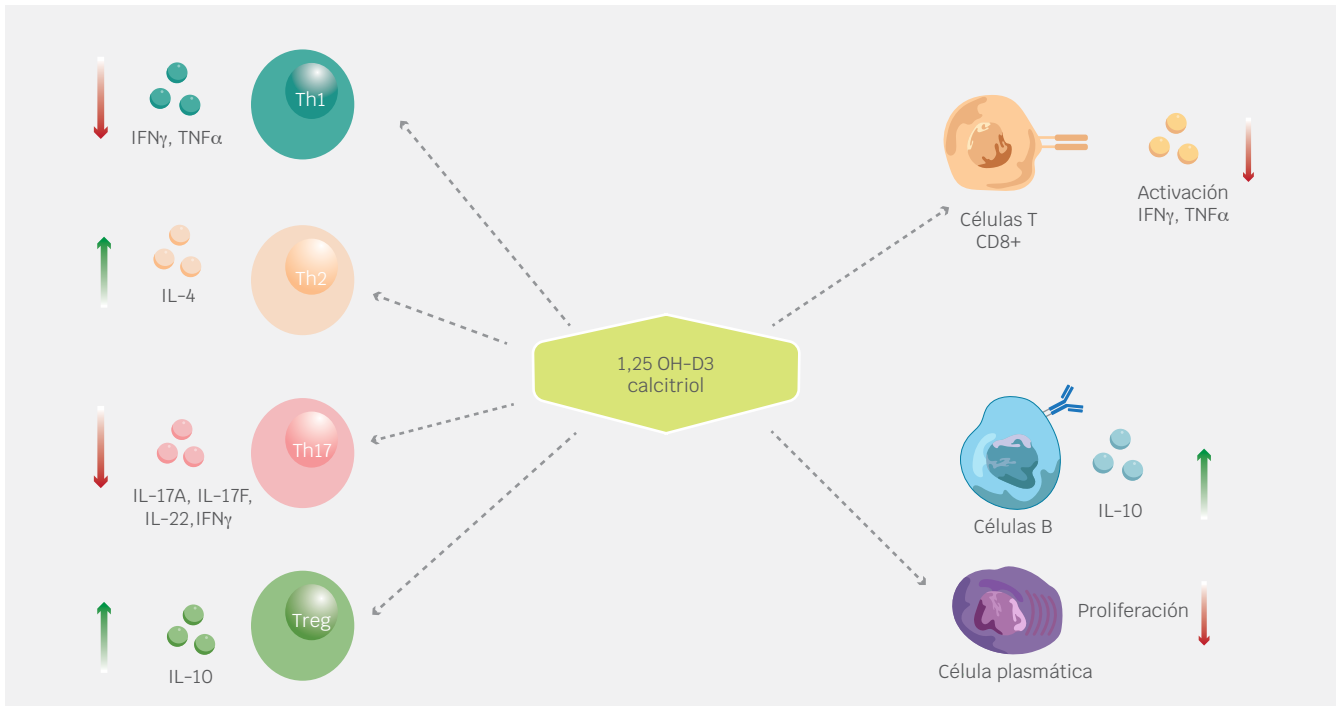


Figura 2. Vitamina D y su papel en la inmunidad adaptativa: la vitamina D induce a las células T reguladoras directa e indirectamente a través de la interacción con las células presentadoras de antígeno, aumento en la expresión del factor FoxP3 y CTLA4, y la inhibición de la activación de las células B y su diferenciación en células plasmáticas, reduciendo de este modo la producción de anticuerpos y creando un ambiente tolerogénico, promueve la producción de IL-10 por células B y la producción de autoanticuerpos. 1,25-OH-D = 1,25 dihidroxivitamina D, IL = interleucina, TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa, TGF- $\beta$  = factor de crecimiento transformante beta, M1 = macrófago tipo 1, M2 macrófago tipo 2, IFN- $\gamma$  = interferón gamma, Treg = células T reguladoras, Th = células T helper.

La disfunción del olfato en los sujetos con rinitis se debe principalmente a la obstrucción mecánica de la transmisión de olores a causa de la inflamación de la mucosa. En pacientes en edad pediátrica se ha evidenciado, mediante cuestionarios validados y el kit Sniffin'Sticks®, que aquellos con niveles deficientes de 25-OH-D poseen un umbral olfatorio significativamente reducido en comparación con aquellos de niveles iguales o mayores a 20 ng/mL.<sup>27</sup>

Como fue señalado anteriormente, los polimorfismos del gen VDR pueden dar lugar al desarrollo de ciertas enfermedades entre ellas, la rinitis alérgica; Zhang W *et al.* encontraron que el genotipo AA de rs2228570 (FokI) aumenta el riesgo de presentar esta enfermedad en comparación con los genotipos GG y GA con una  $p < 0.001$ , en población china.<sup>28,29</sup>

### Suplementación de vitamina D y su impacto en rinitis alérgica

Respecto a la suplementación de esta vitamina se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, placebo controlados con diferentes dosis y tiempos de tratamiento, la mayoría de los resultados concluyen en la mejoría de los pacientes.

Bakhshae *et al.* suplementaron a pacientes con RA y deficiencia de vitamina D con 50,000 UI semanales durante 14 días lo que resultó en una mejoría significativa en la sintomatología e impactó el estatus sérico de 25-OH-D al final del tratamiento respecto al grupo control.<sup>30</sup> En otro reporte con una dosis 1000 UI durante tres meses, además de la notable mejoría clínica evaluada mediante la disminución de la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) también se observó disminución de eosinófilos séricos.<sup>31,32</sup> En el Hospital Universitario de Puebla, México, se realizó un estudio en el que se incluyeron pacientes con deficiencia e insuficiencia, se suplementó al grupo experimental con 6000 UI de colecalciferol para adultos y 5000 UI para niños durante 8 semanas, mostrando mejoría significativa de la sintomatología mediante la medición de TNSS, sin embargo, no se alcanzaron valores de suficiencia sérica.<sup>33</sup>

Debido a su estímulo tolerogénico, los niveles de vitamina D pueden influir en la respuesta a la inmunoterapia alérgica específica subcutánea (ITSC), potenciando su efecto en pacientes con niveles suficientes de colecalciferol.<sup>34,35</sup> En pacientes con ITSC con pólenes y dosis oral de colecalciferol de 50 000 UI semanales durante tres meses y 2000 UI diarias

por los siguientes tres meses, se demostró una disminución importante de la sintomatología y una mejoría en los parámetros de laboratorio con un aumento estadísticamente significativo de IL-10 ( $p < 0.001$ ) con una correlación negativa de estos niveles y la IgE sérica específica.<sup>36</sup>

### Suplementación prenatal con vitamina D y rinitis alérgica

Varios estudios han abordado el impacto de la suplementación con vitamina D en el embarazo para reducir la incidencia de enfermedades alérgicas, debido a que los efectos inmunomoduladores comienzan en el útero. Se ha propuesto que la suficiencia prenatal de vitamina D en el tercer trimestre y la administración de suplementos a dosis altas desde los primeros meses de embarazo pueden atenuar el riesgo de RA infantil y sensibilización a aeroalérgenos, especialmente en aquellos niños con antecedentes de atopia materna, por lo que la suplementación prenatal con vitamina D parece ser benéfica para reducir el riesgo de su desarrollo en la descendencia.<sup>37,38,39,40</sup> Por otro lado, existen estudios en los que no se ha encontrado disminución del riesgo de presentar esta enfermedad en los niños con relación a la suplementación prenatal. Los niveles séricos de 25-OH-D de la madre o en el cordón umbilical no funcionan como predictores de la enfermedad alérgica de los hijos.<sup>41</sup>

### Vitamina D y asma

La vitamina D modula diversas vías inmunológicas en endotipos de asma heterogéneos, regulando las acciones de diferentes células inmunitarias y estructurales. Disminuye las exacerbaciones y la presencia de sibilancias relacionadas con procesos infecciosos al mejorar la acción antimicrobiana y antiviral, aumentando la síntesis de proteínas como adenosín monofosfato cíclico (AMP),  $\beta$ -defensina y catelicidina, y amplifica la capacidad de respuesta al reducir la expresión de CXCL10 y la secreción de interferón- $\beta$  en el epitelio respiratorio. Igualmente impide la activación de los TLR tipo 3 atenuando la inflamación que contribuye a la fibrosis en el asma. Se ha sugerido una asociación en forma de "U", debido a que tanto su deficiencia como los altos niveles conducen no sólo a un riesgo de alergia, sino también de asma.<sup>42,43,44</sup>

Respecto a los polimorfismos del VDR, la variante CDX2 homocigota se ha encontrado con más frecuencia en pacientes con asma respecto a la población sin esta enfermedad, por lo que se ha relacionado esta mutación con la presencia de la patología y valores bajos del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), sin encontrar asociación entre este y el estatus de 25-OH-D.<sup>10</sup> En población egipcia se ha sugerido que los polimorfismos TaqI y BsmI se asocian al desarrollo de esta enfermedad.<sup>45</sup>

Diversos estudios señalan que las bajas concentraciones de vitamina D en este grupo de pacientes se relacionan con recuentos más altos de eosinófilos y de IgE total, mayor

capacidad de respuesta bronquial aumentando el riesgo de exacerbaciones, valores más bajos en el índice FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (FVC) y puntuaciones bajas en el test de control de asma (ACT) lo que conduce a una mayor necesidad del uso de corticoides y un aumento en las hospitalizaciones, todo esto en contraste con niveles más altos de vitamina D que se asocia a una mejor evolución y función pulmonar. Por lo tanto, se propone que la vitamina D afecta la gravedad, morbilidad y la calidad de vida de los pacientes con asma, aunque esto continúa siendo objeto de estudio.<sup>46,47,48,49,50,51,52,53,54,55</sup>

### Suplementación de vitamina D y su impacto en asma

Existe gran controversia en cuanto a los efectos de la suplementación con vitamina D y su impacto en el asma.<sup>56</sup> Ensayos experimentales realizados en murinos sometidos a suplementación con vitamina D han identificado la disminución de la actividad de la vía de señalización Wnt/ $\alpha$ -catenina y de las citocinas del perfil Th2, traduciéndose en reducción del grosor del músculo liso, la deposición de colágeno y la inflamación de las vías respiratorias.<sup>57,58</sup>

Diversos estudios muestran que en pacientes pediátricos y adultos con asma e insuficiencia de vitamina D, la suplementación impacta en la reducción de la tasa de exacerbaciones, mejoría en la tasa de flujo espiratorio máximo y el control de los síntomas, así como en la disminución del uso de medicamentos y aumento en las puntuaciones del ACT.<sup>59,60,61,62,63,64</sup> Respecto a parámetros inmunológicos Chiwechalersri *et al.* demostraron que con 60 000 UI semanales durante 10 semanas existió una corrección de células T reguladoras disfuncionales (CRTH2+ Treg) reduciendo la respuesta inflamatoria tipo 2.<sup>65</sup>

En contraparte, existen investigaciones en las que no se reporta mejoría en el control y no se han evidenciado diferencias significativas en la función pulmonar, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), la reducción en las visitas a los servicios de urgencias e ingresos hospitalarios.<sup>46,49,66,67,68,69,70</sup>

El estudio VDKA (Vitamina D para Prevenir Exacerbaciones Asmáticas) mostró que la suplementación con colecalciferol a una dosis de 4000 UI diarias en pacientes pediátricos, con deficiencia e insuficiencia de 25-OH-D, no modificó la presencia de crisis en relación con el grupo placebo. Otros estudios apoyan esta evidencia, asegurando que no existe un impacto en la reducción de estas en población pediátrica, pero sí en adultos.<sup>44,61</sup>

Por la evidencia a favor, algunos autores sostienen que la manipulación del nivel sérico de la vitamina D es prometedora para la prevención primaria del asma. Como sugieren algunas revisiones, en ensayos clínicos futuros se deberán utilizar dosis adecuadas de vitamina D con una duración suficiente, probablemente mayor a 12 meses, para alcanzar una concentración sérica de 25-OH-D e impactar en esta enfermedad.<sup>71</sup>



## Suplementación prenatal con vitamina D en la prevención de asma

La deficiencia fetal de vitamina D puede tener efectos adversos sobre el desarrollo pulmonar y, como se ha expuesto antes, en el sistema inmune, incluida la inhibición de las respuestas Th2 fetales e influir posteriormente en la función pulmonar y el riesgo de desarrollar asma.<sup>72,73,74</sup>

En el estudio de suplementación materna de vitamina D para prevenir el asma en la infancia (VDAART), se incluyeron embarazadas entre 10 y 18 semanas de gestación a las que se administró una dosis de 4400 UI en el grupo experimental y 400 UI en el grupo control. Resultando en una disminución de enfermedades con sibilancias asociadas en los tres primeros años de vida, principalmente en el primero, sin embargo, en el seguimiento hasta los 6 años no se mostró influencia sobre la presencia de asma, sibilancias recurrentes o ambos. Por lo tanto, concluyen que la suplementación con vitamina D puede ser eficaz para prevenir las formas transitorias de sibilancias, pero no el asma relacionada con alergias que es la forma predominante durante la edad escolar.<sup>75,76</sup>

Otros metaanálisis han reportado que el aumento de la exposición prenatal a 25-OH-D tiene una asociación inversamente proporcional al riesgo de infecciones del tracto respiratorio y sibilancias, sin embargo, no está clara la relación con el asma y la prevención primaria de enfermedades alérgicas en los niños.<sup>77,78</sup>

## Conclusiones

Se conoce y se ha explicado ampliamente la influencia de la vitamina D en el sistema inmune, sin embargo, su asociación con la prevención, presencia y gravedad de las enfermedades alérgicas continúa siendo imprecisa. Los resultados muestran una tendencia lineal positiva, sin embargo, difieren. Debemos tener en mente que en los estudios existe heterogeneidad de los grupos poblacionales y los factores asociados, lo que puede diversificar las conclusiones. Es necesario incrementar las investigaciones para clarificar esta relación y tener intervenciones exitosas desde el abordaje del paciente hasta el fortalecimiento del tratamiento farmacológico e inmunológico de los pacientes alérgicos con estas enfermedades.

## Referencias

- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80. e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237-44. DOI: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(6):1082-93. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.07.004
- Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575
- Disphanurat W, Viarasilpa W, Chakkavittumrong P, Pongcharoen P. The clinical effect of oral vitamin D2 supplementation on psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Res Pract.* 2019;2019:5237642. DOI: 10.1155/2019/5237642
- Ludvigsson JF, Mahl M, Sachs MC, Björk J, Michaelsson K, Ekblom A, et al. Fracture risk in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort Study From 1964 to 2014. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):291-304. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000062
- Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):322. DOI: 10.1186/s12967-020-02488-5
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. DOI: 10.3390/nu12040988
- Gil Á, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. DOI: 10.1159/000486536
- Santos HLBS, Silva SSE, Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. Vitamin D receptor gene mutations and vitamin D serum levels in asthmatic children. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):269-74. DOI: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00016
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
- Carlberg C. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients.* 2019;11(3):676. DOI: 10.3390/nu11030676
- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097
- Eckard AR, O'Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther.* 2018;23(4):315-24. DOI: 10.3851/IMP3199
- Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, Keller E, Campbell N, Zhang CJ, et al. Low levels of vitamin D promote memory B cells in lupus. *Nutrients.* 2020;12(2):291. DOI: 10.3390/nu12020291
- Cediel G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e75-e81. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e75
- Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México

- [Prevalence of rhinitis allergic in populations of several states of Mexico]. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(3):196-201.
18. Meng Y, Wang C, Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320-8. DOI:10.1111/all.14067
  19. Urquiza-Ramírez CI, Fernández de Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Velázquez-Samano G. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in Mexican patients with allergic rhinitis and asthma. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2020;83(3):113-9. DOI:10.24875/HGMX.20000083
  20. Bukhari AF, Felemban MJ, Alem H. The association between serum 25-Hydroxyvitamin D levels and patients with allergic rhinitis. *Cureus.* 2020; 12(8): e9762. DOI: 10.7759/cureus.9762
  21. Demir MG. Comparison of 1 $\alpha$ -25-dihydroxyvitamin D3 and IgE levels between allergic rhinitis patients and healthy people. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22(4):428-31. DOI: 10.1055/s-0038-1649492
  22. Çoban K, Öz I, Topçu Dİ, Aydın E. The impact of serum 25-Hydroxyvitamin D3 levels on allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(5):236-41. DOI: 10.1177/0145561319874310
  23. Saad K, Abdelmoghny A, Aboul-Khair MD, Abdel-Raheem YF, Gad EF, Hammour AE, et al. Vitamin D status in egyptian children with allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(8):508-12. DOI: 10.1177/014556131985081
  24. Ma Y, Liu Y, Li X, Qiu J, Fang P. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with perennial allergic rhinitis but not disease severity. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(12):e23516. DOI: 10.1002/jcla.23516
  25. Dogru M, Suleyman A. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in children with allergic or nonallergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;1(80):39-42. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.11.013
  26. Feng Q, Bønnelykke K, Ek WE, Chawes BL, Yuan S, Cheung CL, et al. Null association between serum 25-hydroxyvitamin D levels with allergic rhinitis, allergic sensitization and non-allergic rhinitis: A Mendelian randomization study. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(1):78-86. DOI: 10.1111/cea.13739
  27. Shin YH, Ha EK, Kim JH, Yon DK, Lee SW, Sim HJ, et al. Serum vitamin D level is associated with smell dysfunction independently of aeroallergen sensitization, nasal obstruction, and the presence of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):116-23. DOI: 10.1111/pai.13341
  28. Lee E, Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr.* 2019;62(9):325-33. DOI: 10.3345/kjp.2018.07395
  29. Zhang W, Xu Y. Association between vitamin D receptor gene polymorphism rs2228570 and allergic rhinitis. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:327-35. DOI: 10.2147/PGPM.S262402
  30. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasoulina B, Mohebbi M. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(10):2797-801. DOI: 10.1007/s00405-019-05546-x
  31. Agarwal S, Singh SN, Kumar R, Sehra R. Vitamin D: a modulator of allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(3):2225-30. DOI: 10.1007/s12070-019-01697-9
  32. Chandrika D. Allergic rhinitis in India: an overview. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016;3(1):1-6. DOI: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20164801
  33. Payan-Díaz JH. Efecto terapéutico de la suplementación de vitamina D en pacientes con rinitis alérgica: ensayo clínico aleatorizado frente a placebo [Tesis de especialista en Alergia e Inmunología Clínica]. Puebla, Mx: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2020. 31 p.
  34. Joudi M, Farid Hosseini R, Khoshkhui M, Salehi M, Kouzegaran S, Ahoon M, et al. Effects of serum vitamin D and efficacy of subcutaneous immunotherapy in adult patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(6):885-93. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.6.885
  35. Shokouhi Shoormasti R, Pourpak Z, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, Nadali F, Ebadi Z, et al. The prevalence of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis and asthma among adults of Tehran. *Iran J Public Health.* 2018;47:1749-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294865/>
  36. El-Maghraby HM, Rabie RA. Serum level of IL 10 is significantly increased in allergic rhinitis patients on subcutaneous immunotherapy and vitamin D supplementation. *Egypt J Immunol.* 2019;26(2):87-93.
  37. Hawrylowicz CM, Santos AF. Vitamin D: can the sun stop the atopic epidemic?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):181-7. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000613
  38. Thorisdottir B, Gunnarsdottir I, Vidarsdottir AG, Sigurdardottir S, Birgisdottir BE, Thorsdottir I. Infant feeding, vitamin D and IgE sensitization to food allergens at 6 years in a longitudinal Icelandic cohort. *Nutrients* 2019;11(7):1690. DOI: 10.3390/nu11071690
  39. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond. *Front Immunol.* 2019;10:2739. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02739
  40. Chen YS, Mirzakhani H, Lu M, Zeiger RS, O'Connor GT, Sandel MT, et al. The association of prenatal vitamin D sufficiency with aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3788-96. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.06.009
  41. Yepes-Nuñez JJ, Brožek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy.* 2018;73(1):37-49. DOI: 10.1111/all.13241
  42. Feketea G, Bocsan CI, Stanciu LA, Buzoianu AD, Zdrenghea MT. The Role of vitamin D deficiency in children with recurrent wheezing-clinical significance. *Front. Pediatr.* 2020;8(1):344-8. DOI: 10.3389/fped.2020.00344
  43. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Micronutrients and many important factors that affect the physiological functions of toll-like receptors. *Bull Natl Res Cent.* 2019;43(123):1-15. DOI:10.1186/s42269-019-0165-z
  44. Gaede G, Kummarganti S, Hattiholi J. Clinical effects of vitamin D on the control of bronchial asthma-is it relevant? *J Clin of Diagn Res.* 2020;14(7):1-4. DOI: 10.7860/JCDR/2020/42250.13823
  45. Ahmed AE, Hassan MH, Toghani R, Rashwan NI. Analysis of 25-hydroxy cholecalciferol, immunoglobulin E, and vitamin D receptor single nucleotide polymorphisms (Apa1, Taq1, and Bsm1), among sample of egyptian children with bronchial asthma: a case-control study. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(6):1349-58. DOI: 10.1002/ppul.24785
  46. Stefanidis C, Martineau AR, Nwokoro C, Griffiths CJ, Bush A. Vitamin D for secondary prevention of acute wheeze attacks in preschool

- and school-age children. *Thorax*. 2019;74(1):977-85. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213278
47. Özdemir Ö, Karavaizoğlu Ç. Role and importance of vitamin D in asthma and other allergic diseases. *JAREM*. 2018;8(1):1-8. DOI: 10.5152/jarem.2017.1264
  48. Plesa M, Gaudet M, Mogas A, Jaleddine N, Halayko A, Al Heialy S, et al. Vitamin D3 attenuates viral-induced inflammation and fibrotic responses in bronchial smooth muscle cells. *Front Immunol*. 2021;12(1):1-12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715848
  49. Amorim CLCG, Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;47(1):1-4. DOI: 10.36416/1806-3756/e20200279
  50. Alkhatatbeh MJ, Almomani HS, Abdul-Razzak KK, Samrah S. Association of asthma with low serum vitamin D and its related musculoskeletal and psychological symptoms in adults: a case-control study. *Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):1-8. DOI: 10.1038/s41533-021-00239-7
  51. Ogeyingbo OD, Ahmed R, Gyawali M, Venkatesan N, Bhandari R, Botleroo RA, et al. The relationship between vitamin D and asthma exacerbation. *Cureus*. 2021;13(8):e17279. DOI: 10.7759/cureus.17279
  52. Al-Thagfan SS, Alolayan SO, Ahmed S, Emara MM, Awadallah MF. Impacts of deficiency in vitamin D derivatives on disease severity in adult bronchial asthma patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;70:102073. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102073
  53. Al-Dahr MHS. Vitamin D, ventilatory function and asthma control among bronchial asthma patients. *J Lung Pulm Respir Res*. 2020;7(3):74-7. DOI: 10.15406/jlpr.2020.07.00233
  54. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Ceyhan B. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(4):186-91. DOI:10.1016/j.arbres.2016.09.010
  55. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):881-90. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5
  56. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):1-11. DOI: 10.1186/s12931-019-1072-4
  57. Schrupf JA, van der Does AM, Hiemstra PS. Impact of the local inflammatory environment on mucosal vitamin D metabolism and signaling in chronic inflammatory lung diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01433
  58. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of data from the past 5 years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917-29. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.04.002
  59. Huang Y, Wang L, Jia XX, Lin XX, Zhang WX. Vitamin D alleviates airway remodeling in asthma by down-regulating the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2019;68(1):88-94. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.061
  60. Feng L, Meng T, Qi Y, Athari SS, Chen X. Study effect of vitamin D on the immunopathology responses of the bronchi in murine model of asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(5):509-19. DOI: 10.18502/ijaa.v20i5.7399
  61. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, et al. Effect of Vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324(8): 752-60. DOI: 10.1001/jama.2020.12384
  62. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: a meta-analysis of randomized trials. *Respir Med*. 2019;150:85-94. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.016
  63. Jaura J, Kelsberg G, Safranek S. Does vitamin D supplementation reduce asthma exacerbations?. *J Fam Pract*. 2020;69(4):4-6. Disponible en: <https://www.mdedge.com/familymedicine/article/222051/asthma/does-vitamin-d-supplementation-reduce-asthma-exacerbations>
  64. Funez, S, Volk B. Does vitamin D supplementation reduce the rate of asthma exacerbations requiring systemic steroids?. *Evidence-Based Practice*. 2019;22(9):9-10. DOI: 10.1097/EBP.0000000000000369
  65. Chiewchalernsri C, Sangkanjanavanich S, Pradubpongsa P, Mitthamsiri W, Jaisupa N, Sangasapaviliya A, et al. Adjunctive vitamin D2 supplement in patient with allergen-specific immunotherapy randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):1. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.712
  66. Thakur C, Kumar J, Kumar P, Goyal JP, Singh K, Gupta A. Vitamin-D supplementation as an adjunct to standard treatment of asthma in children: A randomized controlled trial (ViDASTA Trial). *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1427-33. DOI: 10.1002/ppul.25287
  67. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Villarreal-Pérez JZ, Sánchez-Guerra D, Monge-Ortega OP. Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en adultos asmáticos y su relación con el control de asma. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):362-71. DOI: 10.29262/ram.v65i4.386
  68. Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, Romundstad PR, Chen Y, Camargo CA Jr, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D supplement and asthma control: The HUNT study. *Respir Med*. 2018;136:65-70. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.017
  69. Rosser FJ, Han YY, Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen-specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;S0091-6749(21)00902-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.037
  70. Jat KR, Goel N, Gupta N, Gupta CP, Datta S, Lodha R, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial (ESDAC trial). *Pediatr Allergy Immunol*. 202;32(3):479-88. DOI: 10.1111/pai.13415
  71. Canguven O, El Ansari W, Yassin A. Vitamin D supplementation as a potential therapeutic mediator in asthma: does dose really matter? a critical review of the literature. *Aging Male*. 2020;23(4):300-7. DOI: 10.1080/13685538.2018.1506433
  72. Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. High-dose vitamin D supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA*. 2019;321(10):1003-5. DOI: 10.1001/jama.2019.0052.
  73. Mensink-Bout SM, van Meel ER, de Jongste JC, Voortman T, Reiss IK, De Jong NW, et al. Maternal and neonatal 25-hydroxyvitamin D



- concentrations and school-age lung function, asthma and allergy. The Generation R Study. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(6):900-10. DOI: 10.1111/cea.13384
74. Litonjua AA. Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(2):126-31. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000509
75. von Mutius E, Martinez FD. Vitamin D supplementation during pregnancy and the prevention of childhood asthma. *N Engl J Med*. 2020;6(1):574-5. DOI: 10.1056/NEJMe1915082
76. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med*. 2020;6(1):525-33. DOI: 10.1056/NEJMoA1906137
77. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):243-53. DOI: 10.1111/pai.12876
78. Shi D, Wang D, Meng Y, Chen J, Mu G, Chen W. Maternal vitamin D intake during pregnancy and risk of asthma and wheeze in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(4):653-9. DOI: 10.1080/14767058.2019.1611771
- 

#### ORCID

Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Chrystopherson Gengyng Caballero-López, 0000-0001-9003-3006; Juan Jesús Ríos-López, 0000-0002-0769-1575; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, 0000-0001-5728-3644; Armando Álvarez-Rivera, 0000-0003-4509-1535; Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, 0000-0002-2675-7170; Edgar Flores-Gonzaga, 0000-0002-7465-9057