

# Vitamina D e asma

Gianenrico Senna<sup>1</sup>, Fabiana Furci<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento ad Attività Integrata di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; <sup>2</sup> Scuola di Specialità di Allergologia e Immunologia Clinica di Messina

L'asma è un complesso disturbo respiratorio di origine infiammatoria la cui insorgenza e il cui decorso sono influenzati da molteplici elementi tra cui fattori genetici, ambientali ed etnici, oltre che da condizioni socio-economiche<sup>1</sup>. È caratterizzata da una eterogeneità individuale che si manifesta con diverse risposte a diversi trigger e a diverse terapie. Riconoscere l'eterogeneità dell'asma e la relativa caratterizzazione aiuta a selezionare un percorso terapeutico specifico per ogni paziente<sup>2</sup>.

Per spiegare la crescente prevalenza dell'asma e delle malattie allergiche nei paesi occidentali a partire dagli anni '70 sono state formulate l'ipotesi dell'igiene, l'ipotesi del microbioma intestinale e altre teorie che hanno associato la vitamina D allo sviluppo di asma, wheezing, rinite allergica, allergie alimentari e dermatite atopica<sup>3</sup>. Il ruolo dell'occidentalizzazione, di uno stile di vita in cui si trascorre più tempo al chiuso nella carenza di vitamina D, e nell'aumento di asma e allergie è stato analizzato dall'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) che ha evidenziato l'altissima incidenza dei sintomi dell'asma in paesi quali la Gran Bretagna, l'Australia, la Nuova Zelanda e l'Irlanda<sup>4,5</sup>. Alcuni studi condotti in diverse città cinesi con vari profili socioeconomici hanno riscontrato la prevalenza dell'asma e dei sintomi allergici a Hong Kong, la città più occidentalizzata tra quelle studiate<sup>6</sup>.

In anni recenti la vitamina D, in virtù delle sue proprietà immunomodulanti tramite la regolazione delle funzioni del sistema immunitario adattivo e innato, è stata considerata come un nuovo fattore potenzialmente in grado di inibire l'infiammazione delle vie aeree; in effetti la carenza di vitamina D è correlata a un aumento delle infiammazioni delle vie aeree, a una compromessa funzionalità polmonare, a un aumento delle esacerbazioni e delle prognosi infauste nei pazienti asmatici<sup>7,8</sup>. In particolare, l'interesse per la possibile funzione immunomodulante della vitamina D nell'asma è scaturito dalla considerazione della presenza del recettore per la vitamina D (VDR) sulle cellule immunitarie e su vari

tessuti delle vie respiratorie. I recettori VDR si ritrovano nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio e nelle cellule immunitarie (cellule B, cellule T, macrofagi e monociti) e la forma attiva della vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] esplica i suoi effetti fisiologici legandosi ai recettori VDR<sup>9,10</sup>.

## EFFETTI DELLA VITAMINA D SUL SISTEMA IMMUNITARIO

Le attività biologiche più note della vitamina D sono l'omeostasi del calcio e il metabolismo osseo. Ma considerato che il recettore della vitamina D, un membro della famiglia dei recettori nucleari, è stato localizzato in diversi tessuti e cellule del corpo umano, incluse le cellule dendritiche (DC), importanti cellule che presentano l'antigene, è lecito supporre che le attività della vitamina D siano numerose<sup>11,12</sup>. Queste attività hanno sede nel sistema immunitario, dal momento che la vitamina D svolge un ruolo ben preciso nel decorso delle patologie immuno-mediate, inibendo la risposta e la proliferazione dei linfociti Th1 e Th17<sup>13</sup>. La vitamina D ha un ruolo determinante nel differenziamento delle cellule T regolatorie (Treg)<sup>14</sup>. Diversi studi riportano gli effetti positivi della vitamina D sulle patologie che comportano una iperattivazione dei linfociti Th1, come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, la psoriasi<sup>15</sup>.

È stato riportato un effetto benefico della vitamina D sul decorso delle patologie allergiche in cui i linfociti Th2 svolgono un ruolo fondamentale, a prescindere dai meccanismi patogenetici soggiacenti<sup>16</sup>. Uno studio di Pichler et al. ha preso in esame il ruolo della 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sui linfociti T CD4+ helper naïve, e sui linfociti T CD8+ citotossici in colture cellulari isolate dal cordone ombelicale umano, riscontrando gli effetti inibitori della 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sulla produzione di IFN-γ indotta da IL-12 e sulla produzione di IL-4 e IL-13 indotta da IL-4 nelle cellule naïve<sup>17</sup>. Oltre a essere coinvolta in questi meccanismi, la vitamina D ha la facoltà di inibire IL-17A e di prevenire la conversione dei linfociti T CD8+ da cellule che produco-

### Corrispondenza

Gianenrico Senna

[gianenrico.senna@aovr.veneto.it](mailto:gianenrico.senna@aovr.veneto.it)

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Senna G, Furci F. Vitamina D e asma. *Vitamin D – Updates* 2020;3(3):81-85. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-5>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

no IFN- $\gamma$  a cellule che producono IL-13 documentata nei pazienti asmatici resistenti ai corticosteroidi<sup>18,20</sup>.

Nel valutare il possibile ruolo della vitamina D nella risposta immunitaria eosinofila, è stata documentata la sua capacità di prolungare la sopravvivenza delle cellule che esprimono il recettore della vitamina D<sup>11</sup>. Inoltre, la vitamina D riduce la necrosi eosinofila e il rilascio citolitico della perossidasi. Sono stati riscontrati inoltre una ridotta produzione dell'immunoglobulina E (IgE) e un incremento nell'espressione di IL-10<sup>21</sup>. Filho et al., analizzando una popolazione non selezionata, non dominata da pazienti allergici, riportano che i pazienti affetti da carenza di vitamina D presentano un aumento nella conta di eosinofili nel sangue. È stata riscontrata una correlazione inversa della vitamina D con i livelli sierici di basofili e neutrofili<sup>22</sup>.

### MODULAZIONE GENETICA DELLA VITAMINA D

Il legame della vitamina D e dei suoi analoghi al recettore VDR regola l'espressione di numerosi geni associati con l'infiammazione e l'immunomodulazione<sup>23</sup> (Fig. 1). Gli effetti biologici della vitamina D possono essere alterati da polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del gene VDR e potrebbero essere coinvolti negli effetti biologici della

vitamina D. Nello specifico, molti studi ipotizzano che i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nel gene VDR quali rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) e rs7975232 (ApaI), rappresentino dei fattori di rischio per l'insorgenza dell'asma. Masoud Hassanzadeh Makoui et al. hanno riscontrato un'associazione statisticamente rilevante tra i polimorfismi genici FokI e TaqI e il rischio asmatico<sup>24,25</sup>. In aggiunta, nello stesso studio, l'analisi dei sottogruppi è stata stratificata al fine di valutare un potenziale effetto specifico correlato all'etnia, rivelando che la presenza del polimorfismo FokI in una popolazione africana riduce il rischio asmatico sotto il modello dominante (OR = 0,60) e il modello allelico (OR = 0,54). Il genotipo TT del polimorfismo TaqI è stato associato all'aumento del rischio di asma in una popolazione asiatica (OR = 2,94) e a una diminuzione del rischio nelle popolazioni americane (OR = 0,64). Questo risultato ha evidenziato una differenza di outcome tra le etnie che potrebbe essere causata da modelli nutrizionali diversi, discrepanza geografica, diversità etnica e da una significativa influenza dell'etnia sull'espressione del gene VDR e sui livelli sierici di vitamina D<sup>25,26</sup>. Ognuno di questi quattro SNP può disturbare la stabilità mRNA del VDR, che a sua volta induce uno squilibrio tra Th1

e Th2, con la conseguente riduzione della produzione di IL-12 e di IFN- $\gamma$ , con una produzione predominante delle citochine Th2, quali IL-4 e IL-13<sup>25</sup>.

### IL RUOLO DELLA VITAMINA D E LA RISPOSTA ALLA TERAPIA NEI PAZIENTI ASMATICI

La vitamina D potrebbe svolgere un ruolo anche nella risposta alla terapia anti-infiammatoria nei pazienti asmatici, in particolare ai glucocorticoidi (GC)<sup>27</sup>. Valutando la risposta ai GC nei pazienti asmatici, fino al 50% dei pazienti potrebbe non avere una buona risposta ai corticosteroidi inalati (ICS), e fino al 25% dei pazienti con asma difficile da controllare potrebbe non rispondere positivamente ai GC orali, con elevata morbilità e un decorso della malattia potenzialmente mortale<sup>28,29</sup>. I difetti nella trascrizione genica GC-indotta dei mediatori anti-infiammatori come IL-10 e le proteinchinasi fosfatasi attivate da mitogeni (MKP-1) potrebbero avere un ruolo nei pazienti affetti da asma resistente agli steroidi<sup>30,31</sup>.

A conferma di quanto appena detto, Xystrakis et al. hanno constatato che l'aggiunta della vitamina D e del desametasone (Dex) in colture di cellule Treg CD4+ di pazienti affetti da asma resistente agli steroidi ha aumentato la secrezione di IL-10 a livelli comparabili a quelli secreti dalle cellule di pazienti sensibili agli steroidi trattati solo con il Dex<sup>30</sup>. Zhang et al. hanno confermato che la vitamina D ha aumentato l'induzione da GC di MKP-1 e IL-10 nelle cellule mononucleate da sangue periferico di bambini asmatici<sup>32</sup>.

### IL RUOLO DELLA VITAMINA D CONTRO LE INFEZIONI RESPIRATORIE

La vitamina D svolge un ruolo fondamentale anche nel proteggere dalle infezioni respiratorie e dunque nella prevenzione delle esacerbazioni asmatiche. Studi osservazionali hanno documentato un'associazione tra basse concentrazioni sieriche di 25(OH)D e una suscettibilità alle infezioni respiratorie acute e alle esacerbazioni nei pazienti asmatici<sup>33,34</sup>. In particolare, gli studi in vitro in linee cellulari epiteliali e nelle colture primarie di cellule epiteliali bronchiali infettate da virus del genere Rhinovirus dimostrano che la vitamina D può aumentare le difese antivirali, migliorando la produzione di peptidi antimicrobici (AMP) come la catelicidina e la  $\beta$ -defensina<sup>35,36</sup>. L'attivazione

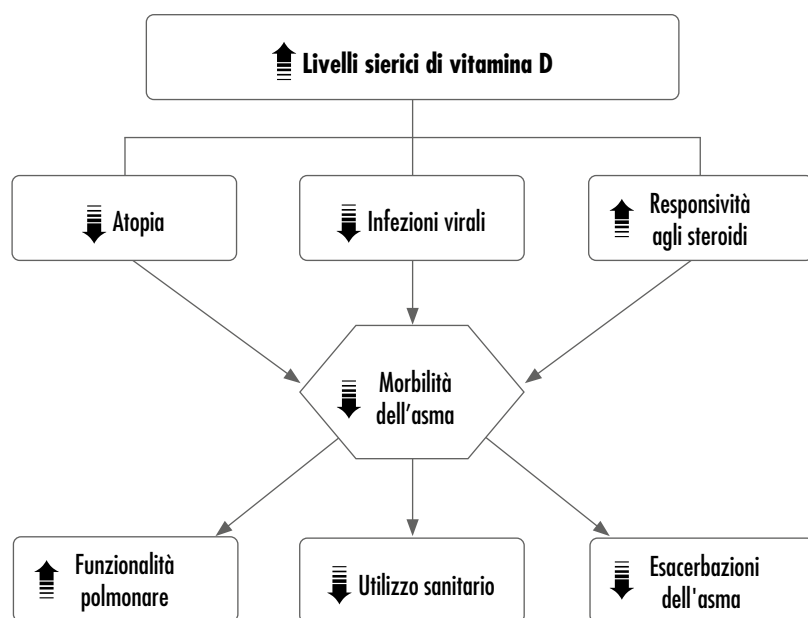


FIGURA 1.

La vitamina D e il suo network.

dei recettori dell'immunità innata *Pathogen Recognition Receptor* (PRR) sulle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio upregola la secrezione di peptidi antimicrobici tramite le cellule epiteliali, la morte cellulare programmata e altre vie di risposta intracellulare, rilasciando mediatori proinfiammatori, citochine e chemochine. La vitamina D può interferire con molte azioni svolte dai recettori PRR<sup>37,38</sup>.

Diversi studi riportano che i supplementi di vitamina D assunti per via orale da bambini soggetti a infezioni ricorrenti del tratto respiratorio (RRTI) riduce il numero delle infezioni e il loro impatto socioeconomico globale, con un ruolo di prevenzione<sup>39</sup>. Martineau et al., in una meta-analisi dei dati individuali dei partecipanti (*individual participant data IPD*) condotta nell'ambito di studi controllati randomizzati, hanno evidenziato che la supplementazione con vitamina D induce una riduzione del rischio di sperimentare almeno una infezione acuta delle vie respiratorie. Le somministrazioni giornaliere o settimanali di vitamina D hanno offerto grandi benefici ai pazienti affetti da una grave carenza di vitamina D al basale, e anche i pazienti con più alte concentrazioni di 25(OH)D ne hanno tratto evidenti vantaggi<sup>34</sup>. Diversi studi documentano una connessione tra la carenza di vitamina D e una elevata suscettibilità e gravità della tubercolosi (TB)<sup>40</sup>.

### VITAMINA D ED ESACERBAZIONI

Alcune meta-analisi hanno evidenziato il ruolo della supplementazione con vitamina D nel ridurre la frequenza di esacerbazioni, soprattutto nei pazienti affetti da carenza di vitamina D<sup>41</sup>. In effetti, riacutizzazioni di moderata entità sono state riscontrate dopo il trattamento mediante supplementazioni con vitamina D solo nei pazienti con livelli di 25(OH)D al basale inferiori a 25 nmol/l e non nei pazienti che presentavano livelli più elevati di 25(OH)D in circolo<sup>33</sup>.

Alcuni studi condotti sulle cellule mononucleate da sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC) dei pazienti affetti da asma di grado severo hanno riportato una inibizione della produzione di citochine espresse dalle cellule Th17 (IL-17 e IL-22) a seguito del trattamento con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. L'importanza di questo risultato è evidente data l'impossibilità dei corticosteroidi a inibire le citochine espresse dalle Th17, in quanto suggerisce che la vitamina possa migliorare la risposta alla terapia steroidea nei pazienti asmatici<sup>33,42</sup>.

### VITAMINA D E SARS-COV-2

Alla luce del ruolo protettivo della vitamina D riportato in molte condizioni associate alla polmonite, l'ipercitochinemia e la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e dunque dei suoi effetti antivirali che interferiscono direttamente con la replicazione virale, è lecito supporre che la vitamina D potrebbe avere effetti decisivi sull'infezione da SARS-CoV-2. Il virus SARS-CoV-2 inizialmente adotta meccanismi di evasione della risposta immunitaria, innescando l'iperreazione immunitaria e la tempesta citochinica<sup>43,46</sup>.

Il trattamento preventivo con vitamina D ha effetti positivi documentati nei modelli animali di ARDS, riducendo la permeabilità dei polmoni, modulando l'attività del sistema renina-angiotensina e l'espressione del recettore ACE2, noto come punto d'ingresso nelle cellule umane per il virus SARS-CoV-2<sup>47,48</sup>.

Pertanto andrebbe valutato l'utilizzo della vitamina D come possibile terapia adiuvante o come profilassi<sup>49</sup>.

### CONCLUSIONI

Alla luce dei diversi meccanismi attivati nella patologia respiratoria, dei diversi *pathway* che possono influenzare la capacità di un individuo di produrre adeguati livelli di vitamina D attiva a livello locale, della variabilità del siero "benefico" in ogni paziente (considerati anche gli effetti collaterali della supplementazione con vitamina D quali l'ipercalcemia, l'ipercalciuria e i calcoli renali), il messaggio principale è l'importanza di diagnosticare, prevenire e trattare la carenza di vitamina D. Queste considerazioni dovrebbero portarci a considerare la vitamina D non tanto come un fattore "universale" e indipendente dell'asma, ma come un importante "regolatore" nel nostro sistema immunitario.

### Bibliografia

- Liu J, Dong Y-Q, Yin J, et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res* 2019;20:161. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1072-4>
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47:161-75. <https://doi.org/10.1111/cea.12880>

- Bacharier LB. Vitamin D status at birth: an important and potentially modifiable determinant of atopic disease in childhood? *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:154-5. <https://doi.org/10.1111/cea.12880>
- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Eur Respir J* 1998;12:315-35. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>
- Von Mutius E, Leung DYM, Sampson HA, et al. Pediatric Allergy Principles and Practice. In: *Epidemiology of allergic disease*. St. Louis: Mosby 2003.
- Zhao T, Wang HJ, Chen Y, et al. Prevalence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema in Urumqi and Beijing. *J Paediatr Child Health* 2000;36:128-33. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00457.x>
- Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol.* 2010;21:375-84. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.003>
- Sirugo M, Suppa M, Ginaldi L, et al. M. Does allergy break bones? Osteoporosis and Its Connection to Allergy. *Int J Mol Sci* 2020;21:712. <https://doi.org/10.3390/ijms21030712>
- Li F, Peng M, Jiang L, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration* 2011;81:469-75. <https://doi.org/10.1159/000322008>
- Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, et al. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:693-702. <https://doi.org/10.1586/eci.09.53>
- Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3294-98. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3294>
- Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-6-1308>
- Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Central Eur J Immunol* 2018;43:331-4. <https://doi.org/10.5114/cej.2018.80053>

- 14 Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- 15 Ciccarelli F, De Martinis M, Sirufo MM, et al. Psoriasis Induced by anti-tumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat ADC* 2016;24:169-74.
- 16 Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:324-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1562>
- 17 Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, et al. 1 alpha, 25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52:12-8. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00005>
- 18 Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, et al. The role of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3(1) and IL-10(1) CD4(1) T cells. *Eur J Immunol* 2012;42:2697-708. <https://doi.org/10.1002/eji.201242370>
- 19 Banerjee A, Damera G, Bhandare R, et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2008;155:84-92. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.232>
- 20 Schedel M, Jia Y, Michel S, et al. 1,25D3 prevents CD8+Tc2 skewing and asthma development through VDR binding changes to the Cyp11a1 promoter. *Nat Commun* 2016;7:10213. <https://doi.org/10.1038/ncomms10213>
- 21 Matheu V, Back O, Mondoc E, et al. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:585-92. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(03\)01855-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(03)01855-4)
- 22 Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, et al. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11:25-9. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.06.003>
- 23 Banerjee P, Chatterjee MJM. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs-a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-54. <https://doi.org/10.1023/a:1026072118217>
- 24 Zhou TB, Jiang ZP, Huang MF, et al. Association of vitamin D receptor FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease. *J Recept Signal Transduct Res* 2015;35:58-62. <https://doi.org/10.3109/10799893.2014.926928>
- 25 Makoui MH, Imani D, Motallebnezhad M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: meta-analysis based on 17 case-control studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:57-69. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.014>
- 26 O'Neil V, Asani FF, Jeffery TJ, et al. Vitamin D receptor gene expression and function in a South African population: ethnicity, vitamin D and FokI. *PLOS One* 2013;8:67663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067663>
- 27 National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5 Suppl):S141-219.
- 28 Martin RJ, Szeffler SJ, King TS, et al. The predicting response to inhaled corticosteroid efficacy (PRICE) trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:73-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.035>
- 29 Kalra N, Ishmael FT. Cross-talk between vitamin D, estrogen and corticosteroids in glucocorticoid resistant asthma. *OA Inflammation* 2014;2:2.
- 30 Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-55. <https://doi.org/10.1172/JCI21759>
- 31 Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636-45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1564>
- 32 Zhang Y, Goleva E, Leung D. Vitamin D has corticosteroid sparing effects by enhancing glucocorticoid induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(Suppl 1):AB54.
- 33 Maes K, Serré, Mathysen C, et al. Targeting vitamin D deficiency to limit exacerbations in respiratory diseases: utopia or strategy with potential? *Calcif Tissue Int* 2019;106:76-87. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00591-4>
- 34 Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess Winch Engl* 2019;23:1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>
- 35 Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm* 2011;86:217-37. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00009-5>
- 36 Tjabringa GS, Rabe KF, Hiemstra PS. The human cathelicidin LL-37: a multifunctional peptide involved in infection and inflammation in the lung. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:321-7. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.01.001>
- 37 Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2016;38:471-82. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0>
- 38 Crane MJ, Xu Y, Henry WL, et al. Pulmonary influenza A virus infection leads to suppression of the innate immune response to dermal injury. *PLoS Pathog* 2018;14:1007212. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007212>
- 39 Di Mauro Baldassarre ME, Capozza M, Nicolardi A, et al. The impact of Vitamin D supplementation in paediatric primary care on recurrent respiratory infections: a randomized controlled trial. *EuroMediterranean Biomedical Journal* 2018;13:194-9. <https://doi.org/10.3269/1970-5492.2018.13.44>
- 40 Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, et al. Vitamin D administration to tuberculosis children and its value. *Bol Chim Farm* 1998;137:157-64.
- 41 Wang M, Liu M, Wang C, et al. Association between vitamin D status and asthma control: a meta-analysis of randomized trials. *Respir Med* 2019;50:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.016>
- 42 Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:297-304. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.037>
- 43 Hong M, Xiong T, Huang J, Wu Y, Lin L, Zhang Z, Huang L, Gao D, Wang H, Kang C, Gao Q, Yang X, Yang N, Hao L. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr* 2020; 5: e12987. <https://doi.org/10.1111/mcn.12987>
- 44 Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, et al. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against

- interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr* 2019;65:245-51. <https://doi.org/10.3164/jcbn.19-48>
- <sup>45</sup> Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:17252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017252>
- <sup>46</sup> Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, et al. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol* 2019;29:2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
- <sup>47</sup> Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017;16:7432-8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.754>
- <sup>48</sup> Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- <sup>49</sup> Jakovac H. COVID-19 and vitamin D: is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318:589. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>