

Vitamina D e patologie respiratorie: focus su asma e rinite

VITAMIN D

UpDates

2025;8(2):4-8

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-3>

Marco Caminati

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, UOC Allergologia Asma Center, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; Professore Associato, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

VITAMINA D E RINITE ALLERGICA

La rinite allergica (RA) è una comune malattia mediata dalle immunoglobuline E (IgE), che nel soggetto sensibilizzato reagiscono quando esposte ad allergeni inalatori. Clinicamente si manifesta con starnuti, congestione nasale, prurito nasale e rinorrea.

Secondo alcuni studi il livello di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ è correlato all'equilibrio Th1/Th2 nei pazienti con RA, e la carenza di vitamina D sposta l'equilibrio Th1/Th2 a favore di Th2¹. Inoltre, il livello sierico di vitamina D nei pazienti con RA sembra sia inferiore a quello delle persone sane o del gruppo di controllo^{2,3}. Un recente lavoro⁴ effettuato sulla coorte di nascita del *Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial* (VDAART) ha mostrato che, rispetto ai pazienti con carenza di vitamina D all'inizio e alla fine della gravidanza, l'insorgenza di RA e la sensibilizzazione agli aero-allergeni a 3 e 6 anni nella prole di madri con sufficiente vitamina D prenatale alla fine della gravidanza erano ridotte (OR = 0,47; 95% IC, 0,26-0,84). Bunyavanich et al.⁵ hanno studiato 1.248 coppie madre-figlio nella coorte prenatale degli Stati Uniti e hanno scoperto che ogni 100 UI/die di assunzione alimentare di vitamina D nei primi tre mesi e negli ultimi tre mesi di gravidanza riduceva la probabilità che i bambini in età scolare soffrissero di RA rispettivamente del 21% e del 20%. Saad et al.⁶ hanno scoperto in uno studio di coorte di 120 bambini egiziani con RA e 100 bambini sani che il livello medio di $25(\text{OH})\text{D}$ dei pazienti con RA moderata/grave era significativamente inferiore a quello dei pazienti con RA lieve, e il livello medio di $25(\text{OH})\text{D}$ del gruppo RA era negativamente correlato con il punteggio totale dei sintomi nasali e il livello totale di IgE. Tuttavia, è stato osservato che l'associazione tra vitamina D e RA è influenzata da variabili antropometriche, quali razza, età, sesso. Ad esempio, Mai et al.⁷ hanno riportato che livelli più bassi di vitamina D nella popolazione adulta norvegese sono correlati a un aumento

del rischio di RA negli uomini e a un rischio ridotto nelle donne. Gli autori hanno ipotizzato che ciò possa essere correlato al fatto che gli ormoni sessuali femminili potenziano le risposte Th1 e riducono le risposte Th2. Wegienka et al.⁸ hanno scoperto che livelli più elevati di $25(\text{OH})\text{D}$ nel sangue prenatale e del cordone ombelicale erano generalmente associati a minori esiti allergici, come eczema e sensibilizzazione ad allergeni presenti nell'aria. Questa associazione era più significativa nei bambini bianchi e meno evidente nei bambini neri. Inoltre, hanno osservato che i livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ erano negativamente associati alla sensibilizzazione ad allergeni presenti nell'aria solo nei bambini neri.

Alcune ricerche hanno confutato il legame tra vitamina D e RA. Uno studio trasversale condotto da Wu et al.⁹, che includeva 32 pazienti con RA persistente e 25 controlli, non ha rilevato differenze significative nei livelli sierici di $25(\text{OH})\text{D}$ tra i due gruppi. Un ampio studio trasversale¹⁰ condotto in Corea su 15.212 adulti di età pari o superiore a 19 anni ha indicato, attraverso un'analisi di regressione lineare multivariata, che gli adulti con carenza di vitamina D non presentavano una maggiore probabilità di sviluppare asma, RA o sensibilizzazione alle IgE. Anche il più recente studio di randomizzazione mendeliana¹¹ non ha trovato prove di una relazione causale tra i livelli sierici di vitamina D e il rischio di RA negli individui di origine europea.

VITAMINA D E ASMA

L'asma è una comune malattia respiratoria cronica, caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e da elevata reattività delle stesse, che si manifesta con tosse, respiro sibilante, senso di costrizione toracica e difficoltà respiratorie. Il fenotipo più comune è l'asma allergico.

Hamzaoui et al. hanno raccolto campioni di sangue periferico da bambini piccoli con asma e hanno scoperto che la vitamina D

Corrispondenza

Marco Caminati

marco.caminati@univr.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con AstraZeneca, GSK, Sanofi e Chiesi, anche se gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

How to cite this article: Caminati M. Vitamina D e patologie respiratorie: focus su asma e rinite. *Vitamin D – Updates* 2025;8(2):4-8. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-3>

© 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>

inibiva significativamente la differenziazione delle cellule Th17 e la produzione di IL-17, aumentando al contempo i livelli della citochina antinfiammatoria IL-10¹². Uno studio trasversale condotto nella regione di Cipro¹² ha coinvolto 69 asmatici attivi e 671 adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni che non avevano mai avuto respiro sibilante o erano mai stati asmatici. È stato riscontrato che il livello medio di vitamina D nei bambini asmatici era inferiore e negativamente correlato alla gravità dell'asma. In precedenza, Bener et al.¹⁴ hanno confrontato i livelli di vitamina D di 483 bambini asmatici con quelli di bambini sani in Qatar, proponendo inoltre che la carenza di vitamina D sia un importante fattore predittivo dell'asma infantile. Uno studio trasversale¹⁵ condotto nel Regno Unito su 435.040 adulti ha rilevato che, rispetto alla carenza di vitamina D, il rischio di asma negli individui con concentrazioni di vitamina D basse e sufficienti si riduceva rispettivamente del 6,4 e del 9,8%, e che anche la loro funzionalità polmonare migliorava. Analogamente, molti studi hanno riportato che la carenza di 25(OH)D è correlata a un aumento del rischio di asma in neonati, adolescenti e adulti e a una riduzione della funzionalità polmonare, ed è influenzata da molti fattori come sesso, razza, etnia, fumo, uso o meno di corticosteroidi inalatori (ICS), modalità di sonno e suscettibilità genetica. Negli individui con un rischio genetico moderato, livelli più elevati di vitamina D erano associati a un rischio significativamente ridotto di asma. L'effetto protettivo della vitamina D era più evidente negli uomini, negli individui di età inferiore ai 60 anni, negli individui in sovrappeso e nei fumatori o ex fumatori. Un altro studio di coorte norvegese ha riportato che l'associazione tra livelli di vitamina D e funzionalità polmonare variava in base al sesso e allo stato allergico, con questa associazione particolarmente significativa tra i pazienti maschi affetti da asma¹⁶. La vitamina D sembra inoltre esercitare un effetto protettivo sulla contrazione e il rimodellamento delle cellule muscolari lisce delle vie aeree nell'asma. La vitamina D inibisce la crescita delle cellule muscolari lisce delle vie aeree riducendo l'espressione della ciclina D1 e inducendo la fosforilazione della proteina del retinoblastoma e della checkpoint chinasi 1¹⁷. Inibisce inoltre l'espressione e la proliferazione del dominio 33 della metalloproteinasi ADAM indotta dal fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), ridu-

cendo il rimodellamento delle vie aeree¹⁸. Inoltre, Plesa et al. hanno dimostrato che la vitamina D può inibire la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti bronchiali sopprimendo le vie di segnalazione di ERK1/2 e Akt e sovregolando i geni coinvolti nell'arresto del ciclo cellulare, come p21 e p27. Riduce inoltre l'espressione dei geni coinvolti nel rimodellamento della matrice extracellulare, come il collagene di tipo I e la metalloproteinasi della matrice 2 (MMP2)¹⁹. Questi meccanismi indicano che la vitamina D può svolgere un ruolo fondamentale nella regolazione del rimodellamento delle vie aeree nell'asma, rafforzando così la sua associazione con la condizione e il suo potenziale come terapia aggiuntiva per la gestione dell'asma.

Inoltre, studi recenti sottolineano una stretta interrelazione tra vitamina D, microbiota intestinale e asma. La carenza di vitamina D può compromettere l'integrità della barriera e alterare la composizione del microbioma, con una disbiosi intestinale che potenzialmente compromette le funzioni immunitarie sia locali che polmonari, aumentando così la suscettibilità all'asma. Le infezioni respiratorie possono alterare il microbioma intestinale, riducendo i batteri che producono acidi grassi a catena corta (SCFA), il che a sua volta influisce sulla funzione e sul destino delle cellule immunitarie, esacerbando ulteriormente i sintomi dell'asma^{20,21}.

EVIDENZE SULLA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D IN RINITE E ASMA

Data la consolidata associazione tra carenza di vitamina D e malattie allergiche, numerosi studi sono stati dedicati a indagare i benefici clinici dell'integrazione di vitamina D in diverse popolazioni e i risultati sono stati relativamente promettenti. Uno studio clinico randomizzato controllato (RCT) significativo e su larga scala è lo studio VDAART²². Lo studio VDAART è stato condotto in tre centri negli Stati Uniti. Ha incluso 881 donne in gravidanza non fumatrici di età compresa tra 18 e 39 anni, che si trovavano tra la 10^a e la 18^a settimana di gestazione e presentavano un rischio elevato di sviluppare asma nella prole. Queste donne sono state divise in modo casuale per ricevere il gruppo di intervento (4400 UI di vitamina D al giorno) o il placebo (un multivitaminico contenente 400 UI di vitamina D al giorno) fino al parto. Lo studio ha esaminato i livelli materni di 25(OH)D nelle fasi avanzate della gravidanza e le condizioni di asma

e respiro sibilante ricorrente nella prole. Mentre l'analisi *intention-to-treat* e l'analisi stratificata basata sui livelli di 25(OH)D delle madri durante la gravidanza indicavano che l'integrazione materna di vitamina D non aveva alcun impatto sulla comparsa di asma e respiro sibilante ricorrente nella prole all'età di 3 e 6 anni. Un'ulteriore analisi dello stato prenatale precoce e tardivo della vitamina D, dei livelli basali di vitamina D delle madri all'inizio dello studio e del momento di inizio dell'integrazione, ha portato i ricercatori a concludere che un adeguato apporto di vitamina D prenatale durante la gravidanza fornisce un effetto protettivo contro lo sviluppo di asma/respiro sibilante ricorrente nei bambini prima dei 3 anni. Lo studio ha anche rilevato che un intervento precoce durante la gravidanza può ridurre significativamente il rischio di asma o respiro sibilante ricorrente nella prole, con ogni settimana di intervento precoce che riduce del 15% le probabilità che la prole sviluppi asma e respiro sibilante ricorrente. Rispetto all'integrazione giornaliera di 400 UI di vitamina D, l'assunzione giornaliera di 4.400 UI di vitamina D tra la 9^a e la 12^a settimana può ridurre il rischio di asma o respiro sibilante ricorrente fino al 55%. Contemporaneamente, un'analisi secondaria della VDAART ha evidenziato che l'integrazione prenatale di vitamina D ha un effetto protettivo sull'incidenza di RA e sensibilizzazione agli allergeni presenti nell'aria a 3 e 6 anni.

Uno studio randomizzato, in triplo cieco, parallelo, controllato con placebo²³, condotto in Spagna, ha incluso 112 pazienti con un'età media di 55 anni affetti da asma e con livelli sierici di 25(OH)D inferiori a 30 ng/mL. La durata dello studio è stata di 6 mesi. Il gruppo di intervento ha ricevuto 16.000 UI di integratori orali di colecalciferolo settimanalmente, mentre il gruppo di controllo ha aggiunto un placebo al trattamento di routine per l'asma. I risultati hanno mostrato che, rispetto al placebo, l'integrazione orale settimanale di 25(OH)D può migliorare significativamente i punteggi dell'*Asthma Control Test* (ACT) entro 6 mesi. Può anche migliorare la qualità della vita dei pazienti, ridurre l'uso di corticosteroidi orali e il numero di attacchi d'asma, e ridurre il rischio di ricovero ospedaliero per asma. Nel contesto dell'RA, uno studio RCT condotto da Guo et al.²⁴ ha scoperto che l'integrazione di vitamina D può potenziare l'effetto terapeutico dello spray nasale di

**FIGURA 1.**

Sintesi degli effetti della vitamina D rispetto alle patologie respiratorie allergiche.

mometasone nella RA da moderata a grave. Ciò ha comportato una riduzione più significativa del punteggio totale del TNSS dei pazienti, delle sottopopolazioni dei linfociti T (CD3+, CD4+), del rapporto CD4+/CD8+, del TNF- α e del punteggio totale del questionario sulla qualità della vita della rinocongiuntivite (RQLQ). I livelli di CD8+, IFN- γ , IL-10 e vitamina D sierica sono risultati aumentati in modo più significativo rispetto al gruppo di controllo e al test iniziale. Liu et al.²⁵ hanno inoltre osservato che i pazienti trattati con vitamina D come terapia aggiuntiva presentavano livelli sierici di 25(OH)D più elevati, punteggi più bassi per quanto riguarda i sintomi della RA, livelli di IL-4 e di eosinofili nel sangue periferico, e un tasso di efficacia del trattamento della RA più elevato, rispetto a quelli trattati con la sola desloratadina citrato diidrato (DCD). Pertanto, l'integrazione di vitamina D nel trattamento di routine può fungere da efficace trattamento adiuvante per i pazienti con RA, sopprimendo l'infiammazione.

Gli studi sopra menzionati presentano numerose limitazioni. In primo luogo, la popolazione dello studio potrebbe essere monocentrica, a breve termine e su piccola scala. In secondo luogo, la selezione della gravità della malattia nei soggetti dello studio potrebbe essere eccessivamente ampia. In terzo luogo, la maggior parte degli studi potrebbe non considerare l'assunzione di vitamina D nella dieta e i dati relativi al tempo di esposizione solare del paziente. In quarto luogo, molti questionari autocompilati potrebbero presentare un bias di richiamo. Pertanto, studi successivi dovrebbero

considerare l'impatto delle differenze di età, sesso, gravità, razza, ecc. sull'efficacia clinica dell'integrazione di vitamina D, e sono necessari ulteriori studi clinici multicentrici su larga scala e con follow-up a lungo termine, nonché studi clinici randomizzati controllati. Inoltre, è fondamentale determinare il dosaggio e la durata ottimali dell'integrazione di vitamina D e comprendere a fondo l'impatto della vitamina D sull'efficacia del trattamento delle malattie allergiche.

VITAMINA D E IMMUNOTERAPIA ALLERGENE-SPECIFICA

L'immunoterapia allergica (AIT) è un approccio terapeutico per le malattie allergiche che modula il sistema immunitario del paziente aumentando progressivamente la dose di allergeni, riducendo così la risposta allergica a specifici allergeni. Questo metodo è comunemente utilizzato per il trattamento di condizioni come l'allergia ai pollini, l'allergia agli acari della polvere domestica (HDM), alcuni acidi grassi e l'allergia al veleno d'api. L'AIT può essere somministrata tramite iniezioni sottocutanee, gocce sublinguali o compresse sublinguali. Può ridurre i Th2 allergene-specifici, stimolare le cellule T regolatorie e le cellule B e produrre anticorpi bloccanti IgG e IgA, inducendo così tolleranza agli allergeni nei pazienti, riducendo i sintomi e migliorando la qualità della vita. Dato il lungo ciclo di trattamento e l'elevata richiesta di compliance da parte del paziente, si stanno attualmente esplorando nuove strategie, come nuovi adiuvanti, allergeni ricombinanti e immunomodulatori, per fornire piani di trattamento più sicuri, efficaci e con-

venienti e una tolleranza a lungo termine più duratura. In questo contesto, la vitamina D è stata identificata come un possibile potenziatore, migliorando l'efficacia dell'immunoterapia indotta da polline di graminacee.

Li et al.²⁶ hanno condotto un'analisi di regressione su 153 pazienti con RA sottoposti a AIT, rivelando che una carenza di vitamina D sierica potrebbe influire sull'efficacia della AIT nei bambini con RA. Majak et al.²⁷ hanno condotto un'analisi secondaria retrospettiva dei dati combinati di uno studio prospettico, randomizzato e controllato con placebo che ha coinvolto 36 bambini con asma sottoposti a AIT. Hanno scoperto che i pazienti con livelli sierici più elevati di 25(OH)D hanno sperimentato riduzioni più significative nei punteggi dei sintomi dell'asma e negli effetti di riduzione dei corticosteroidi indotti da AIT durante il periodo di AIT di 12 mesi. Questi pazienti hanno anche mostrato una maggiore produzione di TGF- β nel sangue periferico e una maggiore espressione di cellule Foxp3 positive, suggerendo che la vitamina D potrebbe fungere da efficace adiuvante per AIT. In uno studio su bambini con asma allergici agli HDM, il gruppo AIT più vitamina D ha ottenuto un punteggio totale dei sintomi dell'asma inferiore al 6° mese e la più alta intensità media di fluorescenza di Foxp3 al 12° mese, rispetto all'utilizzo della sola AIT²⁸. Uno studio condotto a Bangkok, in Thailandia²⁹, ha dimostrato che, rispetto al placebo, i pazienti adulti allergici agli HDM sottoposti a AIT e integrati con vitamina D hanno mostrato una riduzione significativa dei punteggi relativi ai sintomi e al farmaco

e un aumento dei tassi di risposta al trattamento. Si ritiene che questo miglioramento dei sintomi allergici sia dovuto alla riduzione significativa della quantità di cellule T regolatorie disfunzionali (CRTH2 + Treg) da parte della vitamina D. Ciò supporta ulteriormente il potenziale valore della vitamina D nell'AIT. Questi risultati offrono anche nuove strategie terapeutiche per l'AIT e aprono la strada a nuove possibilità nel trattamento delle malattie allergiche.

Bibliografia

- 1 Keleş E, Özkara Ş, İlhan N, et al. There-
lationship between th1/th2 balance and
1α, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients
with allergic rhinitis. *Turk Arch Otorhinolar-
yngol* 2015;53:139-143. <https://doi.org/10.5152/tao.2015.1187>.
- 2 Kajal S, Shrestha P, Gupta Y, et al. Vita-
min D deficiency and interleukin levels in
allergic rhinitis: a case-control study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*
2022;74:1720-1724. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02897-y>.
- 3 Çoban K, Öz I, Topçu Dİ, Aydın E.
The Impact of Serum 25-Hydroxyvita-
min D3 Levels on Allergic Rhinitis. *Ear
Nose Throat J* 2021;100:NP236-
NP24141. <https://doi.org/10.1177/0145561319874310>.
- 4 Chen Y-CS, Mirzakhani H, Lu M, Zeiger
RS, et al. The association of prenatal vi-
tamin D sufficiency with aeroallergen
sensitization and allergic rhinitis in early
childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract*
2021;9:3788-3796.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.009>.
- 5 Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills
TA, et al. Prenatal, perinatal, and child-
hood vitamin D exposure and their asso-
ciation with childhood allergic rhinitis and
allergic sensitization. *J Allergy Clin Immu-
nol* 2016;137:1063-1070.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.031>.
- 6 Saad K, Abdelmoghny A, About-Khair
MD, et al. Vitamin D status in Egyptian
children with allergic rhinitis. *Ear Nose
Throat J* 2020;99:508-512. <https://doi.org/10.1177/0145561319850814>.
- 7 Mai X-M, Chen Y, Camargo CA, et al. Se-
rum 25-hydroxyvitamin D levels and self-re-
ported allergic rhinitis in Norwegian adults
- The HUNT Study. *Allergy* 2014;69:488-
493. <https://doi.org/10.1111/all.12365>
- 8 Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, et
al. Association between vitamin D levels
and allergy-related outcomes vary by race
and other factors. *J Allergy Clin Immunol*
2015;136:1309-1314.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.017>.
- 9 Wu H-Y, Chen J-X, Tian H-Q, et al.
Serum 25- hydroxyvitamin D inver-
sely associated with blood eosinophils
in patients with persistent allergic rhi-
nitis. *Asia Pac Allergy* 2017;7:213-
220. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2017.7.4.213>.
- 10 Cheng HM, Kim S, Park G-H, et al. Low
vitamin D levels are associated with atop-
ic dermatitis, but not allergic rhinitis, asth-
ma, or IgE sensitization, in the adult Ko-
rean population. *J Allergy Clin Immunol*
2014;133:1048-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.055>.
- 11 Feng Q, Bønnelykke K, Ek WE, et al. Null
association between serum 25-hydroxyvi-
tamin D levels with allergic rhinitis, allergic
sensitization and non-allergic rhinitis: A
Mendelian randomization study. *Clin Exp
Allergy* 2021;51:78-86. <https://doi.org/10.1111/cea.13739>.
- 12 Hamzaoui A, Berraies A, Hamdi B, et al.
Vitamin D reduces the differentiation and
expansion of Th17 cells in young asthmatic
children. *Immunobiology* 2014;219:873-
879. [https://doi.org/10.1016/j.im-
bio.2014.07.009](https://doi.org/10.1016/j.im-
bio.2014.07.009).
- 13 Kolokotroni O, Papadopoulou A, Mid-
dleton N, et al. Vitamin D levels and
status amongst asthmatic and non- asth-
matic adolescents in Cyprus: a compar-
ative cross-sectional study. *BMC Pub-
lic Health* 2015;15:48. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1385-2>.
- 14 Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. Vi-
tamin D deficiency as a strong predictor
of asthma in children. *Int Arch Allergy Im-
munol* 2012;157:168-175. <https://doi.org/10.1159/000323941>.
- 15 Zhu Y, Jing D, Liang H, et al. Vitamin D
status and asthma, lung function, and
hospitalization among British adults. *Front
Nutr* 2022;9:954768. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.954768>.
- 16 Larose TL, Langhammer A, Chen Y,
et al. Serum 25-hydroxyvitamin D lev-
els and lung function in adults with
asthma: the HUNT Study. *Eur Respir J*
2015;45:1019-1026. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069714>.
- 17 Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. Vita-
min D inhibits growth of human airway
smooth muscle cells through growth fac-
tor-induced phosphorylation of retinoblas-
toma protein and checkpoint kinase 1.
Br J Pharmacol 2009;158:1429-1441.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00428.x>.
- 18 Kim S-H, Pei Q-M, Jiang P, et al. Effect
of active vitamin D3 on VEGF-induced
ADAM33 expression and proliferation in
human airway smooth muscle cells: impli-
cations for asthma treatment. *Respir Res*
2017;18:7. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0490-9>.
- 19 Plesa M, Gaudet M, Mogas A, et al. Ac-
tion of 1,25(OH)₂D₃ on human asthmat-
ic bronchial fibroblasts: implications for
airway remodeling in asthma. *J Asthma
Allergy* 2020;13:249-264. <https://doi.org/10.2147/JAA.S261271>.
- 20 Murdaca G, Tagliafico L, Page E, et al.
Gender differences in the interplay be-
tween vitamin D and microbiota in aller-
gic and autoimmune diseases. *Biomed-
icines* 2024;12:1023. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051023>.
- 21 Zhao X, Hu M, Zhou H, et al. The role
of gut microbiome in the complex re-
lationship between respiratory tract
infection and asthma. *Front Microbiol*
2023;14:1219942. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1219942>.
- 22 Litonjua AA, Lange NE, Carey VJ, et al.
The Vitamin D Antenatal Asthma Reduc-
tion Trial (VDAART): rationale, design,
and methods of a randomized, controlled
trial of vitamin D supplementation in preg-
nancy for the primary prevention of asth-
ma and allergies in children. *Contemp
Clin Trials* 2014;38:37-50. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2014.02.006>.
- 23 Andújar-Espinosa R, Salinero-González
L, Illán-Gómez F, et al. Effect of vitamin
D supplementation on asthma control in
patients with vitamin D deficiency: the
ACVID randomised clinical trial. *Thorax*
2021;76:126-133. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213936>.
- 24 Guo M. Vitamin D supplementation im-
proves the therapeutic effect of mometa-
sone on allergic rhinitis. *Acta Biochim
Pol* 2023;70:583-589. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6637.
- 25 Liu X, Liu X, Ren Y, Yang H, Sun X,
Huang H. Clinical efficacy of vitamin
D3 adjuvant therapy in allergic rhinitis:
A randomized controlled trial. *Iran J Im-
munol* 2020;17:283-91. <https://doi.org/10.22034/iji.2020.84336.1652>.
- 26 Li L, Cui X, Zhang X, et al. Serum vitamin D-
3 deficiency can affect the efficacy of sub-
lingual immunotherapy in children with al-
lergic rhinitis: a retrospective cohort study.

- J Thorac Dis 2023;15:649-57. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1883>.
- ²⁷ Majak P, Jerzyńska J, Smejda K, et al. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:329-335. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.002>.
- ²⁸ Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan IB. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy*. 2014;69:246-253. <https://doi.org/10.1111/all.12278>.
- ²⁹ Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan IB. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy* 2014;69:246-253. <https://doi.org/10.1111/all.12278>.