



Revisión

Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias



Jaime García de Tena^{a,b,*}, Abdulkader El Hachem Debek^c,
Cristina Hernández Gutiérrez^a y José Luis Izquierdo Alonso^{b,c}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^b Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2013

Aceptado el 28 de noviembre de 2013

On-line el 18 de enero de 2014

Palabras clave:

Vitamina D

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Asma

Enfermedad pulmonar intersticial

Tuberculosis

R E S U M E N

En los últimos años existe un creciente interés por las acciones extraóseas de la vitamina D.

En este artículo revisamos la fisiología de la vitamina D, los aspectos fisiopatológicos asociados a su déficit y la evidencia existente sobre su papel etiopatogénico en enfermedades respiratorias. Teniendo en cuenta las acciones pleiotrópicas de la vitamina D, existe plausibilidad biológica sobre un potencial papel patogénico del déficit de esta vitamina en el desarrollo de diversas enfermedades respiratorias. Sin embargo, los numerosos estudios epidemiológicos que han encontrado asociación entre niveles bajos de vitamina D y mayor riesgo de desarrollar diversas enfermedades respiratorias o de conllevar un peor pronóstico no permiten demostrar causalidad. Los análisis *post hoc* de algunos ensayos clínicos, especialmente en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, parecen demostrar que ciertos subtipos de pacientes podrían beneficiarse de la corrección del déficit de vitamina D. En este sentido, resultará interesante averiguar si las variantes genéticas implicadas en el metabolismo de la vitamina D pueden explicar las diferencias interindividuales encontradas en cuanto al efecto del déficit de vitamina D y la respuesta a su corrección. En último término, solo los ensayos clínicos adecuadamente diseñados permitirán determinar si los suplementos de 25-OH D pueden tener un efecto preventivo o mejorar la evolución de las distintas enfermedades respiratorias en las que se ha descrito asociación epidemiológica entre su pronóstico y el déficit de esta vitamina.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The Role of Vitamin D in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma and Other Respiratory Diseases

A B S T R A C T

There has been growing interest in recent years in the extraosseous effects of vitamin D.

In this article, we review the physiology of vitamin D, the physiopathological effects associated with vitamin D deficit and the available evidence on its etiopathogenic role in respiratory diseases. Given the pleiotropic actions of vitamin D, it is biologically plausible that the deficit of this vitamin could play a pathogenic role of in the development of various respiratory diseases. However, the many epidemiological studies that have shown an association between low vitamin D levels and a higher risk of developing various respiratory diseases or a poorer prognosis if they do appear, were unable to show causality. Post-hoc analyses of some clinical trials, particularly in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, appear to suggest that some patient subtypes may benefit from correction of a vitamin D deficit. In this respect, it would be interesting to determine if the interindividual differences found in the effect of vitamin D deficit and responses to correcting this deficit could be explained by the genetic variants involved in vitamin D metabolism. Ultimately, only appropriately designed clinical trials will determine whether 25-OH D supplements can prevent or improve the course of the various respiratory diseases in which an epidemiological association between prognosis and vitamin D deficit has been described.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgtena@movistar.es (J. García de Tena).

Introducción

En los últimos años existe un creciente interés por las acciones extraóseas de la vitamina D. En este artículo revisamos la fisiología de la vitamina D, los aspectos fisiopatológicos asociados a su déficit y la evidencia existente sobre su papel etiopatogénico en enfermedades respiratorias.

Fisiología de la vitamina D

La vitamina D desempeña un papel clave en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo (fig. 1)¹. La forma más importante de vitamina D (colecalfiferol o vitamina D₃) se sintetiza en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol, además de encontrarse en determinados alimentos. La vitamina D obtenida a través de la síntesis cutánea o la dieta resulta biológicamente inactiva. Para su activación se requiere una primera hidroxilación hepática para su transformación en 25 hidroxivitamin D (25-OH D), cuyos niveles reflejan los depósitos de vitamina D en el organismo. La 25-OH D, requiere una segunda hidroxilación, fundamentalmente en el riñón, para ejercer su acción biológica¹⁻³. La producción renal de la 1,25 (OH)₂ D, se regula estrechamente mediante la hormona paratiroidea (PTH) y las concentraciones séricas de calcio y fósforo⁴. La unión de la 1,25 (OH)₂ D a su receptor situado en núcleo celular, presente fundamentalmente en intestino delgado, riñón y hueso, entre otros tejidos¹⁻³, estimula la absorción intestinal del calcio y el fósforo de la dieta^{5,6} y promueve la reabsorción renal de calcio². La inadecuada mineralización de la matriz de colágeno asociada al déficit de vitamina D causa raquitismo⁷ y osteomalacia⁸.

Niveles óptimos, prevalencia del déficit y requerimientos de vitamina D

En la actualidad existe un intenso debate sobre cuáles son los niveles óptimos de vitamina D y sobre la definición de deficiencia

de vitamina D^{1,2}. La mayoría de autores definen el déficit de vitamina D como niveles séricos de 25-OH D < 20 ng/ml^{1,3,9}, y la insuficiencia, entre 20-30 ng/ml. Se considera que la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D afectan a más de la mitad de la población general¹⁰, representando un problema emergente de salud en todo el mundo¹¹. En nuestro país, un tercio de la población española presenta riesgo de desarrollar déficit de vitamina D¹²⁻¹⁴.

En cuanto a los requerimientos de vitamina D para el mantenimiento del metabolismo óseo, en población general adulta se recomiendan dosis de 800-1.000 UI/día, si bien se han sugerido dosis diarias superiores (hasta 2.000 UI/día) en sujetos ancianos, con osteoporosis o en tratamiento con esteroides que presentan deficiencia de vitamina D¹⁵. Con respecto a los posibles efectos deletéreos de los suplementos de vitamina D, no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de 25-OH D por debajo de 100 ng/ml⁹.

Efectos extraóseos de la vitamina D y su papel en otras enfermedades

La distribución ubicua del receptor de vitamina D (VDR) permite inferir que esta vitamina desempeña funciones no relacionadas con el metabolismo fosfocálcico o que sus receptores pueden activarse por otros ligandos¹. Así, se ha descrito actividad 1- α hidroxilasa en numerosas células extrarrenales que facilitaría la activación de la 25-OH D. El hecho de que la unión de la vitamina D a su receptor específico regule la transcripción de unos 200 genes implicados en la regulación del crecimiento y la maduración celulares, la inhibición del eje renina-angiotensina y la angiogénesis, la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, ha dado lugar a la hipótesis de que existe un potencial papel etiopatogénico en diversas enfermedades extraesqueléticas^{3,16}. En este sentido, se han descrito asociaciones epidemiológicas entre déficit de vitamina D y determinadas neoplasias, diabetes, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, entre otras^{1,2,15}. Existen numerosas evidencias que apoyan el papel de la vitamina D sobre el sistema inmunitario que, a su vez, condicionaría un posible efecto en el desarrollo de enfermedades respiratorias. Conviene señalar que casi todas las células mediadoras de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, incluyendo linfocitos CD4 y CD8 activados, linfocitos B, neutrófilos y células presentadoras de antígeno como macrófagos y células dendríticas, presentan receptores de vitamina D que actuarían como un potente inmunomodulador¹⁷, lo que justifica una menor respuesta inmunitaria innata de monocitos y macrófagos con niveles de 25-OH D < 20 ng/ml¹⁸. En teoría, la activación macrofágica dependiente de la vitamina D permitiría neutralizar microorganismos implicados en infecciones respiratorias y promovería un efecto inmunomodulador de la respuesta adaptativa impidiendo el efecto deletéreo de la misma sobre el huésped¹⁶. En línea con estos datos, se ha observado una asociación epidemiológica entre el déficit de vitamina D y un aumento del riesgo de determinadas infecciones respiratorias^{19,20}. También por este mecanismo la vitamina D protegería frente a infecciones respiratorias que pueden desencadenar empeoramiento del asma²¹. Además, el efecto regulador de esta vitamina sobre las células inmunitarias implicadas en la patogenia del asma podría ejercer un efecto beneficioso sobre la hiperreactividad bronquial²².

Se ha sugerido que la mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias en sujetos con déficit de vitamina D favorecería la inflamación crónica en las vías aéreas que desempeña un papel central en la patogenia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²³. Resulta interesante que la 1,25-OH D constituye un potente inhibidor de la maduración de las células dendríticas, disminuyendo la expresión de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y de coestimulación, reduciendo de

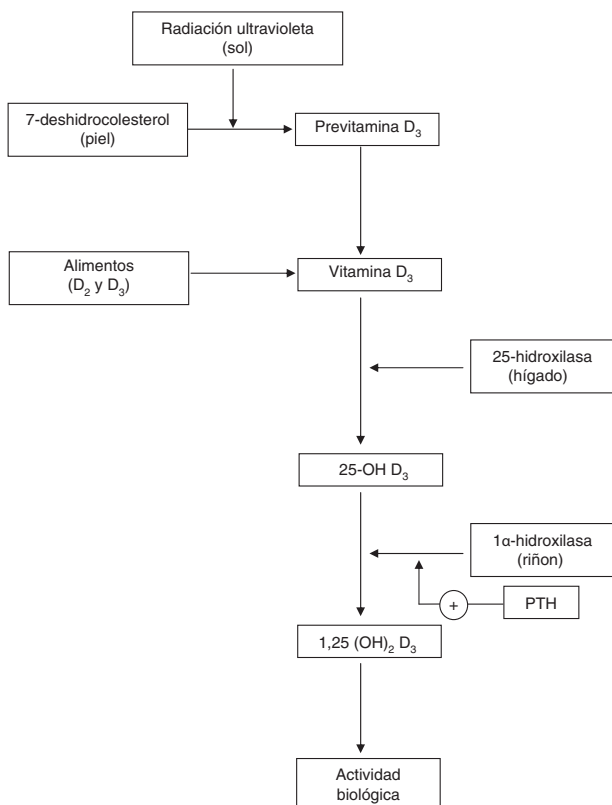


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D.

esta forma la producción de citocinas proinflamatorias como interleucinas 2, 12, 23 e interferón gamma²⁴. El déficit de vitamina D contribuiría a la fisiopatología de la EPOC mediante sus efectos sobre el músculo liso de la vía aérea y el remodelado pulmonar por sus acciones sobre la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y la modulación de los niveles de metaloproteína de matriz²⁵. Además, la osteoporosis inducida por el déficit de vitamina D aumenta el riesgo de fracturas costales y compresiones vertebrales, especialmente en estadios graves de la EPOC, disminuyendo el FEV₁ y la FVC^{26,27}. El efecto de la vitamina D sobre el músculo esquelético ha planteado la hipótesis de que su déficit contribuye a la debilidad de los músculos respiratorios observada en las fases avanzadas de la EPOC²².

A continuación se revisa la relación entre la vitamina D y distintas enfermedades respiratorias, basándose en estudios observacionales y ensayos clínicos.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Estudios recientes han mostrado que, comparados con fumadores sin EPOC, los pacientes con EPOC avanzada presentan frecuentemente déficit de vitamina D, con prevalencias entre el 33 y el 77%, resultando mayores en fases avanzadas de la enfermedad²⁸⁻³⁰. Entre los factores que explicarían este hecho cabe destacar la alteración de la síntesis cutánea de vitamina D debida a la edad y a los efectos tóxicos del tabaco, la escasa exposición a la luz solar, el aumento del catabolismo de la vitamina D por los glucocorticoides, su secuestro en los adipocitos, una reducida absorción intestinal y la deficiente activación hepática y renal de los precursores de la vitamina D, entre otros²⁴.

Diversos estudios revelan una disminución del aporte diario dietético de vitamina D en pacientes con EPOC³¹, especialmente en ancianos³². Aunque el aumento de la ingesta de vitamina D parece asociarse a una mejor función respiratoria y una menor prevalencia de la EPOC³³, un reciente estudio longitudinal en fumadores activos con EPOC leve o moderada no encontró relación entre niveles basales de vitamina D bajos y el deterioro de la función respiratoria³⁴ o el riesgo de presentar agudizaciones³⁵. Otro reciente estudio prospectivo de cohortes tampoco demostró relación entre niveles basales de vitamina D sérica y la tasa de mortalidad en un grupo de pacientes con EPOC moderada o grave³⁶. Sin embargo, Janssens et al.²⁹ encontraron que los niveles séricos circulantes de 25-OH D se correlacionan significativamente con el FEV₁ en pacientes con EPOC, comparado con fumadores sanos. Una limitación de alguno de los estudios anteriormente mencionados es no haber tenido en cuenta la variación estacional y la latitud que modifican la exposición a la luz solar y, en consecuencia, los niveles de vitamina D. En este sentido, se ha descrito una asociación más robusta entre niveles de vitamina D y función respiratoria durante el invierno³⁷.

Se ha señalado que la deficiencia de vitamina D, debido al hiperparatiroidismo secundario que induce, se asocia al desarrollo de osteoporosis, y que su adecuada suplementación reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas^{2,3}. Diversos estudios observacionales han mostrado correlación entre densidad mineral ósea, gravedad de la EPOC y capacidad de ejercicio, demostrándose también asociación entre niveles de vitamina D y la saturación de oxígeno^{38,39}. Otro interesante estudio observacional confirmó una mayor prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pacientes con EPOC, comparado con exfumadores sanos⁴⁰.

La disparidad de resultados sobre la relación entre niveles séricos de 25-OH D y función respiratoria en pacientes con EPOC ha planteado la hipótesis de que existan subgrupos de pacientes con EPOC con distinta predisposición genética para desarrollar déficit de vitamina D. De este modo, se ha descrito que la asociación entre niveles séricos de vitamina D y la gravedad de la EPOC es especialmente significativa en los individuos portadores de determinadas

variantes del gen de la proteína transportadora de vitamina D, que a su vez se asocia de forma independiente con un aumento del riesgo de padecer EPOC^{29,41}. Por otra parte, se ha comunicado que otros polimorfismos del gen de la proteína transportadora de vitamina D protegerían del riesgo de desarrollar EPOC⁴², o de presentar exacerbaciones de esta enfermedad⁴³. Por el contrario, no se ha encontrado ningún vínculo entre polimorfismos del VDR y riesgo de desarrollar infecciones respiratorias en pacientes con EPOC⁴⁴.

En un reciente ensayo clínico se analizó el efecto de la administración de dosis altas de vitamina D sobre la incidencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC, sin encontrarse diferencias significativas en el tiempo hasta la primera exacerbación o primera hospitalización por este motivo, en la tasa anual de exacerbaciones, ni en la mortalidad⁴⁵. Sin embargo, un análisis *post hoc* mostró que entre los pacientes con déficit grave de vitamina D (25-OH D < 10 ng/ml) la tasa anual de exacerbación de la EPOC se redujo en un 43%, y que en este subgrupo de pacientes el tratamiento con vitamina D se asoció con un aumento de la capacidad fagocítica de los monocitos. Conviene señalar que la administración de vitamina D sin tener en cuenta los niveles basales o la presencia de polimorfismos genéticos de la proteína transportadora de dicha vitamina podrían haber minimizado el potencial efecto beneficioso de la suplementación. En un reanálisis de los datos de este estudio se observó que los suplementos de vitamina D se asocian a una mejoría significativa de la fuerza muscular inspiratoria y del consumo de oxígeno⁴⁶. Sin embargo, otro estudio piloto de suplementación con vitamina D en EPOC no demostró mejoría del rendimiento físico a corto plazo⁴⁷. Teniendo en cuenta los escasos ensayos clínicos y su limitado tamaño muestral, parecen necesarios estudios más amplios, con mayor periodo de seguimiento y que analicen el impacto de la administración de vitamina D en pacientes con deficiencia vitamínica demostrada⁴⁸. Actualmente se está realizando un estudio (VidiCo, NCT00977873) que analiza el efecto de la administración de vitamina D sobre el riesgo de desarrollar exacerbaciones en pacientes con EPOC menos grave. Además, el subestudio Lung VITAL investigará el efecto de administrar 2.000 UI diarias de vitamina D sobre el riesgo de presentar exacerbaciones en pacientes con EPOC.

Asma

Desde hace varios años se ha sugerido un papel patogénico de la vitamina D tanto en el desarrollo como en el curso del asma⁴⁹. Existen datos de estudios poblacionales que muestran una mayor prevalencia de déficit de vitamina D en niños asmáticos comparado con controles⁵⁰. Además, el déficit de vitamina D se asocia con una mayor probabilidad de presentar exacerbaciones graves en niños con asma persistente leve-moderada⁵¹. Asimismo, los niños con déficit de vitamina D presentan reducción de la función pulmonar, mayor reactividad bronquial al ejercicio⁵² y aumento de las necesidades de corticoides inhalados⁵³. Por contra, se han asociado niveles elevados de vitamina D con una mejor función pulmonar, menor hiperreactividad bronquial y mejor respuesta a glucocorticoides⁵⁴. Diversos estudios han analizado la relación entre exposición prenatal a la vitamina D y el desarrollo de asma en la infancia, con resultados muy dispares⁵⁵⁻⁵⁷. En un estudio reciente se ha encontrado que en niños asmáticos con déficit de vitamina D y asma grave resistente al tratamiento existe un aumento del músculo liso bronquial y un peor control de la enfermedad⁵⁸.

Infeción de vías respiratorias

La mayor incidencia de infecciones respiratorias durante el invierno, coincidiendo con una menor exposición solar y niveles séricos subóptimos de vitamina D, ha servido como base para

establecer una hipotética relación entre los niveles de esta vitamina y una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones respiratorias. Como se mencionó previamente, la vitamina D ejerce una acción moduladora sobre distintos mediadores celulares y moleculares implicados en la respuesta inflamatoria frente a diversos estímulos. Resulta interesante la asociación entre la expresión de polimorfismos del gen del VDR como el *Fok-I* y el *Taq-I* y un aumento del riesgo de infecciones de vías respiratorias⁵⁹. A pesar de haberse observado una asociación entre niveles de vitamina D e incidencia de infección de vías altas en el estudio NHANES III, especialmente en pacientes diagnosticados de EPOC y/o asma⁶⁰, un reciente estudio concluyó que la administración de suplementos de vitamina D₃ no reduce la incidencia de infecciones respiratorias de vías altas⁶¹. Sin embargo, conviene señalar que la inclusión en este ensayo de pacientes que no presentaban basalmente deficiencia de vitamina D pudo haber atenuado el efecto de la suplementación.

Tuberculosis

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con tuberculosis presentan una disminución de niveles séricos de vitamina D comparado con controles sanos^{62,63}. Al igual que en otras infecciones respiratorias, la vitamina D desempeña un importante papel en la respuesta inmunitaria frente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se han identificado varios polimorfismos del VDR y de la proteína transportadora de vitamina D que influyen en el riesgo de desarrollar tuberculosis, así como en la respuesta al tratamiento⁶⁴. En un ensayo clínico aleatorizado la administración de vitamina D aumentó la proporción de conversión en esputo y de mejoría radiológica comparado con placebo⁶⁵.

Fibrosis quística

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con fibrosis quística presentan niveles bajos de 25-OH D, pese al aporte de suplementos, y que los pacientes con fibrosis quística y déficit de vitamina D requieren una mayor suplementación de vitamina D^{66,67}. Sin embargo, un metaanálisis reciente concluyó que no hay evidencia de beneficio o daño con los suplementos de vitamina D en pacientes con fibrosis quística⁶⁸.

Cáncer de pulmón

Aunque existen datos experimentales que sugieren un efecto supresor de la vitamina D sobre el desarrollo de cáncer de pulmón, los estudios observacionales muestran datos controvertidos sobre la relación entre niveles de esta vitamina y riesgo de cáncer de pulmón⁶⁹. En uno de estos estudios se observó que el déficit de vitamina D era un factor de riesgo para cáncer pulmonar únicamente en mujeres y pacientes jóvenes⁶⁹. Por contra, otro estudio no mostró relación entre niveles de vitamina D y supervivencia global de pacientes con cáncer de pulmón⁷⁰. A pesar de haberse descrito un efecto sinérgico de la vitamina D con la quimioterapia del cáncer de pulmón, no se ha demostrado un claro efecto beneficioso de la vitamina D en este tipo de neoplasias^{71,72}. Sin embargo, resulta interesante que el incremento de la expresión del VDR en el cáncer de pulmón se asocia a una mayor supervivencia, atribuido a un menor estado proliferativo y a la detención del ciclo celular en la fase G1^{73,74}.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se ha postulado una hipotética implicación de la vitamina D en el desarrollo de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) al participar en la fibroproliferación como respuesta a la inflamación y en el daño producido sobre el epitelio bronquial⁷⁵. En este

sentido, se ha descrito una alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con EPI, especialmente en aquellos con enfermedades del tejido conectivo; al asociarse a una función pulmonar reducida se ha sugerido un papel patogénico de esta vitamina⁷⁶.

Sarcoidosis

En el caso de la sarcoidosis, la vitamina D y sus metabolitos ejercen un efecto negativo, debido a la posible inducción de hipercalcemia que aparece en aproximadamente el 5% de los pacientes^{77,78}. También se ha observado que en pacientes con sarcoidosis los niveles elevados de 1,25 (OH)₂ D se asocian a una mayor necesidad de tratamiento crónico y de ciclos repetidos de agentes inmunosupresores⁷⁹.

Trasplante pulmonar

Diversos estudios observacionales han mostrado una alta prevalencia de déficit de vitamina D en receptores de trasplante de pulmón, encontrándose una relación directa entre niveles bajos de esta vitamina y reducción de la función pulmonar, peor evolución clínica y mayor incidencia de fenómenos de rechazo graves^{80,81}. Un estudio reciente concluyó que la mortalidad al año en pacientes que mantuvieron déficit vitamina D tras el trasplante fue mayor que en los que presentaron niveles normales de vitamina D, y que el déficit de vitamina D se asoció con una mayor incidencia de rechazo agudo y de infecciones⁸².

Conclusiones

Teniendo en cuenta las acciones pleiotrópicas de la vitamina D, existe cierta plausibilidad biológica de un potencial papel patogénico del déficit de esta vitamina en el desarrollo de diversas enfermedades respiratorias. Sin embargo, los numerosos estudios epidemiológicos que han encontrado asociación entre niveles bajos de vitamina D y mayor riesgo de desarrollar diversas enfermedades respiratorias o de conllevar un peor pronóstico no permiten demostrar causalidad. Los análisis *post hoc* de algunos ensayos clínicos, especialmente en EPOC y asma, sugieren que ciertos subtipos de pacientes se beneficiarían de la corrección del déficit de vitamina D. En este sentido, resultará interesante averiguar si las variantes genéticas implicadas en el metabolismo de la vitamina D pueden explicar las diferencias interindividuales encontradas en cuanto al efecto del déficit de vitamina D y la respuesta a su corrección. En último término, solo los ensayos clínicos adecuadamente diseñados permitirán determinar si los suplementos de 25-OH D pueden tener un efecto preventivo o mejorar la evolución de las distintas enfermedades respiratorias en las que se ha descrito asociación epidemiológica entre su pronóstico y el déficit de esta vitamina.

Financiación

El presente manuscrito no cuenta con financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés relacionado con el contenido de este manuscrito.

Bibliografía

1. IOM, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, Institute of Medicine; 2011.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.

3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
4. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S–96S.
5. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:142–6.
6. Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem.* 2003;88:695–705.
7. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062–72.
8. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Clin Proc.* 2006;81:353–73.
9. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;3:53–64.
10. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080–6.
11. Mithal A. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1807–20.
12. Calatayud M, Jódar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:164–9.
13. Gonzalez-Molero I, Morcillo S, Valdes S, Perez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:321–8.
14. Ivorra J, Valls E, Fernandez-Llanio Comella N, Chalmeta Verdejo I, Oliver Oliver MJ, Roman Ivorra JA. Monitorización de los valores séricos de vitamina D en mujeres con osteoporosis posmenopáusica tratadas con dosis habituales de vitamina D. *Med Clin (Barc).* 2012;138:199–201.
15. Dawson Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151–4.
16. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The non-skeletal effects of vitamin D: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456–92.
17. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:482–96.
18. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3.
19. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169:384–90.
20. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129–40.
21. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255–60.
22. Herr C, Greulich T, Kocuzilla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res.* 2011;12:31.
23. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012;379:1341–51.
24. Janssens W, Mathieu C, Boonen S, Decramer M. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: A vicious circle. *Vitam Horm.* 2011;86:379–99.
25. Banerjee A, Panettieri R. Vitamin modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Op Pharmacol.* 2012;12:1–9.
26. Lehouck A, Boonen S, Decramer Janssens W. COPD, bone metabolism and osteoporosis. *Chest.* 2011;139:648–57.
27. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J.* 2009;16:75–80.
28. Forli L, Halse J, Haug E, Bjortuft O, Vatn M, Kofstad J, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med.* 2004;256:56–62.
29. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax.* 2010;65:215–20.
30. Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One.* 2012;7:e38934.
31. De Batlle J, Romieu I, Antó JM, Mendez M, Rodríguez E, Balcells E, et al. PAC-COPD Study Group. Dietary habits of self-admitted Spanish COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:1904–10.
32. Andersson I, Grönberg A, Slinde F, Bosaeus I, Larsson S. Vitamin and mineral status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Resp J.* 2007;1:23–9.
33. Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Aihie Sayer A, et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax.* 2011;66:692–8.
34. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J.* 2011;37:238–43.
35. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:286–90.
36. Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, Madsen H, Fruekilde PB, Pedersen SS, et al. Serum vitamin D in patients with chronic obstructive lung disease does not correlate with mortality—results from a 10-year prospective cohort study. *PLoS One.* 2013;8:e53670.
37. Ampikaipakan SN, Hughes DA, Hughes JC, Amen T, Benthon G, Wilson AM. Vitamin D and COPD: Seasonal variation is important. *Thorax.* 2011;66:541–2.
38. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, Spruit MA, Menheere PP, Wouters EF. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2013;45:91–6.
39. Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CAM, Boguszewski CL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1881–7.
40. Duckers JM, Evans BA, Fraser WD, Stone MD, Bolton CE, Shale DJ. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010;12:101.
41. Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Tsukino M, et al. Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest.* 2004;125:63–70.
42. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:957–61.
43. Ishii T, Motegi T, Kamio K, Gemma A, Kida K. Genetic variations in vitamin D-binding protein are associated with exacerbations and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:A1001.
44. Quint JK, Wedzicha JA. Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD. *Thorax.* 2010;65:192–4.
45. Lehouck AA, Mathieu CC, Carremans CC, Baeke FF, Verhaegen JJ, van Eldere JJ, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:105–14.
46. Hornikx M, van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: A secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res.* 2012;13:84.
47. Bjerck SM, Edgington BD, Rector TS, Kunisaki KM. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: A pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:97–104.
48. Janssens W, Decramer M, Mathieu C, Korf H. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease: Hype or reality? *Lancet Infect Dis.* 2013;13:804–12.
49. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1031–5.
50. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:168–75.
51. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:52–8.
52. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni DG, Cardinale F, Piacentini GL, et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J.* 2011;37:1366–70.
53. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:765–71.
54. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:699–704.
55. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J.* 2010;35:1228–34.
56. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:68–77.
57. Creemers E, Thijs C, Penders J, Jansen E, Mommers M. Maternal and child's vitamin D supplement use and vitamin D level in relation to childhood lung function: The KOALA Birth Cohort Study. *Thorax.* 2011;66:474–80.
58. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1342–9.
59. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis.* 2008;197:676–80.
60. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest.* 2005;128:3792–8.
61. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:1333–9.
62. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: The contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax.* 2007;62:1003–7.
63. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37:113–9.
64. Lewis SJ, Baker I, Davey SG. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:1174–7.

65. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones.* 2006;38:3–5.
66. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:832–9.
67. Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, Atenafu E, Corey M, Tullis E. Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1307–11.
68. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD007298.
69. Kilkkinen A, Knekt P, Heliövaara M, Rissanen H, Marniemi J, Hakulinen T, et al. Vitamin D status and the risk of lung cancer: A cohort study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3274–8.
70. Heist RS, Zhou W, Wang Z, Liu G, Neuberg D, Su L, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:5596–602.
71. Wietrzyk J, Nevozhay D, Filip B, Milczarek M, Kutner A. The antitumor effect of lowered doses of cytostatics combined with new analogs of vitamin D in mice. *Anticancer Res.* 2007;27:3387–98.
72. Trump DL, Hershberger PA, Bernardi RJ, Ahmed S, Muindi J, Fakhri M, et al. Antitumor activity of calcitriol: Pre-clinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:519–26.
73. Kim SH, Chen G, King AN, Jeon CK, Christensen PJ, Zhao L, et al. Characterization of vitamin D receptor (VDR) in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2012;77:265–71.
74. Srinivasan M, Parwani AV, Hershberger PA, Lenzner DE, Weissfeld JL. Nuclear vitamin D receptor expression is associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;123:30–6.
75. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zügel U, Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;118:142–50.
76. Hagaman JT, Panos RJ, McCormack FX, Thakar CV, Wikenheiser-Brokamp KA, Shipley RT, et al. Vitamin D deficiency and reduced lung function in connective tissue-associated interstitial lung diseases. *Chest.* 2011;139:353–60.
77. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H, Bresnitz EA, et al., Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885–9.
78. Amrein K, Schilcher G, Fahrleitner-Pammer A. Hypercalcaemia in asymptomatic sarcoidosis unmasked by a vitamin D loading dose. *Eur Respir J.* 2011;37:470–1.
79. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, Rybicki B, Burke R. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med.* 2010;104:564–70.
80. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int.* 2011;22:2107–18.
81. Verleden SE, Vos R, Geenens R, Ruttens D, Vaneylen A, Dupont LJ, et al. Vitamin D deficiency in lung transplant patients: Is it important. *Transplantation.* 2012;93:224–9.
82. Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, Durazo-Arvizu RA, Forsythe SM, Alex C, et al. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *Heart Lung Transplant.* 2012;31:700–7.