

Deficiența vitaminei D și wheezingul recurent la copii

Vitamin D deficiency and recurrent wheezing in children

G.M. Feketea, Corina Bocșan, Albert Stanciu, M.T. Zdrenghia

First published: 16 mai 2019

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.3.2.2019.2318

Abstract

Over the last years, there has been more and more interest in vitamin D research for its extraskeletal activities, but few studies have been focused on the clinical impact of vitamin D insufficiency in respiratory infections. Recurrent wheezing in infancy is one of the most frequent causes for which parents approach health care providers, and has a huge global burden. The identification of infants with recurrent viral wheezing who are at risk for severe evolution and/or more recurrences in the future can help pediatricians to improve their therapeutic decisions. Recently published studies showed that children with viral respiratory infection with severe vitamin D deficiency can benefit from vitamin D administration. Therefore, children with recurrent wheezing should be considered patients at risk for vitamin deficiency and 25(OH)D concentration screening is recommended. In this regard, vitamin D status seems to be a suitable biomarker for the early identification of the children susceptible to recurrent wheezing who require intensive treatment and close follow-up, especially in a certain population. In case of deficiency, vitamin D will be administered in doses depending on the infants/children age for at least 3 months and/or till the achievement of normal blood 25(OH)D levels, followed by supplementation as long as the sun exposure is not properly.

Keywords

vitamin D, recurrent wheezing, viral infection

Rezumat

În ultimii ani, a existat un interes din ce în ce mai mare în privința studiului vitaminei D și al efectelor ei extrascheletice. Câteva studii au vizat influența statusului vitaminei D asupra evoluției clinice a infecțiilor respiratorii. La copii, wheezingul este una dintre cele mai frecvente cauze pentru care părinții se adresează medicului, având un însemnat impact pe plan mondial. Identificarea copiilor cu wheezing care prezintă risc crescut pentru o evoluție severă sau/și pentru apariția mai multor episoade recidivante de wheezing ar putea ajuta medicul specialist să-și îmbunătățească deciziile terapeutice. Studii publicate relativ recent au arătat că administrarea vitaminei D are un efect benefic

la copiii cu infecție respiratorie virală și deficiență severă de vitamină D. De aceea, copiii cu wheezing recurent ar trebui considerați pacienți cu posibil deficit al vitaminei D și se recomandă screeningul concentrației serice de 25(OH)D. În acest sens, statusul vitaminei D pare a fi un biomarker adecvat pentru identificarea timpurie a copiilor susceptibili de a dezvolta episoade recurente de wheezing care necesită un tratament intensiv și o urmărire mai atentă. În caz de deficiență, vitamina D se administrează în doze dependente de vârstă, pentru cel puțin trei luni sau până la atingerea unui nivel normal al 25(OH)D, urmată de suplimentare atât timp cât expunerea solară nu este posibilă la un nivel adecvat.

Cuvinte cheie

vitamina D wheezing recurent infecții virale

Introducere

Insuficiența sau deficitul de vitamină D, mai ales la copii, este o problemă tot mai acută pe plan mondial. Chiar și în țări mediteraneene, unde expunerea la soare este cel puțin teoretic adecvată, frecvența hipovitaminozei D a crescut considerabil⁽¹⁾. În acest context, se recomandă destul de frecvent suplimentarea aportului de vitamină D, fie prin administrarea alimentelor bogate în această vitamină, fie a suplimentelor alimentare.

În practica de zi cu zi, numeroși sugari și copii mici se prezintă la medic având ca acuză principală wheezingul. Acesta poate apărea, cel mai adesea, în contextul unei infecții respiratorii virale. Studii recente au demonstrat clar existența unei legături între nivelul seric al vitaminei D și frecvența infecțiilor respiratorii⁽²⁻⁴⁾. Cu toate acestea, ipoteza că suplimentarea cu vitamină D la copiii cu vârsta până la 3 ani poate reduce incidența wheezingului recurent nu a fost dovedită până în prezent⁽⁵⁾. Rămâne neclară încă ipoteza potrivit căreia suplimentarea cu vitamină D în timpul sarcinii ar avea un rol protector asupra copiilor în ceea ce privește apariția în primii ani de viață a wheezingului recurent și mai târziu a astmului bronșic.

Acest articol oferă o imagine de ansamblu asupra cunoștințelor actuale cu privire la rolul vitaminei D în funcția imunologică a plămânului și riscul de wheezing recurent, respectiv de infecții respiratorii virale la copii.

Vitamina D

Vitamina D3 (coleciferol), sintetizată în piele sub influența razelor solare ultraviolete, și vitamina D2 (ergocalciferol), provenită din alimente, sunt inițial hidroxiolate la nivelul ficatului, rezultând formele circulante biologice inactive calcidiol/calcifediol. Acestea sunt ulterior hidroxiolate la nivelul rinichiului în calcitriol – 1,25(OH)D.

Forma activă din punct de vedere imunologic a vitaminei D, calcitriolul 1,25(OH) D, acționează prin intermediul receptorului specific nuclear al vitaminei D (VDR), stimulând astfel expresia peptidelor antimicrobiene (AMP). Acestea, la rândul lor, afectează integritatea membranei celulare bacteriene sau virale, fiind o componentă esențială a imunității la nivelul mucoaselor și nu numai.

Rolul vitaminei D în imunitate

În afara rolului deja bine definit al vitaminei D în homeostazia calciului și a fosforului, precum și în metabolismul osos, tot mai multe studii au arătat o mulțime de roluri extrascheletale ale acesteia⁽⁶⁾. Mai mult, vitamina D modulează imunitatea celulară, dependentă de celulele T, reducând sinteza citokinelor de tip 1 proinflamatorii cum ar fi IL-12, INF- γ , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17 și stimulând producția citokinelor de tip 2 antiinflamatorii: IL-4, IL-5, IL-10. De asemenea, crește și numărul celulelor T reglatorii.

Valorile normale ale vitaminei D

Forma biologică circulantă inactivă calcidiol/calcifediol – 25(OH)D – este folosită în determinările de laborator cu scopul de a evalua statusul vitaminei D. Nu se recomandă în acest sens măsurarea concentrației serice a formei biologice active, calcitriol – 1,25(OH)₂D⁽⁷⁾. Pentru a înțelege când și cum trebuie tratate afecțiunile legate de tulburări în homeostazia vitaminei D, trebuie delimitate valorile normale. Cu toate că nu există un consens în această direcție, în practica de zi cu zi, în funcție de nivelul seric, se poate caracteriza statusul vitaminei D. Astfel, se consideră trei niveluri ale statusului vitaminei D: deficitar (<20 ng/ml), insuficient (20-30 ng/ml) și normal (>30 ng/ml). În mod arbitrar, hipervitaminoza D se consideră atunci când valorile determinate sunt peste 100 ng/ml, deși simptome de intoxicație cu vitamină D nu au fost menționate decât la valori de peste 150 ng/ml^(6,7). Unitățile de măsură utilizate pe plan internațional pentru a descrie concentrațiile de vitamină D, precum și corespondența dintre acestea, sunt următoarele:

$$1 \text{ ng/ml} = 1 \text{ g/L} = 2,5 \text{ nmol/L}^{(8)} \text{ (tabelul 1)}.$$

Tabelul 1 Statusul vitaminei D în funcție de nivelul seric al acesteia

	Deficit	Insuficiență	Limite normale	Hipervitaminoză	Niveluri toxice
ng/ml	<20	21-29	30-60	100-149	>150
nmol/l	<50	51-74	75-250		>374

Surse de vitamină D

Sursa majoră de vitamină D continuă să rămână producția endogenă prin expunerea solară. În mod natural, doar puține alimente conțin vitamină D, cum ar fi speciile de pește bogate în grăsimi nesaturate (somon, macrou, hering, sardele), uleiul de pește, ciupercile și gălbenușul de ou. Pentru a îmbunătăți aportul provenit din alimente, cerealele, produsele lactate (lapte, iaurt, brânză, margarină), sucul de portocale și alte sucuri răcoritoare, precum și formulele de lapte praf pentru sugari sunt îmbogățite „forțat” cu vitamină D⁽⁹⁾.

Factori care influențează nivelul vitaminei D la copii – grupe de risc

Unul dintre principalii factori care influențează sinteza și implicit valorile serice ale vitaminei D este expunerea solară. Aceasta depinde de anotimp, de momentul zilei în care are loc expunerea, de latitudine, altitudine, poluarea atmosferică, pigmentarea pielii,

utilizarea produselor cosmetice de protecție solară, penetrarea razelor solare prin sticlă, plastic și îmbrăcăminte și, nu în ultimul rând, de vârsta individului⁽¹¹⁾. În plus, nivelul seric al vitaminei D este influențat și de alți factori, precum statusul matern din timpul sarcinii și alăptării, aportul de vitamină D din alimente și din suplimentele alimentare, factorii socioeconomi, activitatea fizică și anumite stări patologice (ex.: obezitatea)⁽⁸⁾. Nu în ultimul rând, ar trebui enumerați factorii etnici, genetici și individuali. Într-o publicație recentă, Carlberg și Haq descriu conceptul de „indice personal de răspuns al vitaminei D” ca fiind eficiența răspunsului molecular la suplimentarea cu vitamină D. În funcție de acest răspuns, autorii împart pacienții în trei categorii: indivizi cu răspuns mare, mediu și redus⁽¹²⁾. În acest articol, autorii, făcând referire la rezultatele obținute în cele două trialuri care au evaluat suplimentarea cu vitamină D (VitDmet și VitDbol), sugerează identificarea persoanelor cu indice personal redus la care s-ar putea indica ajustarea dozelor administrate în vederea normalizării valorilor serice ale vitaminei D⁽⁶⁾.

Recomandări actuale în tratamentul și prevenirea deficitului de vitamină D

Ghidul elaborat de grupul de lucru al Societății Europene de Endocrinologie cu privire la profilaxia și tratamentul deficitului de vitamină D recomandă utilizarea ambelor forme ale vitaminei D, atât a produselor care conțin vitamina D2 (ergocalciferol), cât și a celor care conțin vitamina D3 (colecalfiferol). Ambele forme sunt considerate ca având eficiență similară dacă sunt administrate zilnic⁽⁷⁾. În cazul unor doze unice mai mari, se preferă administrarea vitaminei D3. Modul de administrare cel mai eficient este cel zilnic, pe cale orală, iar durata de tratament trebuie să fie de cel puțin trei luni⁽¹²⁾. Unitățile de măsură utilizate pe plan internațional pentru a defini dozele de vitamină D, precum și corespondența dintre ele sunt: 1 microgram (μg) = 2,5 nanomoli (nmol) = 40 unități internaționale (UI)⁽⁸⁾.

La copiii sănătoși nu se recomandă screeningul de rutină pentru determinarea nivelului seric al vitaminei D și prin urmare nici suplimentarea de rutină⁽¹²⁾. Administrarea vitaminei D în scop profilactic trebuie făcută însă la anumite grupe populaționale considerate ca având un risc crescut de apariție a manifestărilor scheletale ale deficienței, mai ales atunci când alimentația nu este îmbogățită satisfăcător cu vitamină D. Aceste grupe sunt:

- copii cu antecedente de deficiență simptomatică de vitamină D, care au necesitat tratament;
- sugarii alăptați la sân;
- copii și adulți cu risc crescut de deficiență de vitamină D din cauza prezenței unor condiții care reduc aportul sau sinteza de vitamină D sau cresc consumul ei;
- perioada de sarcină și de alăptare⁽¹³⁾.

Trebuie subliniat faptul că în anumite țări este obligatorie îmbogățirea cu vitamină D a formulelor de lapte praf destinate sugarilor de până la un an (Canada, unele țări din Comunitatea Europeană). Însă în Statele Unite ale Americii se recomandă doar

specificarea pe etichetă a produselor îmbogățite cu vitamină D. Deși nu există un consens deplin în privința dozelor optime de vitamină D, cele mai multe recomandări în acest sens sunt prezentate în tabelul 2. Recomandările diferă în funcție de scopul urmărit, de influența asupra stării de sănătate a oaselor sau de nivelul seric al vitaminei D. Într-un studiu relativ recent s-a constatat că nivelul seric de 25(OH)D după șase luni de tratament a crescut mai mult în grupul de copii la care s-au administrat 2 000 UI pe zi, comparativ cu cei tratați cu 600 și 1 000 UI pe zi. După șase luni de la întreruperea tratamentului, nivelul seric a scăzut în toate grupurile⁽¹⁴⁾.

Tabelul 2 Recomandări privind dozele de vitamină D utilizate în terapie

	Obiectiv terapeutic	Sarcină și alăptare	Sugari (0-1 an)	Copii mici, preșcolari (1-7 ani)	Copii și adolescenți (8-18 ani)	Adulți
Din surse alimentare	Menținerea sănătății osoase	600 UI	400 UI	600 UI		600 UI
	Nivel seric adecvat	1500-2500 UI	1000 UI	1000 UI		1500-2000 UI
	Limita superioară tolerabilă		1000 UI (<6 luni) 1500 UI (6 luni – 1 an)	2500 UI (1-3 ani) 3000 UI (4-8 ani)	400 UI (>8 ani)	4000 UI
Suplimente terapeutice			1000 UI (nou-născut) 2000-3000 UI (1-12 luni)	3000-5000 UI	3000-5000 UI	7000-10000 UI

Infecțiile virale și wheezingul recurent la copii

Grupul de lucru al Societății Europene de Pneumologie (ERS Task Force) propune ca definiție a wheezingului respirația dificilă, șuierătoare, însoțită de tuse persistentă, cu zgomote respiratorii⁽¹⁵⁾. Termenul de wheezing indus viral este folosit pentru a descrie manifestările de tip respirație șuierătoare intermitentă ce apar la copii care sunt asimptomatici între episoade. Un al doilea termen, cel de wheezing declanșat de cauze multiple (multiple-trigger wheezing), este utilizat pentru a caracteriza copiii care au respirație șuierătoare și în afara episoadelor de infecții virale⁽¹⁵⁾. Același grup de lucru recunoaște că uneori delimitarea între cele două tipuri de wheezing nu este foarte clară, forma de prezentare putând varia la același copil în timp și în funcție de tratamentul urmat⁽¹⁶⁾.

La copilul mic, cel mai frecvent apare wheezingul indus viral⁽¹⁷⁾. Apariția a două sau mai multe episoade de wheezing definește wheezingul recurent⁽¹⁸⁾. Cu toate că în practica de zi cu zi determinarea tipului de virus se aplică rar, din punct de vedere clinic există o simptomatologie clară care definește infecția respiratorie virală. Așa cum rezultă din diferite studii efectuate la copii, cel mai frecvent sunt implicate rinovirusul, virusul sincițial respirator (RSV), coronavirusul, metapneumovirusul uman, virusul parainfluenza și adenovirusul^(19,20).

Rolul infecțiilor respiratorii virale apărute în copilărie în declanșarea ulterioară a astmului bronșic, precum și rolul acestora în exacerbarile astmatice sunt încă subiectul unor dezbateri intense⁽²¹⁾. Infecțiile din primul an de viață, atât cu virus sincițial respirator, cât și cu rinovirus, reprezintă un risc crescut în apariția astmului, mai ales în

anumite condiții care țin atât de mediu, cât și de persoana infectată. La copiii mai mari, diagnosticați deja cu astm bronșic, infecțiile virale sunt mai frecvente și produc exacerbări astmatice⁽¹⁹⁾. Când copiii astmatici au în plus și teren atopic, fiind sensibilizați la diferiți aeroalergenii, cum ar fi acarienii și mucegaiurile, această susceptibilitate la infecții virale respiratorii se amplifică. Înțelegerea mai bună a factorilor individuali și de mediu care pot influența apariția sau evoluția infecțiilor virale respiratorii ar putea conduce la strategii de prevenire și tratament al acestor boli și probabil la reducerea riscului de apariție a astmului⁽²¹⁾.

Vitamina D și infecțiile virale

Cu toate că pacienții cu afecțiuni respiratorii prezintă deseori deficiență de vitamină D, datele publicate până în prezent sunt contradictorii în ceea ce privește corelația nivelului vitaminei D din sânge și frecvența sau gravitatea infecțiilor virale, atât la copiii sănătoși, cât și la cei atopici. De asemenea, nu există suficiente studii prospective de cohortă în această direcție, majoritatea studiilor fiind observaționale.

Ipoteza inițială, cea a unei asocieri între deficitul de vitamină D și infecțiile respiratorii, a pornit de la observația că pacienții cu rahitism prezintă mai frecvent infecții respiratorii⁽²²⁾. Ulterior a fost menționată o conexiune între nivelul scăzut de vitamină D și susceptibilitatea și/sau severitatea crescută a tuberculozei pulmonare⁽²³⁾. Studii *in vitro* au demonstrat că vitamina D scade răspunsul inflamator în celulele epiteliale bronșice umane atât în timpul infecției cu rinovirus, cât și în infecția cu RSV⁽²⁴⁾.

Posibilul rol al deficienței de vitamină D este redat în figura 1.

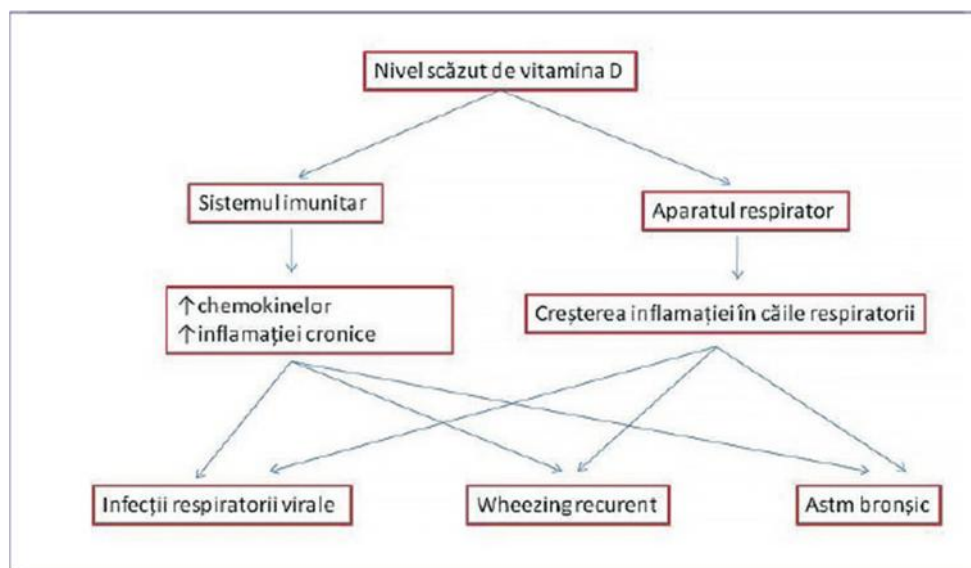


Figura 1. Corelarea statusului vitaminei D cu patologia respiratorie (adaptat după Migliaccio et al.⁽²⁷⁾)

Rezultatele studiilor *in vivo* sunt totuși încă neconcludente. Goldring și colab., într-un studiu intervențional, au administrat randomizat la 180 de femei gravide, în săptămâna a 27-a de sarcină, fie 800 UI de ergocalciferol, zilnic până în momentul nașterii, fie o singură doză orală de 200 000 UI de colecalciferol. Autorii au urmărit ulterior, prin

chestionare, apariția wheezingului până la vârsta de 3 ani și nu au găsit nicio asociere între cele două variabile, chiar dacă nivelul vitaminei D în sângele din cordonul ombilical a fost influențat de administrarea vitaminei D⁽²⁵⁾. O altă echipă de cercetători, din Copenhaga, a urmărit 581 de copii până la vârsta de 3 ani. Aceștia proveneau din mame care au primit zilnic, din săptămâna a 24-a de sarcină, 2400 UI de colecalciferol sau placebo. Toate femeile au primit o doză zilnică de 400 UI ca terapie de rutină în sarcină. În grupul studiat, 16% dintre copiii proveniți din mame care au primit suplimentare cu vitamina D și 20% din cel de control au fost diagnosticați cu wheezing recurent până la vârsta de 3 ani. În schimb, numărul de episoade a fost redus în cazul suplimentării cu vitamină D⁽²⁶⁾.

Un alt studiu, desfășurat în trei centre din SUA, a comparat administrarea zilnică a 4400 UI cu 400 UI de vitamină D, la gravide cu risc de a avea copii cu astm. Nivelul seric matern a crescut în primul grup, iar incidența wheezingului la vârsta de 3 ani a fost mai redusă cu 6,1% în acest grup, reducere însă nesemnificativă din punct de vedere statistic⁽²⁸⁾. Într-un review sistematic în care au fost incluse aceste trei trialuri randomizate, precum și 33 de studii de cohortă, Shen și colab. nu au găsit nicio asociere între nivelul seric antenatal de vitamină D și wheezing, în timp ce aportul de vitamină D din sarcină ar putea avea un rol protectiv în apariția wheezingului la copii⁽³⁾.

Cu toate că rezultatele studiilor epidemiologice sugerează existența unei legături între deficitul sau insuficiența vitaminei D și riscul crescut de apariție a infecțiilor tractului respirator superior, nu s-a dovedit încă rolul benefic în această direcție al suplimentării cu vitamină D. Aglipay și colab. au studiat copii cu vârste cuprinse între 1 și 4 ani la care s-a administrat zilnic, pe o perioadă de 4 luni, în timpul iernii, fie 2 000 UI, fie 400 UI de vitamină D. Nu s-a găsit nicio diferență semnificativă statistic între cele două grupuri în ceea ce privește numărul de infecții virale confirmate paraclinic sau raportate de părinți, fapt ce nu justifică administrarea de rutină a unor doze mari de vitamină D în scopul prevenirii infecțiilor respiratorii în perioada de iarnă⁽²⁹⁾. Drept comentariu la acest articol, pornind și de la rezultatele studiului efectuat de Alansari și colab, în care dozele mari de vitamină D administrate la copii cu nivel seric scăzut de vitamină D (3-11 ng/mL) au redus numărul exacerbărilor de astm indus viral⁽³⁰⁾, Davidson și Alansari au sugerat că diferențe între cele două regimuri de vitamină D ar fi posibile la copiii cu deficiență inițială⁽³¹⁾. Nici după analize suplimentare, nu s-a găsit vreo diferență între grupurile tratate cu doze mari, respectiv cu doze uzuale, la copiii cu nivel seric inițial scăzut de vitamină D⁽³²⁾.

Aceste rezultate sunt parțial în concordanță cu cele obținute de Martineau și colab⁽³³⁾. Aceștia au raportat că doar un subgrup de copii, care aveau un nivel seric foarte scăzut de vitamină D, pot beneficia de suplimentarea în doze mari pentru a reduce frecvența infecțiilor respiratorii. Același grup de cercetători, pornind de la datele obținute de la pacienți cu boală pulmonară cronică obstructivă, susțin că poate exista chiar un risc de exacerbare atunci când administrarea se face la persoane cu status normal de vitamină D⁽³⁴⁾. Prin urmare, se subliniază necesitatea desfășurării unor studii în care se va

determina statusul inițial al vitaminei D, în scopul de a determina exact grupul de copii care vor beneficia de suplimentare, iar intervenția terapeutică va fi în funcție de acest status.

Concluzii

Menținerea unui nivel seric în limite normale al vitaminei D ar putea fi o metodă eficientă în profilaxia și/sau tratamentul infecțiilor acute respiratorii și a wheezingului recurent la copii. Nu există însă până în prezent un consens cu privire la perioada optimă de intervenție, în timpul sarcinii, în deplină stare de sănătate sau în timpul infecției respiratorii acute. Nu există încă recomandări clare cu privire la doza administrată sau referitoare la nivelul-țintă seric care ar fi optim de atins după suplimentare cu vitamina D. Luând în considerare polimorfismele receptorilor de vitamină D, este necesară inițierea și a altor studii pentru a preciza care sunt copiii ce ar putea beneficia de administrarea vitaminei D ca măsură profilactică. Având în vedere studiile publicate până în prezent, se poate afirma că în cazul copiilor cu wheezing recurent măsurarea nivelului seric de vitamină D este indicată, considerând acești copii ca fiind un grup cu risc crescut. În caz de deficiență, aceasta trebuie tratată prin administrare de vitamină D, în doze corespunzătoare vârstei, timp de cel puțin trei luni, până la atingerea nivelului normal, urmată de o suplimentare a duratei atunci când coexistă și alți factori de risc. Creșterea dozelor cu scopul de a influența evoluția clinică a wheezingului recurent și pentru a preveni dezvoltarea astmului și a rinitei alergice nu s-a dovedit benefică până în prezent.

1. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88(7):720-55.
2. Hibbs AM, Ross K, Kerns LA, Wagner C, Fuloria M, Groh-Wargo S, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm: The D-Wheeze Randomized Clinical Trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2018; 319(20):2086-94.
3. Shen S-Y, Xiao W-Q, Lu J-H, Yuan M-Y, He J-R, Xia H-M, et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018; 18(1):120.
4. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186657.
5. Greer FR. Prenatal vs. Infant Vitamin D Supplementation and the Risk of Wheezing in Childhood. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2018; 319(20):2081-2.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.
7. 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(7):1911-30.
8. Fink C, Peters RL, Koplin JJ, Brown J, Allen KJ. Factors Affecting Vitamin D Status in Infants. *Children (Basel, Switzerland)*. 2019; 6(1).
9. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(6):692-701.
10. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.
11. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51-108.
12. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018; 175:12-7.

13. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):394-415.
14. Sacheck JM, Van Rompay MI, Chomitz VR, Economos CD, Eliasziw M, Goodman E, et al. Impact of Three Doses of Vitamin D3 on Serum 25(OH)D Deficiency and Insufficiency in At-Risk Schoolchildren. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(12):4496-505.
15. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32(4):1096-110.
16. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014; 43(4):1172-7.
17. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12(3):160-4.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. 2018; Date last updated: 2018. Date last accessed: November 8th, 2018.
19. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7(1):91-5.
20. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, Zuccotti GV, Marseglia G, Lanari M, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clinical Microbiology and Infection.* 2008; 14(7):677-84.
21. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4):895-906.
22. Camargo CA. Chapter 112 - Vitamin D, Acute Respiratory Infection, and Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Feldman D, editor. *Vitamin D (Fourth Edition)*: Academic Press; 2018. p. 1095-120.
23. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infectious Diseases.* 2015; 15:487-.
24. Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL,
25. et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Research.* 2017; 137:93-101.
26. Goldring ST, Griffiths CJ, Martineau AR, Robinson S, Yu C, Poulton S, et al. Prenatal vitamin d supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2013; 8(6):e66627.
27. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM,
28. et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association.* 2016; 315(4):353-61.
29. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *International Journal of Obesity Supplements.* 2019 Apr.
30. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association.* 2016; 315(4):362-70.
31. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y, et al. Effect of High-Dose vs. Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA: the Journal of the American Medical Association.* 2017; 318(3):245-54.
32. Alansari K, Davidson BL, Yousef KI, Mohamed ANH, Alattar I. Rapid vs. Maintenance Vitamin D Supplementation in Deficient Children With Asthma to Prevent Exacerbations. *Chest.* 2017; 152(3):527-36.
33. Davidson BL, Alansari K. Vitamin D Supplementation and Upper Respiratory Tract Infections in Children. *JAMA: the Journal of the American Medical Association.* 2017; 318(21):2138-9.
34. Aglipay M, Maguire JL. Vitamin D Supplementation and Upper Respiratory Tract Infections in Children-Reply. *JAMA: the Journal of the American Medical Association.* 2017; 318(21):2139-40.
35. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356:i6583.
36. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9:Cd011511.