

Original

## Asociación del déficit grave de vitamina D con la función pulmonar y el control del asma



Seda Beyhan-Sagmen\*, Ozgur Baykan, Baran Balcan y Berrin Ceyhan

Department of Pulmonology and Intensive care, Faculty of Medicine, Marmara University, Estambul, Turquía

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 12 de abril de 2016

Aceptado el 7 de septiembre de 2016

On-line el 18 de marzo de 2017

*Palabras clave:*

Control del asma

FEV<sub>1</sub>

Función pulmonar

Déficit grave de vitamina D

### R E S U M E N

**Introducción:** Examinar la relación existente entre el déficit grave de vitamina D, el control del asma y la función pulmonar en adultos turcos asmáticos.

**Métodos:** Ciento 6 pacientes asmáticos se sometieron a pruebas de función pulmonar, pruebas intradermicas y determinaciones de eosinófilos en sangre periférica, IgE, índice de masa corporal y concentraciones de vitamina D. Las concentraciones de vitamina D se dividieron en 2 grupos (concentración de vitamina D < 10 ng/ml y  $\geq 10$  ng/ml). Se practicaron pruebas de control del asma.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de  $37 \pm 10$  años en el primer grupo (concentración de vitamina D < 10 ng/ml) y de  $34 \pm 8$  años en el segundo (concentración de vitamina D  $\geq 10$  ng/ml). Un 66% de los pacientes presentaban déficit grave de vitamina D (concentración de vitamina D < 10 ng/ml). Los pacientes con concentraciones bajas de vitamina D mostraron una tendencia significativa a presentar valores absolutos más bajos de FEV<sub>1</sub> (l) ( $p = 0,001$ ). Las puntuaciones de las pruebas de control del asma fueron significativamente más bajas en el grupo con déficit grave de vitamina D que en el segundo grupo ( $p = 0,02$ ). En el grupo con déficit grave, hubo un mayor número de pacientes con asma incontrolada (puntuaciones de las pruebas de control del asma < 20) ( $p = 0,040$ ). Los pacientes con déficit grave de vitamina D habían utilizado muchos más corticoides inhalados que los que no presentaban déficit grave ( $p = 0,015$ ). En los pacientes con concentraciones más bajas de vitamina D se observó una tendencia significativa a presentar valores absolutos más bajos de FEV<sub>1</sub> (l) ( $p = 0,005$ ;  $r = 0,272$ ). Se observó una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y el índice de masa corporal ( $p = 0,046$ ).

**Conclusión:** La incidencia de déficit grave de vitamina D fue elevada en adultos asmáticos turcos. Además, las concentraciones más bajas de vitamina D se asociaron con descensos del control del asma y de la función pulmonar.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Association Between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control

#### A B S T R A C T

**Introduction:** To examine the relationship between severe vitamin D deficiency, asthma control, and pulmonary function in Turkish adults with asthma.

**Methods:** One hundred six asthmatic patients underwent pulmonary function tests skin prick test, peripheral blood eosinophil counts, IgE, body mass index and vitamin D levels were determined. Patients were divided into 2 subgroups according to vitamin D levels (vitamin D level < 10 ng/ml and vitamin D level  $\geq 10$  ng/ml). Asthma control tests were performed.

*Keywords:*

Asthma control

FEV<sub>1</sub>

Pulmonary function

Severe vitamin D deficiency

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sedabeyhansagmen@gmail.com](mailto:sedabeyhansagmen@gmail.com) (S. Beyhan-Sagmen).

**Results:** The mean age of subgroup I (vitamin D level < 10) was  $37 \pm 10$  and the mean age of subgroup II (vitamin D level  $\geq 10$  ng/ml) was  $34 \pm 8$ . Sixty-six percent of patients had severe vitamin D deficiency (vitamin D level < 10 ng/ml). There was a significant trend towards lower absolute FEV<sub>1</sub> (L) values in patients with lower vitamin D levels ( $P = .001$ ). Asthma control test scores were significantly low in the severe deficiency group than the other group ( $P = .02$ ). There were a greater number of patients with uncontrolled asthma (asthma control test scores < 20) in the severe vitamin D deficiency group ( $P = .040$ ). Patients with severe vitamin D deficiency had a higher usage of inhaled corticosteroids than the group without severe vitamin D deficiency ( $P = .015$ ). There was a significant trend towards lower absolute FEV<sub>1</sub> (L) ( $P = .005$ ,  $r = .272$ ) values in patients with lower vitamin D levels. Vitamin D levels were inversely related with body mass index ( $P = .046$ ).

**Conclusion:** The incidence of severe vitamin D deficiency was high in adult Turkish asthmatics. In addition, lower vitamin D levels were associated with poor asthma control and decreased pulmonary function.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La prevalencia del déficit de vitamina D ha aumentado en los últimos tiempos, debido, principalmente, a cambios dietéticos, de forma de vida y conductuales. Informes recientes han demostrado que las disminuciones en las concentraciones de vitamina D pueden ejercer una influencia adversa sobre la evolución del asma.

Una de las funciones básicas de la vitamina D es la regulación de la inmunidad innata, y también es fundamental para la producción de péptidos antimicrobianos que destruyen microorganismos. El déficit de vitamina D ha sido relacionado con una predisposición a padecer infecciones respiratorias, que son importantes desencadenantes de las crisis de asma<sup>1,2</sup>. Estudios previos habían demostrado que los niños con asma leve o moderada y concentraciones bajas de vitamina D presentan peor control de su afección, con más exacerbaciones<sup>3</sup>, más hospitalizaciones durante el año anterior, función pulmonar reducida, menor respuesta a los corticoides inhalados (CI) y, como consecuencia, mayor consumo de estos fármacos<sup>4-8</sup>. Asimismo, se ha comunicado que existe una correlación positiva entre las concentraciones séricas de vitamina D, el porcentaje previsto de volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) y la razón FEV<sub>1</sub>/FVC. Además, la concentración sérica de vitamina D está inversamente relacionada con mayor reactividad y remodelación de las vías aéreas, y con la respuesta a glucocorticoides<sup>9,10</sup>.

Los efectos del déficit grave de vitamina D en pacientes asmáticos eran poco conocidos, por lo que el objetivo de este estudio transversal fue examinar la posible relación existente entre el déficit grave de vitamina D, la función pulmonar y el control del asma en adultos asmáticos turcos.

## Métodos

### Sujetos del estudio

En este estudio prospectivo y transversal se incluyeron pacientes mayores de 18 años con asma bronquial atendidos en el *Asthma Clinic of Marmara University Hospital* de Estambul, Turquía. Los criterios de selección de asma incluyeron enfermedad diagnosticada por un médico y reversibilidad en la prueba de broncodilatador<sup>11</sup>. El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio. Para averiguar el tamaño ideal de la muestra, realizamos un análisis de potencia.

Entre septiembre de 2012 y abril de 2013 se seleccionaron 124 pacientes que cumplían los criterios anteriores. Se excluyó a pacientes embarazadas, pacientes con comorbilidades probadas en la historia clínica, como diabetes mellitus, enfermedad coronaria, cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los que

comunicaron tomar suplementos de vitamina D, exposición al humo del tabaco, con un índice de consumo de cigarrillos  $\geq 10$  que podría solaparse con enfermedad pulmonar obstructiva crónica C, y hospitalización por asma en el mes anterior. Además, 3 pacientes rechazaron otorgar su consentimiento informado, por lo que la población final del estudio comprendió 106 participantes.

### Determinaciones del estudio

Los pacientes acordaron proporcionar información relativa a su historia clínica y someterse a una exploración física y a una espirometría según los criterios de la *American Thoracic Society*<sup>12</sup> para evaluar el FEV<sub>1</sub> y otros parámetros de función pulmonar (MIR Spirolab II, Italia). Evaluamos el uso de medicación (CI, agonistas beta-2 de acción prolongada, antileucotrienos y teofilina) y averiguamos si el paciente había sido tratado en un servicio de urgencias o había precisado hospitalización por asma durante el año anterior. Determinamos la talla (cm), el peso (kg) y el índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) de los pacientes.

Durante la exploración física, se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de vitamina D, que se recogieron en tubos con EDTA y a continuación se centrifugaron, alicuotaron y conservaron congeladas a  $-80^\circ\text{C}$ . La 25-hidroxivitamina D plasmática se determinó con la prueba Tandem (cromatografía líquida/espectrometría de masa-espectrometría de masa, Zivak Technologies, Turquía). Las concentraciones de vitamina D se dividieron en 2 grupos (concentración de vitamina D < 10 ng/ml y  $\geq 10$  ng/ml).

La positividad de la prueba intraepidérmica la definió la observación de un halo de diámetro > 3 mm en respuesta a alérgenos aéreos (SAY ILAC, Turquía). Las concentraciones de IgE total determinadas por un método de quimioluminiscencia inmunométrica (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, EE. UU.) se consideraron elevadas si eran > 100 UI/l. El recuento de eosinófilos en sangre periférica se determinó en un frotis de sangre periférica y los valores  $\geq 3\%$  fueron calificados de eosinofilia.

El control del asma se evaluó mediante la versión en turco de la prueba de control del asma (ACT)<sup>13</sup>. La ACT es un cuestionario estándar validado que evalúa el control del asma en una escala de 5 a 25<sup>14</sup>.

### Análisis estadístico

Las comparaciones entre grupos de los valores medios de las variables continuas se realizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) unilateral y las de las variables categóricas mediante la prueba de la chi al cuadrado de Pearson. Tras ajustar los posibles efectos de confusión de sexo, edad, IMC, tabaquismo y alergia, efectuamos una regresión lineal de las relaciones entre las concentraciones de vitamina D, el control del asma y los parámetros de

función pulmonar. La solidez de estas relaciones se evaluó mediante la prueba de correlación de Pearson. Se efectuó una transformación logarítmica de las concentraciones de IgE. Todos los valores de  $p$  fueron bilaterales, y la significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ . Para los análisis estadísticos se utilizó la versión 20 del programa informático Stata.

## Resultados

### Características de los pacientes

Las características principales de los participantes del estudio, estratificados de acuerdo a las concentraciones de vitamina D, se presentan en la [tabla 1](#). Un 13% de los sujetos padecían asma intermitente y solo recibían tratamiento con agonistas beta-2 a demanda. El resto de los pacientes padecían asma persistente y tomaban CI, con o sin un agonista beta-2 de acción prolongada, y medicación sintomática. Cuatro pacientes presentaban antecedentes de visitas a servicios de urgencias y/u hospitalizaciones, y uno había recibido corticoides sistémicos durante el año anterior. Con arreglo a las orientaciones de la *Global Initiative for Asthma*, se determinó que 53 pacientes (50%) presentaban asma controlada o parcialmente controlada, y los 53 restantes presentaban asma incontrolada. Un 58,5% de los pacientes refirieron padecer rinitis alérgica. Las pruebas intraepidérmicas determinaron que 37 de los 106 pacientes (35%) eran alérgicos a un alérgeno común, como mínimo.

Las concentraciones de vitamina D se dividieron en 2 subgrupos: subgrupo I: pacientes con déficit grave de vitamina D (concentración de vitamina D  $< 10$  ng/ml); subgrupo II: pacientes sin déficit grave de vitamina D (concentración de vitamina D  $\geq 10$  ng/ml). La estratificación por concentraciones de vitamina D indicó que 70 pacientes presentaban déficit grave de dicha vitamina.

### Parámetros de función pulmonar

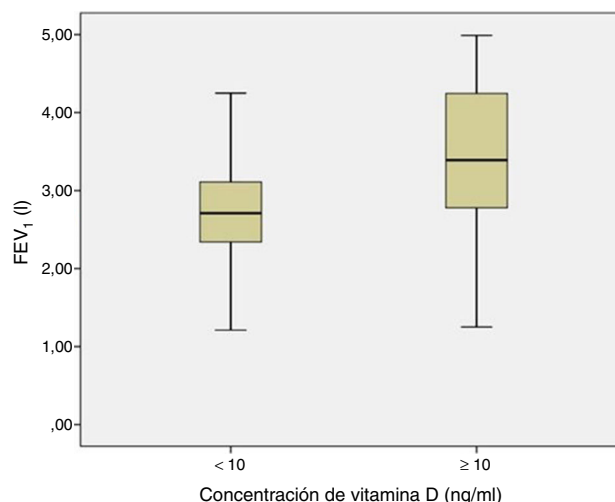
Los pacientes con concentraciones más bajas de vitamina D mostraron una tendencia significativa a presentar valores absolutos más bajos de FEV<sub>1</sub> (l) ( $p = 0,001$ ) ([fig. 1](#)).

**Tabla 1**

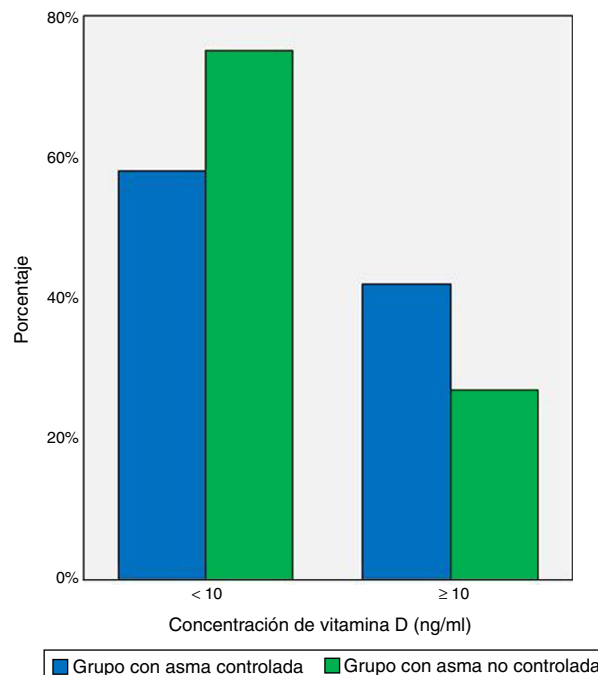
Índice de masa corporal, parámetros de función pulmonar, puntuaciones en las pruebas de control del asma, uso de corticoides inhalados e índices de atopia en pacientes asmáticos

	Vitamina D		p
	$< 10$ (ng/ml)	$\geq 10$ (ng/ml)	
Número de pacientes (n)	70	36	<b>0,001</b>
Edad (años)	37 $\pm$ 10	34 $\pm$ 8	0,148
Varones, %	30	70	<b>0,001</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29 $\pm$ 6	27 $\pm$ 5	<b>0,046</b>
ACT	18 $\pm$ 4	20 $\pm$ 4	<b>0,02</b>
CI, n (%)	65 (93)	27 (75)	<b>0,015</b>
FEV <sub>1</sub> (l)	2,75 $\pm$ 0,7	3,40 $\pm$ 0,9	<b>0,001</b>
FEV <sub>1</sub> (%)	98 $\pm$ 19	101 $\pm$ 19	<b>0,041</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	78,6 $\pm$ 8,8	80,4 $\pm$ 8,6	0,306
FEF25-75 (l/s)	2,67 $\pm$ 1,2	3,41 $\pm$ 1,2	<b>0,004</b>
FEF25-75 (%)	72 $\pm$ 31	83 $\pm$ 18	0,078
Rinitis alérgica (%)	51	62	<b>0,040</b>
Pruebas intraepidérmicas positivas (número)	24	13	<b>0,046</b>
Eosinófilos (%)	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0,075
IgE (UI/l)	50 (30-80)	88 (50-110)	<b>0,025</b>

Los parámetros estadísticamente significativos están en negrita.



**Figura 1.** Asociación entre las concentraciones de vitamina D y los valores de FEV<sub>1</sub> ( $p = 0,001$ ).

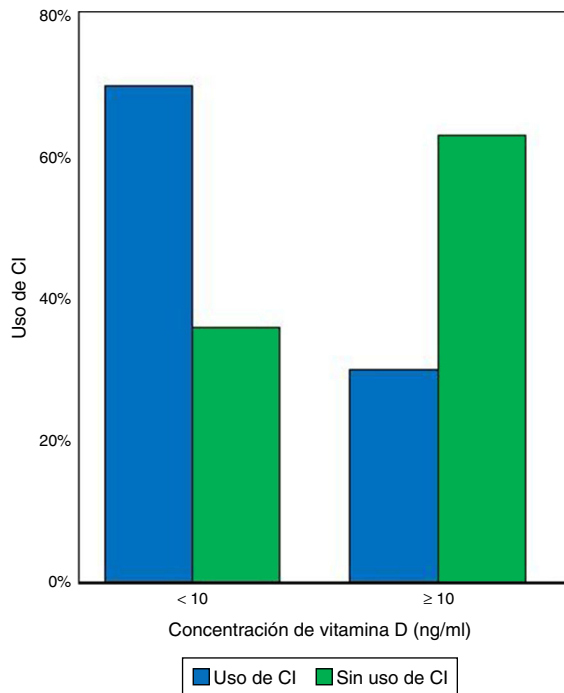


**Figura 2.** Asociación entre los grupos de asma controlada e incontrolada y las concentraciones de vitamina D ( $p = 0,040$ ).

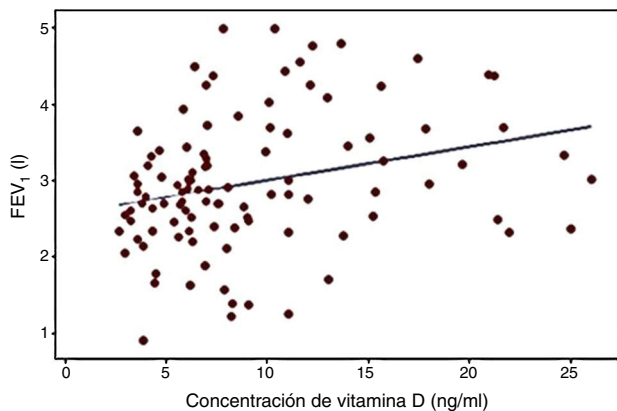
### Control del asma

Las concentraciones séricas de vitamina D no se correlacionaron con las puntuaciones ACT.

Las concentraciones de vitamina D se dividieron en 2 grupos (concentración de vitamina D  $< 10$  ng/ml y  $\geq 10$  ng/ml). Las puntuaciones ACT fueron significativamente más bajas en el grupo con déficit grave que en el segundo grupo ( $p = 0,02$ ). En el grupo con déficit grave de vitamina D, un mayor número de pacientes padecían asma incontrolada (puntuaciones ACT  $< 20$ ) ( $p = 0,040$ ). Sin embargo, las concentraciones séricas de vitamina D no se correlacionaron con las puntuaciones ACT, ni cuando las concentraciones de vitamina D  $< 10$  ng/ml y las  $\geq 10$  ng/ml se consideraron por separado. Cuarenta de 53 pacientes con asma incontrolada presentaban déficit grave de vitamina D ([fig. 2](#)). Los pacientes con déficit grave de vitamina D habían utilizado muchos más CI que los que no presentaban dicho déficit ( $p = 0,015$ , [fig. 3](#)).



**Figura 3.** Asociación entre el uso de CI y las concentraciones de vitamina D ( $p=0,015$ ).

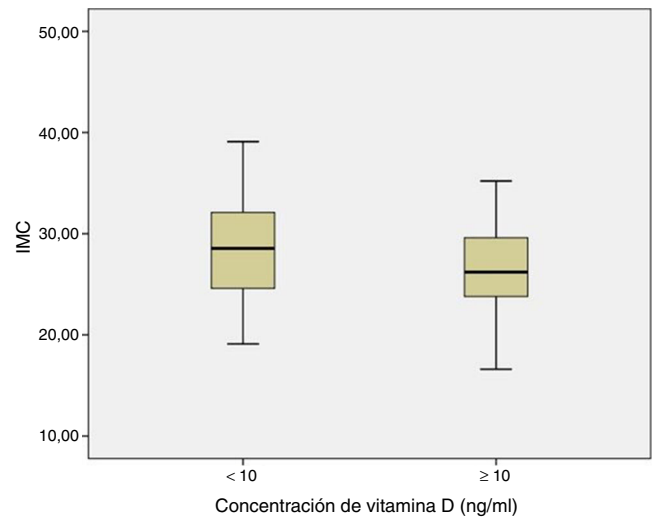


**Figura 4.** Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina D y los valores de  $FEV_1$  (l) ( $p=0,005$ ;  $r=0,272$ ).

#### Asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y el volumen espiratorio forzado en un segundo, el índice de masa corporal, el sexo y las alergias

Los pacientes con las concentraciones más bajas de vitamina D mostraron una tendencia significativa a presentar valores absolutos más bajos de  $FEV_1$  (l) ( $p=0,005$ ;  $r=0,272$ ) (fig. 4). El IMC ( $kg/m^2$ ) mostró una relación inversa con las concentraciones séricas de vitamina D ( $p<0,046$ ; fig. 5). Se observó una diferencia significativa entre sexos en la gravedad del déficit de vitamina D. Un 90% del grupo de mujeres presentaba déficit grave de vitamina D ( $p=0,001$ ).

Las pruebas intraepidérmicas determinaron que 37 de los 106 pacientes (35%) eran alérgicos, como mínimo, a un alérgeno común (ácaros, aspergillus, gramíneas, etc.). No se observaron relaciones claras entre la concentración sérica de vitamina D y la edad, el tabaquismo y la positividad de las pruebas intraepidérmicas. Sin embargo, las concentraciones de IgE mostraron una correlación positiva con la vitamina D ( $p=0,025$ ). De manera similar, la



**Figura 5.** Asociación entre la vitamina D y el IMC ( $p=0,046$ ).

rinitis alérgica fue más frecuente entre los pacientes sin déficit grave de vitamina D que en aquellos con déficit grave ( $p=0,04$ ).

#### Discusión

En adultos turcos asmáticos observamos una elevada prevalencia de déficit grave de vitamina D. Creemos que este estudio es el único que ha evaluado el efecto de las concentraciones de vitamina D sobre el control del asma y la función pulmonar en adultos turcos asmáticos. En estos pacientes, las concentraciones más bajas de vitamina D se asociaron con asma incontrolada y mayor uso de CI. Observamos relaciones entre las concentraciones séricas de vitamina D y los parámetros pulmonares relativos al  $FEV_1$  (l). Asimismo, las concentraciones de vitamina D mostraron una correlación inversa con el IMC.

Algunos estudios epidemiológicos anteriores habían demostrado la existencia de una relación entre las concentraciones séricas bajas de vitamina D y el asma en pacientes pediátricos, pero los efectos inmediatos de las concentraciones de vitamina D se han investigado poco en adultos asmáticos<sup>3,4,6-9,15,16</sup>. Las concentraciones de vitamina D de los niños turcos asmáticos son más bajas que las de los sujetos de control, y un 90,6% de los niños asmáticos presentan déficit o insuficiencia de vitamina D<sup>2</sup>. La alta prevalencia observada en nuestro grupo de pacientes es similar a las comunicadas con anterioridad en poblaciones de adultos asmáticos de China y Costa Rica, y concuerda con la epidemia de hipovitaminosis D en los países desarrollados<sup>15,16</sup>. Es discutible si la mayor parte de la población turca reacia al sol no podría alcanzar el umbral de suficiencia de vitamina D de 30 ng/ml si no tomase suplementos.

Los mecanismos del rol de la vitamina D en la patogenia del asma no se conocen bien. La vitamina D se relacionó con la inmunidad innata y adaptativa y con la remodelación de las vías aéreas<sup>10,17-20</sup>. En adultos estadounidenses, las concentraciones elevadas de vitamina D se asociaron con mejores valores de  $FEV_1$  y FVC<sup>16</sup>. Del mismo modo, observamos que las concentraciones bajas de vitamina D se asociaban con valores más bajos de  $FEV_1$  (l). En cambio, la relación entre la vitamina D y el  $FEV_1$  (l) no fue estadísticamente significativa en el estudio efectuado en Costa Rica ( $p<0,07$ )<sup>16</sup>. Estas variaciones pueden ser debidas a diferencias en los tamaños muestrales y en las etnias de las poblaciones estudiadas. Se sabe que la vitamina D tiene efectos sobre el aparato locomotor. La vitamina D interviene en el cáncer, las enfermedades infecciosas, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares y respiratorias. En una revisión de

la fisiología de la vitamina D, el déficit de esta vitamina se asoció con efectos fisiopatológicos y enfermedades respiratorias<sup>21</sup>.

Es bien conocido que la elevación de la concentración sérica de IgE total es un factor de riesgo de asma<sup>22</sup>. En EE. UU., la *National Health and Nutrition Examination Survey*, una encuesta realizada a niños y adultos en los años 2005–2006, indicó que el déficit de vitamina D se asociaba con mayor sensibilización de la IgE en los grupos de niños y adolescentes asmáticos, pero no en el grupo de adultos<sup>23,24</sup>. Posteriormente se comunicó la asociación entre la vitamina D y la IgE total en adultos asmáticos de China, Costa Rica y Alemania<sup>15,16,25</sup>. Nosotros tampoco observamos correlación inversa sino positiva entre las concentraciones de vitamina D y de IgE. La discrepancia entre los resultados del presente estudio y los de estudios anteriores puede atribuirse en gran medida a la relación no lineal entre las concentraciones de vitamina D y de IgE, con un efecto límite por el que concentraciones anormales de vitamina D se asocian con concentraciones elevadas de IgE<sup>23</sup>.

Es importante señalar que los pacientes con déficit grave de vitamina D mostraron puntuaciones ACT más bajas. Asimismo, en varios estudios se observaron asociaciones positivas entre las concentraciones de vitamina D y el control del asma en niños, tal y como establecieron las orientaciones de la ACT y de la *Global Initiative for Asthma*<sup>7,10</sup>. Se ha demostrado que la insuficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de exacerbaciones graves del asma y de hospitalización de los pacientes<sup>4,8</sup>. Además, los riesgos de hospitalización, de visitas a servicios de urgencias y de exacerbaciones graves son mayores en niños con concentraciones séricas insuficientes de vitamina D, independientemente del uso de CI<sup>4–6,8,9</sup>. En un estudio de niños turcos asmáticos se observó que, a medida que aumentaba la gravedad del asma, disminuían las concentraciones de vitamina D y aumentaban las visitas a servicios de urgencias y los porcentajes de hospitalización<sup>2</sup>. Estas asociaciones también se observaron en pacientes asmáticos adultos. Una posible explicación de estos resultados anteriores y de los del presente estudio es que las bajas concentraciones de vitamina D contribuyen a agravar el asma, lo que conlleva más consumo de fármacos y mayor número de hospitalizaciones. Las puntuaciones ACT fueron más bajas en los pacientes con concentraciones de vitamina D < 10 ng/ml que en los del grupo con concentraciones de vitamina D ≥ 10 ng/ml, aunque esta correlación no fue lineal. De hecho, esta discrepancia podría comportar dificultades debido a la amplitud del intervalo de distribución de los valores de vitamina D en la población del estudio. Desafortunadamente, encontramos pocos estudios relativos al déficit grave de vitamina D en pacientes asmáticos.

El ensayo *Vitamin D Add-on Therapy Enhances Corticosteroid Responsiveness in Asthma* (VIDA) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo en pacientes adultos con asma sintomática y concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30 ng/ml. Los resultados de este ensayo indicaron que la suplementación terapéutica de vitamina D3 no mejoraba el control del asma en adultos<sup>26</sup>. Aun así, existen pocos datos relativos al efecto de las concentraciones de vitamina D sobre el control de la enfermedad y la función respiratoria adultos turcos asmáticos.

Estudios *in vitro* han demostrado interferencias entre la vía de la vitamina D y la de los corticoides<sup>9,27,28</sup>. En el presente estudio demostramos que las bajas concentraciones de vitamina D se asocian con un mayor uso de CI. La mayoría de los pacientes con concentraciones bajas de vitamina D usaban CI. El uso diario de CI, corticoides orales, teofilina oral y antagonistas de leucotrienos guardó una relación significativa con las bajas concentraciones de vitamina D en niños y en adultos<sup>10</sup>. En otro estudio efectuado en adultos asmáticos se observó una asociación débil entre las bajas concentraciones de vitamina D y el deterioro de la función pulmonar, y asociaciones más sólidas en los sujetos que nunca habían fumado y aquellos que no usaban CI<sup>29</sup>.

Estudios poblacionales efectuados en Norteamérica y en Europa han demostrado una asociación entre el IMC y las bajas concentraciones de vitamina D en adultos de todos los grupos de edad<sup>30</sup>. Además, en niños y adultos asmáticos se observa una significativa correlación inversa entre el IMC y las concentraciones séricas de vitamina D<sup>9,25,27,31</sup>. En el presente estudio también demostramos que existe una asociación entre las concentraciones bajas de vitamina D y los valores más altos de IMC. Las bajas concentraciones de vitamina D no se asociaron con obstrucción de las vías aéreas en la mayoría de los adultos asmáticos, excepto en hombres con asma pero sin rinitis alérgica<sup>32</sup>. También es interesante señalar que la *National Health Survey* de EE. UU. indicó que las concentraciones de vitamina D eran más altas en varones<sup>31</sup>. Entre todos los pacientes asmáticos, las mujeres tienen mayor probabilidad de presentar insuficiencia de vitamina D<sup>4,15</sup>. Los resultados del presente estudio han demostrado que el sexo femenino y el sobrepeso se asocian al déficit de vitamina D. Esto podría ser debido a que las mujeres y los sujetos obesos suelen pasar menos tiempo realizando actividades al aire libre.

#### Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que las determinaciones de las concentraciones de vitamina D se realizaron entre diciembre y febrero, periodo en el que la producción cutánea de vitamina D es baja, lo que podría haber sesgado los resultados. También es posible que las personas con función pulmonar reducida tengan limitaciones para realizar actividades físicas y pasen menos tiempo practicando ejercicio al aire libre, por lo que sus periodos de exposición al sol serían más cortos. Esto puede producir una causalidad inversa. Asimismo, el número de pacientes incluidos en el estudio fue bajo, podría tratarse de una población seleccionada y hubo un desequilibrio en los porcentajes de hombres y mujeres. No tuvimos acceso a información precisa sobre los niveles socioeconómico y sociocultural de los participantes.

#### Conclusión

En adultos turcos asmáticos observamos una alta incidencia de déficit de vitamina D, de aproximadamente un 90%. Creemos que este es el único estudio que ha evaluado el efecto de las concentraciones de vitamina D sobre el control del asma y la función pulmonar en adultos turcos asmáticos. Nuestros resultados indican que, en adultos turcos asmáticos, las bajas concentraciones de vitamina D se relacionan con la falta de control del asma, los valores absolutos de FEV<sub>1</sub>, el sexo femenino y el mayor uso de CI. Asimismo, es necesario realizar otros ensayos controlados aleatorizados para demostrar que la suplementación de vitamina D a asmáticos con déficit de esta vitamina mejorará la evolución del asma.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen las contribuciones de Hatce Senol en el reclutamiento de pacientes y asistencia durante las pruebas, y de William Vollmer en los análisis estadísticos y la preparación del manuscrito.

#### Bibliografía

- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. 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.
2. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: Is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr.* 2013;39:78.
  3. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:202–7.
  4. Brehm JM, Acosta-Perez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:140–6.
  5. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:508–13.
  6. Brehm JM, Schuemann 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. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;126:52–8.e5.
  7. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr.* 2011;158:437–41.
  8. 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.
  9. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:995–1000.
  10. 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.
  11. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015;46:622–39.
  12. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1107–36.
  13. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioglu B, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. *Qual Life Res.* 2013;22:1773–9.
  14. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:549–56.
  15. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration.* 2011;81:469–75.
  16. Montero-Arias F, Sedo-Mejia G, Ramos-Esquivel A. Vitamin d insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:283–8.
  17. Ginde AA, Sutherland ER. Vitamin D in asthma: Panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:59–60.
  18. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:693–702.
  19. Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol.* 2009;158:1429–41.
  20. Fish JE, Peters SP. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:509–16.
  21. Garcia de Tena J, El Hachem Debek A, Hernandez Gutierrez C, Izquierdo Alonso JL. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:179–84.
  22. Lama M, Chatterjee M, Chaudhuri TK. Total serum immunoglobulin e in children with asthma. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:197–200.
  23. Hyponen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE—a significant but nonlinear relationship. *Allergy.* 2009;64:613–20.
  24. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27:495–503.
  25. Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res.* 2013;14:25.
  26. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: The VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2083–91.
  27. 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.
  28. Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1 alpha, 25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics.* 2007;29:161–8.
  29. Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, Camargo CA Jr, Chen Y, Romundstad PR, et al. Vitamin D and lung function decline in adults with asthma: The HUNT Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183:739–46.
  30. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10:e1001383.
  31. 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.
  32. Larose TL, Langhammer A, Chen Y, Camargo CA Jr, Romundstad P, Mai XM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and lung function in adults with asthma: The HUNT Study. *Eur Respir J.* 2015;45:1019–26.