

# 반복되는 천명을 주소로 내원한 3세 미만의 환아에서 25-hydroxyvitamin D의 혈청 내 농도와 관련된 인자

최은정<sup>1</sup>, 박누리<sup>2</sup>, 정진아<sup>2</sup>, 김대철<sup>3</sup>, 안혜성<sup>4</sup>, 윤현진<sup>1</sup>

<sup>1</sup>일신기독병원 소아청소년과, 동아대학교 의과대학 <sup>2</sup>소아과학교실 · <sup>3</sup>병리학교실, <sup>4</sup>온종합병원 소아청소년과

## Factors associated with serum vitamin D levels in children with recurrent wheezing less than 3 years old

Eun-Jeong Choi<sup>1</sup>, Nu-Ry Bag<sup>2</sup>, Jin-A Jung<sup>2</sup>, Dae-Cheol Kim<sup>3</sup>, Hye-Sung Ahn<sup>4</sup>, Hyun-Jin Yun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Ilsin Christian Hospital, Busan; Departments of <sup>2</sup>Pediatrics and <sup>3</sup>Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, On Hospital, Busan, Korea

**Purpose:** We evaluated the relationship between laboratory/clinical factors and vitamin D levels in recurrent wheezers less than 3 years old.

**Methods:** We retrospectively analyzed clinical data and laboratory factors (25-hydroxyvitamin D, complete blood count, C-reactive protein, glutamic oxaloacetic transaminase, glutamyl purovic transaminase, alkaline phosphatase [ALP], eosinophil counts, and serum IgE IgG, IgA, IgM) of 84 children less than 3 years who had experienced wheezing episodes at least 3 times.

**Results:** Children in the normal group ( $1.4 \pm 0.9$  years) were younger than those in the deficient ( $2.2 \pm 1.2$  years) and insufficient ( $2.3 \pm 1.0$  years) groups ( $P=0.010$ ). Glutamyl purovic transaminase were higher in the normal group ( $24.5 \pm 19.4$  IU/L) than in the deficient ( $16.0 \pm 4.7$  IU/L) and insufficient ( $15.3 \pm 4.5$  IU/L) groups ( $P=0.009$ ). ALP were higher in the deficient ( $791.4 \pm 180.8$  IU/L) and insufficient ( $770.4 \pm 251.2$  IU/L) groups than in the normal group ( $631.9 \pm 127.0$  IU/L,  $P=0.034$ ). Total IgE levels were higher in the deficient group ( $171.9 \pm 212.1$  kU/L) than in the normal group ( $43.7 \pm 58.3$  kU/L,  $P<0.05$ ), and the rate of sensitization to aeroallergens was higher in the insufficient group (36.1%) than in the normal group (10%,  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Among children with recurrent wheezing less than 3 years old, low vitamin D levels may be associated with older age, total IgE, ALP level, glutamic pyruvate transaminase level, and rate of sensitization to aeroallergens. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:293-297)

**Keywords:** Vitamin D, Asthma, Wheezing, Young childhood

## 서론

항구루병 인자(antirachitic factor)로 발견되어 칼슘 흡수에 필수적이며 부갑상선 호르몬의 작용을 나타내게 하는 비타민 D는 피부에서 합성되는 7-dehydrocholesterol이 자외선을 받아 비타민 D<sub>3</sub> (cholecalciferol)로 변환되며, 간과 신장에서 수산화(hydroxylation)되어 최종 활성형인 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, calcitriol)로 전환되는 것으로 알려져 있다. 비타민 D의 체내 농도를 가장 잘 반영하는 형태는 대사산물인 25-hydroxyvitamin D

(25(OH)D)로, 그 농도는 태양광선 노출의 정도와 비타민 D의 섭취에 의해 결정되며, 혈청 내 농도에 영향을 주는 그 밖의 인자로는 출생 계절, 임부의 25(OH)D 섭취량, 체질량지수(body mass index, BMI), 피부색, 나이 및 유전적인 요인 등이 있다.<sup>1-3)</sup>

비타민 D의 주된 생리기능인 칼슘과 인의 항상성 유지 외에도 최근에는 Keratinocyte나 면역계 세포를 포함하는 거의 모든 인체 조직에서 비타민 D 수용체가 분포하고<sup>4)</sup> 특히 25(OH)D가 염증 유발 사이토카인(proinflammatory cytokines), 조절 T 세포(T regulatory cell), 면역 반응 등에 관여한다는 것이 알려지면서<sup>5)</sup> 25(OH)

D의 결핍이 알레르기질환에 미치는 영향에 대한 관심이 증가되었다. 또한 제대혈청 내 25(OH)D의 농도가 소아의 천명 및 호흡기감염과 역의 상관관계가 있다는 보고나 비타민 D의 보충으로 천식을 비롯한 호흡기질환을 예방 또는 호전시킬 수 있다는 연구 결과는 25(OH)D 농도가 천식의 발생 및 예방에 중요한 역할을 할 것을 시사한다.<sup>6,7)</sup>

3세 미만의 영유아에서 반복되는 천명(wheezing)은 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus), 리노바이러스(rhinovirus) 등에 의한 호흡기 감염에 의해 주로 발생하며,<sup>8,9)</sup> 천명 또는 소아 천식의 경과를 조사하기 위해 시행된 많은 역학 연구들은 대부분의 소아 천식 환자들이 영유아기에 이러한 바이러스 감염과 관련된 반복되는 천명을 경험하는 것으로 보고하였다.<sup>10)</sup> 또한 최근의 연구들은 낮은 혈중의 25(OH)D 농도가 천명의 발생과 연관이 있음을 보고한 것들이 많다.<sup>11,12)</sup>

이에 본 연구자들은 반복되는 천명을 주소로 내원한 3세 미만의 환아에서 25(OH)D의 혈청 내 농도에 따라 혈청 총 IgE, 특이 IgE, 말초혈액 총 호산구 수 등을 포함한 혈액 검사와 나이, 성별, 체질량지수 등의 임상적 인자가 연관성이 있는지를 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2011년과 2012년 3월에서 6월 사이에 동아대학교병원과 일신기독병원 소아청소년과에 반복되는 천명으로 내원한 3세 이하 환아들 중 25(OH)D 농도를 검사한 환아 84명을 대상으로 하여 후향적으로 의무기록지를 조사하였다. 환아들 중 비타민 D를 복용한 경우는 대상에서 제외하였고, 이들 중 25(OH)D 농도가 30 ng/mL 이상인 경우를 정상군(n=20), 20 ng/mL 이상 30 ng/mL 미만인 경우를 부족군(n=36), 20 ng/mL 미만인 경우를 결핍군(n=28)으로 분류하였다.<sup>13)</sup>

### 2. 연구 방법

환아들의 나이, 성별, 형제 유무, 출생 계절, 키, 몸무게, 체질량지수를 조사하였으며, 혈중 25(OH)D 농도, 백혈구 수치 및 분획, 혈색소, 혈소판 수치, C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 아스파라긴 아미노트랜스페라제(glutamic oxalacetic transaminase, GOT), 알라닌 아미노트랜스페라제(glutamic pyruvate transaminase, GPT), 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP), 총 호산구 수, 혈청 총 면역글로불린 E (IgE), 면역글로불린 G (IgG), 면역글로불린 A (IgA), 면역글로불린 M (IgM) 농도를 조사하였다. *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, cat dander, cockroach, alternaria alterance, tree mix에 대한 항원 특이 IgE 항

체 농도를 조사하였다. 항원 특이 IgE 항체 농도는 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)으로 측정하였고, 항원 특이 IgE 항체 농도가 0.35 IU/mL 이상인 경우를 흡입항원에 대한 감작으로 정의하였다.

### 3. 통계 분석

자료 분석을 위한 통계 처리는 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 세 군 간의 평균 비교에는 one-way analysis of variance를 시행한 후, 사후 분석을 위해 Tukey multiple comparison을 수행하였다. 세 군 간 정규분포를 보이지 않는 변수에 대해서는 다중비교를 하였으며, median 값을 표시하였다. 각 군 간의 빈도비교는 chi-square test를 사용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환아의 임상적 특성

연구 대상 중 남아가 52명, 여아가 32명이었고, 평균 연령은 2.0 ± 1.1세였다. 대상군별 나이는 정상군의 경우 1.4 ± 0.9세로 결핍군의 2.2 ± 1.2세와 부족군의 2.3 ± 1.0세에 비해 유의하게 적었다. (P=0.010) 성별, 체질량지수, 형제 유무, 출생 시 계절은 각 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

### 2. 25(OH)D 농도와 알레르기검사

총 호산구 수는 정상군, 결핍군, 부족군이 각각 229.5 ± 144.1/mm<sup>3</sup>, 228.1 ± 184.8/mm<sup>3</sup>, 236.8 ± 208.9/mm<sup>3</sup>로 유의한 차이는 없었다(P=0.984). 혈청 총 IgE 농도는 정상군 43.7 ± 58.3 kU/L (median, 23.0 kU/L), 부족군 104.8 ± 178.6 kU/L (median, 56.0 kU/L), 결핍군 171.9 ± 212.1 kU/L (median, 94.0 kU/L)로 결핍군이 정상군에 비해 유의하게 높았다(P<0.05). 또한, 한 가지 이상의 흡입항원

**Table 1.** Clinical characteristics of the recurrent wheezers according to the levels of 25-hydroxyvitamin D

Characteristic	Normal (n=20)	Insufficiency (n=36)	Deficiency (n=28)	P-value
Age (yr)	1.4±0.9	2.3±1.0	2.2±1.2	0.010
Male sex	12 (60.0)	23 (63.9)	17 (60.7)	0.746
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	16.7±2.1	15.8±1.6	16.8±1.9	0.085
Having a siblings	7 (35.0)	23 (63.9)	20 (71.4)	0.270
Season of birth				0.942
Spring	9 (45.0)	12 (33.3)	9 (32.1)	
Summer	6 (30.0)	8 (22.2)	9 (32.1)	
Fall	3 (15.0)	6 (16.7)	4 (14.3)	
Winter	2 (10.0)	10 (27.8)	6 (21.4)	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

**Table 2.** Comparisons of results of allergic tests according to the levels of 25-hydroxyvitamin D

Variable	Normal (n=20)	Insufficiency (n=36)	Deficiency (n=28)	P-value
Total eosinophil count (/mm <sup>3</sup> )	229.5±144.1	236.8±208.9	228.1±184.8	0.984
Total IgE (kU/L)	43.7±58.3 (23.0) <sup>†</sup>	104.8±178.6 (56.0) <sup>†</sup>	171.9±212.1* (94.0) <sup>†</sup>	0.072
Sensitization to aeroallergen	2 (10)	13 (36.1)*	6 (21.4)	0.125

Values are presented as mean±standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

\* $P < 0.05$ , compared to normal. <sup>†</sup>Median.

**Table 3.** Comparisons of results of laboratory tests according to the levels of 25-hydroxyvitamin D

Laboratory test	Normal (n=20)	Insufficiency (n=36)	Deficiency (n=28)	P-value
WBC (/μL)	9,734.4±3,454.6	9,551.9±3,370.4	9,846.1±3,172.1	0.947
Hemoglobin (g/dL)	12.5±1.1	12.3±1.1	12.3±0.9	0.795
Platelet (/μL)	324,944.4±78,715.8	310,562.5±86,323.1	328,565.2±72,879.6	0.682
CRP (mg/dL)	1.3±2.1	0.4±0.9	0.7±1.1	0.095
GOT (IU/L)	39.8±13.0	36.3±16.2	30.7±8.4	0.092
GPT (IU/L)	24.5±19.4	15.3±4.5	16.0±4.7	0.009
ALP (IU/L)	631.9±127.0	770.4±251.2	791.4±180.8	0.034
IgG (mg/dL)	738.9±120.1	781.0±176.1	721.1±217.2	0.528
IgA (mg/dL)	66.9±34.5	65.4±28.9	63.5±30.7	0.939
IgM (mg/dL)	123.9±38.7	115.9±40.7	108.2±25.3	0.386

Values are presented as mean±standard deviation.

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; GOT, glutamic oxalacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvate transaminase; ALP, alkaline phosphatase.

에 감작된 비율은 정상군 10%, 부족군 36.1%, 결핍군 21.4%로 부족군이 정상군에 비해 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ) (Table 2).

### 3. 25(OH)D 농도와 임상검사

백혈구, 혈색소, 혈소판, CRP, GOT, IgG, IgA, IgM 농도는 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 하지만, GPT는 정상군이 24.5±19.4 IU/L로 결핍군(16.0±4.7 IU/L)과 부족군(15.3±4.5 IU/L)에 비해 의미 있게 높았다( $P = 0.009$ ). 또한, ALP의 경우 부족군(770.4±251.2 IU/L)과 결핍군(791.4±180.8 IU/L)이 정상군(631.9±127.0 IU/L)에 비해 유의하게 높은 수치를 보였다( $P = 0.034$ ) (Table 3).

## 고 찰

골격의 성장과 유지에 필수적인 호르몬으로 알려져 있던 비타민 D가 면역조절 과정에도 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀지면서, 대표적인 알레르기질환인 천식과의 연관성에 대한 연구들이 보고되었다. 25(OH)D와 천식의 중증도 및 알레르기의 연관성 확인을 위해 6-14세 아이들을 대상으로 하여 시행된 연구와<sup>14)</sup> 25(OH)D의 보충이 기관지과민성 및 이후 천식의 발생을 예방할 수 있다는 보고는 비타민 D의 부족이 천식과 같은 대표적인 알레르기질환의 발생에 기여함을 시사한다고 하겠다.<sup>15)</sup> 또한 임신 중 비타민 D를 섭취할 경우 아동기 천명 발생이 감소한다는 보고도 있다.<sup>16,17)</sup>

세기관지염을 포함한 호흡기 합포체 바이러스 감염은 호흡기의

점막 투과성과 호흡기 항원에 대한 알레르기 감작을 증가시켜 천식의 발달에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>18)</sup> 이 과정에서 25(OH)D 농도가 높을수록 호흡기 바이러스 감염의 소인을 감소시키게 되고,<sup>19)</sup> 낮은 25(OH)D 농도는 다른 바이러스의 공동 감염의 위험을 증가시킨다. 특히 호흡기 합포체 바이러스나 리노바이러스 감염의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>11)</sup> 이러한 연구들은 25(OH)D 농도와 호흡기 바이러스로 인한 반복적인 천명과의 연관성이 있음을 알려준다. 본 연구에서는 호흡기 바이러스에 대한 검사를 일부 환아에서만 시행하였기에 그 결과를 제시하지 못하였다.

혈중 25(OH)D 농도에 영향을 미치는 인자로 출생 계절, 임부의 25(OH)D 섭취량, 체질량지수, 피부색, 나이 및 유전적인 요인 등이 보고되어 있는데, 한 연구에 의하면 출생 계절에 따라 신생아의 25(OH)D 농도 차이가 있으며 제대혈에서의 25(OH)D 농도는 신생아의 체내 지방량을 예측함에 있어 중요한 인자가 된다.<sup>20)</sup> 또한, 정상 체중을 가진 사람들보다 비만한 사람들에서 25(OH)D 농도가 더 낮다는 보고가 있으나<sup>21,22)</sup> 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있다. 본 연구에서는 대상군의 체질량지수, 출생 계절에 있어서는 다른 연구와는 달리 세 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다. 나이에 따른 피부의 7-dehydrocholesterol 농도 차이에 따라 이차적으로 25(OH)D 농도 또한 나이에 영향을 받는 것으로 알려져 있고,<sup>23,24)</sup> 본 연구에서도 25(OH)D 농도에 따른 나이의 차이는 통계학적으로 의미가 있었다. 하지만 역으로 나이에 따른 25(OH)D 농도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다( $P = 0.24$ ).

간질환이 있는 경우에는 담즙산염의 기능 장애로 비타민 D를 포함한 지용성 비타민 흡수 및 수산화 장애로 인하여 혈중 25(OH)D 농도가 감소하게 되고, 골연화증이나 골감소증과 같은 대사성 골질환이 종종 동반된다.<sup>25)</sup> 최근의 한 연구에서 통계학적 유의성은 없었지만 25(OH)D 농도가 더 낮은 경우 GOT, GPT, GGT가 더 높은 경향이 있고 25(OH)D 농도가 간질환의 정도와 역의 상관관계가 있다고 하였다.<sup>26)</sup> 본 연구에서는 GOT와 ALP는 다른 연구와 유사한 결과를 보였지만, GPT는 정상군이 부족군이나 결핍군에 비해서 유의하게 높아 앞서 언급한 연구와는 다른 결과를 보였다. 이러한 결과의 차이는 25(OH)D 농도가 호흡기 바이러스 감염과 같은 염증 상태와의 연관성 및 GPT와 같은 간효소 수치의 변화와 상호 관련되어 있기 때문으로 추정된다. 25(OH)D의 농도와 GPT를 비롯한 간효소 수치와의 추후 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

코스타리카의 천식 환자 616명을 대상으로 시행한 한 연구에서 혈중 25(OH)D 농도가 감소할수록 혈청 총 IgE 농도, 호산구 수, 병원 입원 빈도, 항염증 약물 사용 빈도, 기관지과민성이 증가하는 것으로 보고하였고,<sup>27)</sup> 소아와 성인을 포함한 102명의 정상 대조군과 103명의 천식 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 천식이 있는 소아에서 25(OH)D 농도와 혈청 IgE 농도 사이에는 역의 상관관계가 있음을 보여주었다.<sup>28)</sup> 본 연구에서도 혈청 총 IgE 농도는 결핍군이 정상군에 비해서 유의하게 높게 나타났다. 그러나 미국에서 성인을 대상으로 한 연구에서는 낮은 25(OH)D 농도와 알레르겐에 대한 IgE 감작과는 상관관계가 없다고 보고하였고,<sup>29,30)</sup> Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP) 연구에서도 연관성을 발견하지 못했다.<sup>27)</sup> 이와 같이 상반된 결과를 보이는 25(OH)D와 혈청 총 IgE 농도 및 알레르기질환과의 관계에 대해서는 이후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 25(OH)D와 흡입항원 감작에 대한 연구들 중 Brehm 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 25(OH)D 농도의 감소와 유럽집먼지진드기에 대한 특이 IgE, 피부반응검사 양성성이 연관성을 보였으나 독일바퀴류에서는 유의한 결과를 얻지 못했다. 다른 한 연구에서는 집먼지진드기 양성률과 낮은 25(OH)D 농도 사이에 연관성을 보였으나, 고양이, 개, 곰팡이 등에 대해서는 의미 있는 결과를 얻지 못했다.<sup>26)</sup> 본 연구에서는 25(OH)D 부족군에서만 흡입항원에 대해 유의하게 높은 감작률을 보였지만 결핍군에서도 정상군에 비해 감작률이 높은 경향을 보여 앞선 연구들과 유사한 결과를 보였다. 각 흡입항원에 대한 감작 정도를 살펴보면 집먼지진드기는 21명 중 20명, 고양이털은 3명, 꽃가루 혼합은 1명이 양성이었다.

이번 연구에서는 검체 채취 시기에 따른 오류를 최소화하기 위해서 3월에서 6월까지 25(OH)D 농도를 검사한 환자만을 대상으로 하고, 3세 이하의 반복되는 천명 환자로 나이를 제한하였기에 전체적으로 연구 대상 환자 수가 적은 제한점이 있다. 또한, 호흡기 바이러스검사를 시행하지 않았기에, 25(OH)D 농도와 감염과의 관계를

확인하지 못하였다는 제한점이 있다.

천식을 비롯한 여러 알레르기질환의 예방과 조절에 있어 25(OH)D의 역할에 대한 많은 연구가 진행되었지만 3세 이하의 반복되는 천명 환자를 대상으로 한 연구는 보고된 바가 없어 저자들은 본 연구를 시행하였다. 논문의 결과를 종합해보면, 3세 이하의 반복되는 천명 환자에서 25(OH)D 농도가 부족하거나 결핍되어 있는 경우 GPT가 낮고, ALP와 혈청 총 IgE 수치, 그리고 흡입항원에 대한 감작률이 높은 것으로 나타났다. 또한 성별, 형제 유무, 출생 계절, 키, 몸무게, 체질량지수 등과는 통계학적인 유의성을 보이지 않았지만 대규모 환자를 대상으로 한 전향적인 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91:115-24.
2. Dror DK, King JC, Durand DJ, Allen LH. Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J Am Diet Assoc* 2011;111:111-6.
3. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376:180-8.
4. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012;67:296-301.
5. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:315-25.
6. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
7. García 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.
8. Blanken MO, Rovers MM, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. *N Engl J Med* 2013;369:782-3.
9. van der Gugten AC, van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, Rossen JW, van der Ent CK. Human rhinovirus and wheezing: short and long-term associations in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:827-33.
10. El-Gamal YM, El-Sayed SS. Wheezing in infancy. *World Allergy Organ J* 2011;4:85-90.
11. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA Jr. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1074-6, 1076.e1-4.
12. 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.
13. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:4-18.
14. 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.
15. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Clerck NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudi-

- nal cohort study. *Eur Respir J* 2011;38:1320-7.
16. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9.
  17. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875-82.
  18. van Drunen Littel-van den Hurk S, Watkiss ER. Pathogenesis of respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2012;2:300-5.
  19. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.
  20. Godang K, Frosli KE, Henriksen T, Qvigstad E, Bollerslev J. Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25(OH) vitamin D and their associations with neonatal adiposity. *Eur J Endocrinol* 2014;170:609-17.
  21. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67:10-7.
  22. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
  23. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536-8.
  24. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5.
  25. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:176-83.
  26. Skaaby T, Husemoen LL, Borglykke A, Jorgensen T, Thuesen BH, Pisinger C, et al. Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study. *Endocrine* 2014;47:213-20.
  27. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.e5.
  28. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DY. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1243-51.
  29. Wjst M, Hypponen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1085-6.
  30. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195-202.