

*Monika P. Kuźmińska

Witamina D a układ oddechowy

Vitamin D and respiratory tract

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Witamina D odgrywa istotną rolę w modulacji funkcji wrodzonego układu odpornościowego i w odpowiedzi organizmu na drobnoustroje. Bierze ona aktywny udział w produkcji naturalnych antybiotyków, zwanych też antydrobnoustrojowymi (PAD) z wykorzystaniem receptorów szlaku Toll (TRL) obecnych na monocytach i makrofagach. Do antybiotyków należą defensyny i katelicydyny. Antybiotyki naturalne w swoim genomie posiadają sekwencję (VDRE) łączącą się z receptorem dla witaminy D (VDR).

W piśmiennictwie publikowanych jest wiele prac, potwierdzających znaczenie witaminy D w różnych schorzeniach układu oddechowego zarówno w rozwoju choroby, jak i w leczeniu. Pierwszą jednostką chorobową badaną w tym kontekście była gruźlica, obecnie wiadomo, że witamina D ma znaczenie w leczeniu również innych infekcji układu oddechowego, zarówno bakteryjnych, jak i wirusowych. Publikowane są również prace na temat udziału witaminy D w terapii astmy, POChP, mukowiscydozy.

Wyniki badań naukowych brzmią obiecująco, ciągle jednak daleka jest droga do wyciągnięcia wniosków na temat dawek witaminy D, które można by stosować, i konkretnych zaleceń klinicznych. Tematyka dotycząca witaminy D w schorzeniach układu oddechowego ciągle jest więc w fazie eksperymentów klinicznych, a liczba badań, która nawiązuje do tej tematyki jest coraz większa.

Słowa kluczowe: witamina D, receptory szlaku Toll, antybiotyki antydrobnoustrojowe (PAD), układ oddechowy, gruźlica, astma, POChP, mukowiscydoza

Summary

Vitamin D plays an important role in the modulation of innate immune system function and the body's response to microorganisms. It takes an active part in the production of natural antibiotics which are also called natural antimicrobial antibiotics (PAD) using Toll-like receptor pathway (TRL) present on monocytes and macrophages. The antimicrobial antibiotics produced through vitamin D include defensins and cathelicidins.

Natural antibiotics contain in its genome sequence VDRE linking the vitamin D receptor (VDR) on the basis of published studies effects of vitamin D in various respiratory diseases is well known. The first single disease research in this context was tuberculosis, we now know that vitamin D is important in the treatment of the other respiratory infections, both bacterial and viral. Many articles are published also on the involvement of vitamin D in the treatment of asthma, COPD, cystic fibrosis. The scientific results sound promising, but still a long way to draw conclusions about doses and use of vitamin D in diseases of the respiratory system and no the specific clinical recommendations. Vitamin D topics are therefore still in the phase of clinical experiments.

Key words: vitamin D, toll-like receptors, antimicrobial antibiotics, respiratory tract, tuberculosis, asthma, COPD, cystic fibrosis

WPROWADZENIE

Oddziaływanie witaminy D na funkcję układu oddechowego sięga bardzo daleko, do poziomu komórkowego i modyfikacji z wykorzystaniem receptora dla witaminy D na poziomie genowym.

Pierwsze badania, jakie przeprowadzono w tej dziedzinie, dotyczyły wrodzonego układu odpornościowego i prątków gruźlicy.

Wykorzystując model prątków gruźlicy udało się dokładnie prześledzić, w jaki sposób witamina D reguluje reakcję organizmu na drobnoustrój. W chwili obecnej wiadomo, że podobne reakcje dotyczyć mogą innych zakażeń bakteryjnych i wirusowych (1-4).

W odpowiedź naszego organizmu na drobnoustroje włączone są tzw. antybiotyki naturalne, inaczej antydrobnoustrojowe (PAD), do których produkcji docho-

dzi z wykorzystaniem obecności na makrofagach i monocytach specjalnych receptorów szlaku Toll (*toll like receptors* – TLR) oraz modulacji tych reakcji za pomocą witaminy D.

ANTYBIOTYKI NATURALNE, ANTYDROBNOUSTROJOWE (PAD)

Defensyny i katelicyny należą do tzw. antybiotyków antydrobnoustrojowych (PAD), nazywanych także antybiotykami naturalnymi. Strukturalnie są to oligo- i polipeptydy, które zabijają drobnoustroje lub hamują ich wzrost. Działają bakteriobójczo na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, neutralizują toksyny, działają antywirusowo.

Działanie PAD polega m.in. na:

- działaniu chemotaktycznym na neutrofile, monocyty, kom. T,
- działaniu proangiogennym i naprawczym,
- indukcji cytokin w kk. nabłonkowych i monocytach,
- neutralizacji endotoksyn,
- degranulacji mastocytów i uwalnianiu histaminy,
- interakcji z komplementem,
- aktywacji komórek dendrytycznych,
- działaniu opsonizacyjnym,
- działaniu antagonistycznym na ACTH,
- zahamowaniu oksydazy neutrofilii.

Katelicyny i defensyny występujące u człowieka przedstawiono w tabeli 1.

We wrodzonym systemie odpornościowym układu oddechowego istotną i dobrze już poznaną rolę odgrywają katelicyna (IL-37) oraz defensyna B2 (HB2/DEFB4); właśnie ich działanie poznane zostało w

kontekście regulacji systemu za pomocą witaminy D.

Za kodowanie defensyn odpowiadają geny trzyeksonowe, za katelicynę czteroeksonowe.

Oba rodzaje peptydów mają w swoim genomie obszary VDREs, czyli *vitamin D response elements*, umożliwiające poprzez swoją sekwencję nukleotydów połączenie z VDR, czyli receptorem witaminy D.

RECEPTORY NA MAKROFAGACH I MONOCYTACH

Receptory rozpoznające drobnoustrój poznane zostały na modelu reakcji w przebiegu infekcji prątkami gruźlicy tbc. Badania te pokazały drogę rozpoznawania lipoprotein drobnoustroju przez receptory szlaku toll (TLR) i udział witaminy D w łańcuchu reakcji doprowadzających do powstania peptydów antydrobnoustrojowych. Receptory szlaku toll uznawane są za tzw. pierwszą linię obrony organizmu przed drobnoustrojami.

Wyróżniamy dwa typy receptorów TLR: TLR1 i TLR2. Są one zlokalizowane na monocytach i makrofagach i, jak wspomniano, reagują z lipoproteinami w błonie komórkowej, między innymi *M. tuberculosis*.

Oprócz nich istnieją jeszcze receptory NLR (*NOD-like receptors*) – receptory szlaku NOD; w odróżnieniu od receptorów TLR indukują one wrodzoną odpowiedź immunologiczną poprzez rozpoznanie substancji wydzielanych przez bakterie do cytosolu.

Receptory NOD1 rozpoznają peptydoglikany, a NOD2 – muramylo dipeptydy (MDP). Badania pokazują, że receptor NOD2 uczestniczy w powstawaniu IL-1B z pro-IL-1B przez aktywację kaspazy-1, co stymuluje powstawanie defensyny B2 przy udziale VDR (6).

Tabela 1. Katelicyny i defensyny występujące u człowieka (5).

Grupa peptydów	Nazwa peptydu	Występowanie u człowieka
Defensyny typu α	HNP-1 HNP-2 HNP-3	} granulocyty (śledziona, grasica, płuca)
	HNP-4	
	HD-5 HD-6	} komórki Penetha jelita, układ rozrodczy
typu β	HBD-1 HBD-2	} skóra, płuca, tchawica, żołądek (komórki nabłonkowe)
	HBD-3	
	HBD-4	jądra, jama żołądka
Katelicyny	LL-37	granulocyty, płuca, skóra, jądra, żołądek, limfocyty
	hCAP-18	różne komórki nabłonkowe, komórki tłuszczowe, subpopulacje monocytów i limfocytów

Receptor dla witaminy D

Istnieje wiele badań opisujących genetyczne uwarunkowania podatności na gruźlicę, w tym również dotyczące receptora dla witaminy D (7-11). Wiadomo również, że receptor witaminy D, czyli VDR, po połączeniu ze swoim ligandem, którym jest aktywna forma witaminy D, czyli $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pełni funkcję przełącznika genowego. Kompleks taki [VDR + $1,25(\text{OH})_2\text{D}$] łączy się z sekwencją nukleotydów, która znajduje się w genomie peptydów antydrobnoustrojowych, a nazywana jest VDRE, czyli reagującą na VDR. W efekcie tego dochodzi do transkrypcji genu w mRNA i produkcji antybiotyków antydrobnoustrojowych.

Mechanizm produkcji peptydów antydrobnoustrojowych przy współdziałaniu witaminy D

Detekcja drobnoustroju odbywa się na poziomie receptorów TLR1 i TLR2, znajdujących się na dwóch typach komórek – makrofagach i monocytach (ryc. 1).

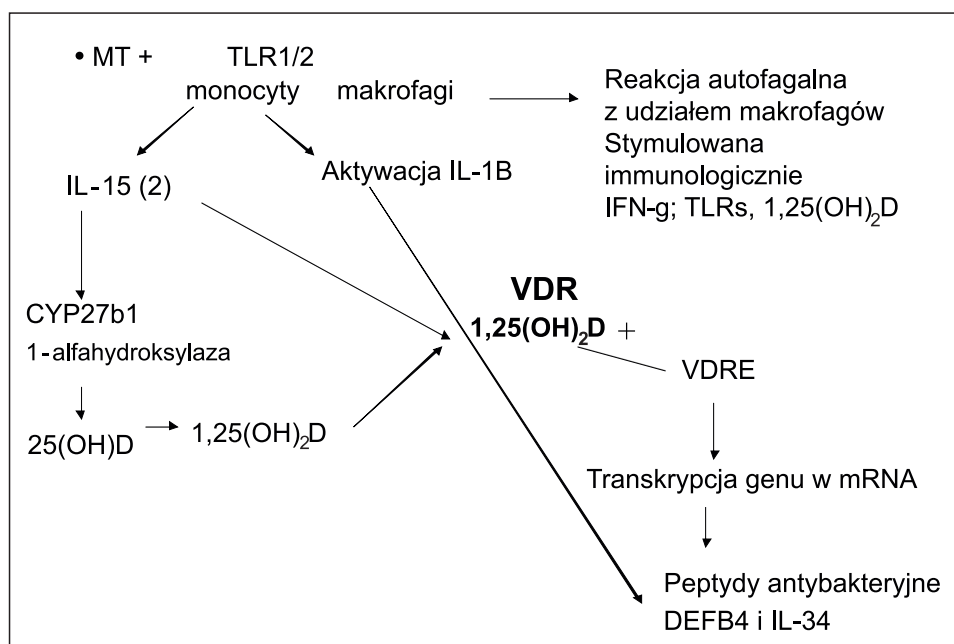
Pobudzenie receptorów na makrofagach powoduje reakcję autofagalną z udziałem makrofagów stymulowaną immunologicznie. Reakcja lipoprotein zawartych w błonie komórkowej *M. Tuberculosis* z receptorami TLR na monocytach powoduje kaskadę reakcji zależnych od witaminy D. Przede wszystkim poprzez stymulację obu IL-15 (interleukiny 15) dochodzi do aktywacji 1-alfahydroksylazy, czyli CYP27B1, która powoduje przejście nieaktywnej formy witaminy D, czyli $25(\text{OH})\text{D}$ znajdującej się w surowicy (jej poziom oznaczamy badając stężenie witaminy D) do formy aktywnej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, która stanowi ligand dla receptora witaminy D (VDR) i powoduje, że jest on rozpoznawany przez określoną sekwencję nukleotydów zawartą w jednym z końców antybiotyków antydrobnoustrojowych katelicyny i

defensyny B2, czyli VDRE, w efekcie czego dochodzi do transkrypcji genu na mRNA i produkcji białek.

Istnieje też mechanizm stymulacji produkcji defensyny B2 poprzez wpływ na aktywację IL-1B (interleukina 1B). Mechanizm produkcji defensyny B2 stymulowany IL-1B może też być sterowany przez wspomniane wcześniej receptory NOD2.

Witamina D a gruźlica

Już wiele lat temu w sanatoriach przeciwgruźliczych można było zobaczyć pacjentów wygrzewających się na słońcu. Nikt wtedy nie wspominał o roli witaminy D w leczeniu gruźlicy, ale na pewno pacjenci ci mieli w ten sposób pobudzoną skórą syntezę witaminy D, co bez dowodów naukowych dobrze wpływało na przebieg choroby. Pierwsze badania dotyczące wpływu witaminy D na leczenie gruźlicy ukazały się w latach czterdziestych ubiegłego wieku; zbadano grupę dzieci chorych na gruźlicę w dwóch grupach z dołączoną do standardowej terapii witaminą D i bez, zaobserwowano ewidentnie większą poprawę kliniczną i radiologiczną u osób otrzymujących witaminę D (12). Podobne obserwacje występowały w innych badaniach, porównujących pacjentów, którzy oprócz typowego leczenia przeciwprątkowego otrzymywali suplementację witaminy D lub placebo (13). **Aktualnie wiele badań potwierdza znaczenie poziomu $25(\text{OH})\text{D}$ zarówno na podatność, jak i na rozwój gruźlicy (11).** Istnieją również naukowe dowody stymulacji produkcji katelicyny za pomocą receptorów szlaku toll TLR podczas 5-tygodniowej suplementacji witaminy D_2 – 500 000 IU (14). Ponadto istnieją badania potwierdzające pozytywny wpływ witaminy D na tor makrofagalny (ryc. 1), zależny od TLR1/2 reakcji przeciwprątkowej (15). Mimo licznych doniesień problem pozostaje otwarty i nie ma konkret-



Ryc. 1. Produkcja peptydów antydrobnoustrojowych: defensyny B2 i katelicyny.

nych wskazówek co do suplementacji witaminy D w terapii gruźlicy.

Witamina D a inne infekcje układu oddechowego

Wiadomo już, że witamina D moduluje reakcję makrofagów i monocytów przeciwko różnym drobnoustrojom, zarówno bakteriom, jak i wirusom. W piśmiennictwie pojawia się wiele doniesień na temat udziału modulacyjnego witaminy D w infekcjach układu oddechowego, w większości są to badania obserwacyjne.

Pokazują one związek pomiędzy zachorowaniami na grypę w okresie zimowym a niskim poziomem witaminy D (16). Część badań potwierdza ochronną rolę witaminy D w rozwoju infekcji układu oddechowego (17). Nowsze badania wykazały wprawdzie wyższy poziom witaminy D u osób z suplementacją, ale nie miało to przełożenia na występowanie i ciężkość infekcji; oceniano w nich jednak małą liczbę osób i czas obserwacji był krótki (18). Niejednoznaczne są wyniki badań interwencyjnych. Do 2010 roku opublikowano wyniki trzech dużych badań randomizowanych, które nie różnią się wnioskami.

Wszystkie trzy badania przeprowadzone zostały w okresie od grudnia do marca, czyli w okresie, kiedy liczba infekcji zwiększa się. W badaniu przeprowadzonym przez Urashimę i wsp. badano wpływ suplementacji witaminy D u dzieci w wieku szkolnym (1200 IU/dobę w porównaniu z placebo) na infekcję wywołaną wirusem grypy typu A. Stwierdzono grypę u 10,8% osób przyjmujących witaminę D i u 18,6% dzieci bez suplementacji (19). W drugim badaniu przeprowadzonym w dorosłej populacji Nowego Yorku (suplementacja 2000 IU/dobę vs placebo) nie stwierdzono korzyści z przyjmowania witaminy D dla częstości zachorowań i przebiegu infekcji (18). Wreszcie trzecie badanie przeprowadzone w tych samych miesiącach w Finlandii na grupie młodych mężczyzn (suplementacja witaminą D 400 IU/dobę vs placebo) pokazały minimalnie mniejszą liczbę dni absencji w pracy z powodu infekcji oddechowych w grupie otrzymującej witaminę.

Wpływ poziomu witaminy D w surowicy krwi na infekcje układu oddechowego ciągle wymaga większej liczby badań, szczególnie w grupach ryzyka, tj. w przedszkolach, domach opieki, szpitalach, u pacjentów obciążonych astmą i POChP.

Witamina D i astma

Badania nad związkiem pomiędzy poziomem witaminy D w surowicy a astmą pokazują, że mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy, jak i łagodniejszy przebieg choroby występuje u osób z wyższym poziomem witaminy w surowicy (20). Uważa się również, że niedobory witaminy D mogą mieć związek z gorszą funkcją układu oddechowego ocenianą spirometrycznie: obniżenie wartości FEV1 i FVC (21). Udowodniony jest również pozytywny wpływ optymalizacji poziomu witaminy D w surowicy na leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami

(GKS), może to zwiększyć odpowiedź na nie, nawet u osób opornych na GKS (23). U pacjentów – dzieci z niższymi poziomami witaminy D zaobserwowano większe zużycie GKS z towarzyszącymi gorszymi parametrami przepływow (24). Trwają dyskusje wśród badaczy dotyczące suplementacji witaminy D w pierwszym roku życia, według niektórych może to zwiększać ryzyko atopii, choć znaczenie mogą mieć zbyt wysokie dawki (25). Suplementacja witaminy D u matek w ciąży również budzi kontrowersje; zaobserwowano, że u dzieci matek z wyższym poziomem witaminy D w ciąży, w pierwszym roku życia obserwuje się częściej egzemę, jak również częstszy rozwój astmy w wieku szkolnym (badanie to jednak miało niewielki 30% follow up) (27). Równocześnie wiadomo, że suplementacja witaminy D u kobiet w ciąży zmniejsza występowanie zapaleń oskrzeli w dzieciństwie (28).

Witamina D a POChP

Chociaż istnieją podejrzenia związku pomiędzy niedoborem witaminy D a patogenezą POChP, to naukowe dowody na to są niewielkie.

Opublikowane są pojedyncze doniesienia potwierdzające korelację pomiędzy niedoborem witaminy D a zaawansowaniem POChP (30). Znalaziono też korelację pomiędzy poziomem witaminy D a saturacją krwi (31).

Wiele badań pokazuje dodatni związek pomiędzy występowaniem POChP a osteoporozą (bez stosowania przewlekłego GKS), wyniki sugerują jako przyczynę tego zjawiska mniejszą aktywność fizyczną i niewielką ekspozycję na słońce (32-34). To co wiadomo na pewno: witamina D może odgrywać rolę w prewencji infekcji układu oddechowego w POChP; zostało to potwierdzone w badaniu NHANES-III (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*). Zauważono w nim, że u chorych z POChP istnieje ścisły związek pomiędzy poziomem witaminy D (< 10 ng/ml vs > 30 ng/ml) a wystąpieniem infekcji układu oddechowego (35).

Witamina D a mukowiscydoza

Jak wiadomo, mukowiscydoza to choroba, w której problemem są nawracające infekcje układu oddechowego. W dotychczas wykonanych badaniach zauważono, że u pacjentów z tą chorobą można stwierdzić obniżone stężenie defensyn i katelicyn; związane jest to z inaktywacją peptydów antybakteryjnych przez wysokie stężenie chlorku sodu występującym w otoczeniu nabłonka układu oddechowego chorych (36). Otwarty pozostaje problem ewentualnej stymulacji produkcji antybiotyków naturalnych przy udziale witaminy D.

Witamina D a rak płuca

W przeciwieństwie do innych nowotworów, korelacja raka płuca z poziomem witaminy D nie jest jasna, choć pojawiają się pojedyncze doniesienia o

związkach pomiędzy niskim stężeniem witaminy D w surowicy krwi a występowaniem raka płuc (36). Przedmiotem badań jest też polimorfizm receptora witaminy D VDR. Zauważono, że forma Taq1 VDR może stanowić czynnik ryzyka raka płuc (37). Badania dotyczą też leczenia nowotworów płuc i stosowania suplementacji witaminy D w trakcie chemioterapii, nie ma jednak na ten temat żadnych jednoznacznych wniosków klinicznych zarówno co do wielkości stosowanych dawek, jak i bezpieczeństwa ich stosowania.

PODSUMOWANIE

Udowodniony już udział witaminy D w reakcji nadobudowy, a jej rola w modulacji genetycznej na poziomie komórkowym ma swoje liczne implikacje kliniczne nie tylko w zakresie układu oddechowego.

Praktyczne zastosowanie witaminy D, jak i określenie dawek, które mają być stosowane w terapii różnych chorób oraz w ich prewencji, pozostaje nadal otwartym problemem, na który dotychczasowe badania nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi, choć wyniki niektórych z nich są bardzo dla roli witaminy D obiecujące.

PIŚMIENNICTWO

- Beser E, Cakmakci T: Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. *East Afr Med* 1994; 71: 358-362.
- Muhe L, Luseged S, Mason KE, Simoes EA: Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
- Najada AS, Habashneh MS, Khader M: The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364-368.
- Laaksi T, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvien A et al.: An association of serum vitamin D concentrations <40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 714-717.
- Witkowska D, Bartyś A, Gamian A: Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postępy Hig Med Dośw* 2008; 62: 694-707.
- Yang Y, Yin C, Pandey D et al.: NOD2 pathway activation by MDP or Mycobacterium tuberculosis infection involves the stable polyubiquitination of Rip2. *J Biol Chem* 2007; 282: 36223-36229.
- Bornam I, Campbell SJ, Fielding K et al.: Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to tuberculosis in West Africa: case-control and family study. *J Infect Dis* 2004; 190: 1631-1641.
- Bellamy R, Ruwende C, Corrah T et al.: Tuberculosis and chronic hepatitis b virus infection in africans and variation in the vitamin D receptor gene. *Infect Dis* 1999; 179: 721-724.
- Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM: Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients & resistance in female contacts. *Indian J Med Res* 2000; 111: 172-179.
- Liu W, Cao WC, Zhang CY et al.: VDR and NRAMP1 gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population: a case - control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 428-434.
- Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P et al.: Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphism on tuberculosis among Guajarti Asians In West London: a case-control study. *Lancet* 2000; 355: 618-621
- Morocos MM, Gabr AA, Samuel S, Kamel M et al.: Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm* 1998; 137: 157-164.
- Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM: The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesions. *Acta Med Indones* 2006; 38: 3-5.
- Adams JS, Ren J, Liu PT, Chun RF et al.: Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocytes antibacterial responses. *J Immunol* 2009; 182: 4289-4295.
- Shin DM, Yuk JM, Lee HM, Lee SH, Son JW, Harding CV et al.: Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and functional vitamin D receptor signaling. *Cell Microbiol* 2010; 12(11): 1648-1665.
- Cannell JJ, Vieth R, Umahau JC, Holick MF, Grant S et al.: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129-1140.
- Wayse W, Yousafzai K, Mogale K et al.: Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.
- Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha M et al.: A randomized controlled trial of vitamin D₃ supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 1-9.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M et al.: Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-1260.
- Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AI et al.: Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood. Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52-58.
- Black PN, Scragg R: Relationship between serum hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 134: 3792-3798.
- Burns JS, Dockery DW, Neas LM, Schwartz J et al.: Low dietary nutrient intakes and respiratory health in adolescents. *Chest* 2007; 132: 238-245.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al.: Reversing the defective induction of IL-10 secreting regulatory t cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146-155.
- Searing DA, Hang Y, Murphy JR et al.: Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995-1000.
- Hypponen E, Sovio U, Wjst M et al.: Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood, northern Finland birth cohort 1966. *Ann Ny Acad Sci* 2004; 1037: 84-95.
- Back O, Blomquist HK, Hernell O et al.: Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy. *Acta Derm Venerol* 2009; 89: 28-32.
- Gale CR, Robinson SM et al.: Maternal vitamin status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR et al.: Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788-795.
- 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: 853-859.
- Janssens W, Bouillon R, Claes B et al.: Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65: 215-220.
- Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE et al.: Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1881-1887.

32. Biskobing DM: COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609-620.
33. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I et al.: The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177-185.
34. Ohara T, Hirai T, Muro S et al.: Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008;134: 1244-1249.
35. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA et al.: 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: 384-390.
36. Van Wetering S, Sterk PJ, Rabe KF, Hiemstra PS: Defensins: key players or bystanders in infection, injury, and repair in the lung? *J Allergy Clin J* 1999; 104: 1131-1138.
37. Kikkinen A, Knekt P, Heliövaara M et al.: Vitamin D status and the risk of lung cancer: a cohort study in Finland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 26(34): 3274-3278.
38. Dogan I, Onen HI et al.: Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer. *Med Sci Monit* 2009; 15: BR232-BR242.

otrzymano/received: 17.02.2012
zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:
*Monika Kuźmińska
Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CPKP
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 628-69-50, fax: (22) 622-79-81
e-mail: anso11@ansoft.pl