

# Vitamín D a respiračné choroby – vzájomné vztahy a dôsledky pre klinickú prax

MUDr. Daniel Magula, CSc.,  
Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n.o., Nitra

## Súhrn

Práca predkladá prehľad nových poznatkov o význame a funkciách vitamínu D vo vzťahu k respiračným chorobám. Tieto zistenia môžu byť podkladom pre preukázaný priaznivý vplyv vyšších sérových hladín vitamínu D na epidemiológiu, sezónnosť výskytu, závažnosť priebehu akútnejch i chronických respiračných chorôb, vrátane tuberkulózy. Predpokladá sa, že tieto nové súvislosti môžu prispieť k lepšiemu pochopeniu významu vitamínu D, najmä vo vzťahu k respiračnému zdraviu ako i možnému terapeutickému využitiu vitamínu D v klinickej praxi.

**Kľúčové slová:** tuberkulóza, vitamín D, respiračné choroby, chrípka, bronchopneumónia, chronická obstrukčná choroba plúc, bronchiálna astma

## Summary

In this paper the novel findings on position and functions of vitamin D in relation to respiratory diseases are reviewed. These findings could be a basic to documented beneficial effects of higher serum levels in vitamin D on epidemiology, seasonality, severity of acute and chronic respiratory disease, including tuberculosis. It is supposed these new relationships may contribute to better understanding of the role of vitamin D, especially in relation to respiratory health so as to possible therapeutic use of vitamin D in clinical practice.

**Key words:** tuberculosis, vitamin D, respiratory tract diseases, influenza, bronchopneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma

## Úvod

V posledných rokoch popri tradične akceptovaných funkciách vitamínu D pribúdajú nové poznatky o doteraz nepoznaných funkciách a účinkoch vitamínu D v organizme, týkajúce sa jeho priaznivého pôsobenia na celkový zdravotný stav, vzťahov jeho nedostatku k výskytu a závažnosti rôznych chorôb, medzi ktoré možno zaradiť aj choroby respiračného traktu. Viac ako sto rokov známy

fakt liečivého účinku slnečných lúčov v liečbe tuberkulózy upadol s objavom a zavedením antituberkulotickej liečby viac-menej do úzadia. Novšie výskumy realizované metódami molekulovej medicíny jednoznačne preukázali antimykobaktericídny účinok vitamínu D in vivo, zvýšením expresie peptidu katelicidínu. Súčasné zistenia epidemiológov poukazujúce na sezonalitu mnohých akútnejch respiračných chorôb, najmä nízkeho sezónneho výskytu epidemickej chrípky v letnom období, laboratórne potvrdenia vzťahu deficitu vitamínu D v populácii na vznik a rozvoj chronických respiračných chorôb opäťovne zvyšujú záujem o skúmanie tejto problematiky.

## Historické poznámky k vitamínu D

V roku 1913 americkí výskumníci Elmer McCollum a Marguerite Davis objavili v oleji z trešej pečene substanciu, ktorú neskôr nazvali vitamín A. Britský lekár Edward Mellanby zistil, že u psov krímených olejom z trešej pečene sa nerozvinula rachitída a vyslovil hypotézu, že tejto chorobe môže zabráňovať práve vitamín A, alebo iný, úzko súvisiaci faktor. V ďalších výskumoch v roku 1921 Elmer McCollum testoval modifikovaný olej z trešej pečene s deštrúovaným vitamínom A, pričom preventívny účinok voči rachitíde psov nezmizol. Z toho usúdil, že olej obsahuje aj iný faktor a nazval ho vitamín D (podľa abecedy vtedy štvrtý známy vitamín). Vitamín D<sub>3</sub> sa v koži väčšiny stavovcov a človeka tvorí na podklade fotochemickej reakcie 7-dehydrocholesterolu účinkom ultrafialových lúčov typu UV-B o vlnovej dĺžke 270–300 nm v jej hlbších vrstvách (stratum spinosum a basale). Tieto vlnové dĺžky UV žiarenia obsahuje slnečné svetlo počas celého roka v trópoch, v našich zemepisných šírkach však iba od jari do jesene (apríl – november), kým v arktických krajoch takmer vôbec. V závislosti na intenzite UV-B lúčov sa už po niekolkých minútach expozície dosiahne v koži rovnováha medzi tvorbou a degradáciou vitamínu D. Tvorbu vitamínu D fotochemickou reakciou popísal v roku 1923 Alfred Fabian Hess, čím sa zároveň aj ukázalo, že pre človeka vitamín D v skutočnosti nie je esenciálou látkou (i keď sa názov vitamín z tradície používa dodnes). Adolf Windaus dostal Nobelovu cenu za chémiu v roku 1928 za objav sterolov

a vzťah ich chemickej štruktúry k niektorým vitamínom. V roku 1930 objasnil aj chemickú štruktúru vitamínu D.

## Tuberkulóza a vitamín D – od empírie k vede

Priaznivý účinok slnečných lúčov v liečbe tuberkulózy bol známy už v časoch Hippokrata, ktorý odporúčal vystavovať telo chorého slnečnému žiareniu. Prvým lekárom v modernom období, ktorý využíval ultrafialové svetlo v lekárskej praxi a súbežne skúmal jeho účinky i vedecky, bol Niels Finsen. Za jeho úspechy v liečbe kožnej formy tuberkulózy ultrafialovými lúčmi pomocou špeciálne konštruovaných lámp (tzv. Finsenove lampy) bol v roku 1903 ocenený vôbec druhou Nobelovou cenou za medicínu<sup>1</sup>.

Na prelome 19. a 20. storočia tuberkulóza, nazývaná aj "biely mor", usmrcovala vo svete každoročne cca 100 tisíc ľudí. Od roku 1903 vo vysokohorskom sanatóriu v Leysine v švajčiarskych Alpách (1500 m n.m.) úspešne liečil najmä mimoplúcne formy tuberkulózy slnečnými lúčmi Dr. Auguste Rollier, využívajúc asi o 20 % vyššiu intenzitu slnečného svitu ako pri brehu mora. V liečbe tuberkulózy však okrem helioterapie využíval pokojový režim, čerstvý chladný vzduch, výživu a cvičenie. Pre liečbu využíval skoré ranné slnečné lúče (medzi 6,00 a 9,00 hodinou), kým teplota vzduchu nepresiahla 18 °C. Zo dňa na deň postupne zvyšoval nielen čas expozície slnku, ale aj veľkosť ožarovanej plochy tela chorých pacientov.<sup>1</sup>

<sup>2</sup>. Naopak, pre liečbu plúcnej tuberkulózy sa už od konca 19. storočia stavali sanatóriá klimatického (vzdušného) typu, pričom dispozícia stavieb zároveň umožňovala slnečnému svetlu prežarovať vnútorné priestory izieb, čo nadvázovalo na objav baktericídneho účinku svetla (Arthur Downes a T.P. Blunt v roku 1877) ako i v roku 1890 Kochom experimentálne preukázaného smrtiaceho účinku slnečného svetla na ním nedávno objavený tuberkulózny bacil (1882). V čase neexistencie inej účinnej liečby takáto liečba u pacientov s plúcnow tuberkulózou prinášala relatívne zlepšenie, i keď ich liečba slnečnými kúpeľmi (na rozdiel od mimoplúcnych foriem tuberkulózy) bola spojená s viacerými rizikami.<sup>1</sup> S objavom účinných antituberkulotík (od 40-tych rokov 20. storočia) v liečbe tuberkulózy však helioterapia svoju popularitu stratila. Až v 80. rokoch 20. storočia v dôsledku návratu multirezistentných foriem tuberkulózy (MDR - multidrug resistant a XDR – extended drug resistant) a neúčinnosti základných antituberkulotík sa v USA i v Európe znova čiastočne oživil záujem o možnosti sanatórnej liečby, vrátane helioterapie.<sup>3</sup> Pri týchto formách multirezistentnej tuberkulózy by práve zlyhávajúca antituberkulózna chemoterapia v sanatóriach podporená helioterapiou mohla mať význam v zlepšení výsledku liečby tuberkulózy.

Z výživových opatrení sa už začiatkom 18. storočia na liečbu tuberkulózy odporúčal olej z trešej pečene, vajíčka a pečeň, čo boli vlastne potraviny bohaté na vitamín D.<sup>4</sup> V roku 1940 boli popísané prvé prípady úspešnej liečby kožnej formy tuberkulózy (*lupus vulgaris*) vitamínom D.<sup>5</sup> Po uvedení antituberkulotík do liečby tuberkulózy poklesol o tieto formy liečby záujem. Tento záujem sa však opäťovne obnovil v posledných dvoch desaťročiach na podklade nových zistení, že nízke sérové hladiny vitamínu D sú významným rizikovým faktorom pre vznik a rozvoj aktívnych foriem tuberkulózy a že deficit vitamínu D má vplyv aj na významné zníženie endogénnej antimykobakteriálnej aktivity. V roku 1985 publikoval Davies štúdiu, v ktorej zdôvodňoval príčiny zvýšenej incidencie extrapulmonálnej tuberkulózy u imigrantov z indického subkontinentu, pričom tento nárast koreloval s tranzientnou deficienciou vitamínu D v prvých mesiacoch po príchode do Veľkej Británie. Dôsledkom ich tmavšej pokožky sa im v tamnejšej výrazne menej slnečnej klíme vytváralo v koži menej vitamínu D, čo viedlo k reaktivácii tuberkulózy, najmä jej extrapulmonálnych foriem.<sup>6</sup> V roku 1986 bola publikovaná práca, preukazujúca nárast antimikrobiálnej aktivity ľudských monocytov/makrofágov voči *Mycobacterium tuberculosis*, závislej na vitamíne D<sup>7</sup>. V osemdesiatych rokoch 19. storočia sa zistilo, že hydroxylácia inaktívnej formy 25(OH)D vitamínu na jeho aktívne formy 1,25, resp. 24,25-(OH)2 D vitamín, neprebieha iba v obličkách, ale aj v bunkách monocytov, makrofágov aktivovaných gama-interferónom, čo poukázalo na významnú úlohu vitamínu D aj v regulácii funkcií imunitného systému<sup>8</sup>.

Novšie Liu a spolupracovníci dokázali, že vitamín D upreguluje génovú expresiu pre tvorbu antimikrobiálneho peptidu katelicidínu. Prostredníctvom tejto, na vitamíne D závislej metabolickej dráhy signalizáciou cez toll-like receptory (TLR) 2/1 významne zvyšuje antimykobakteriálnu aktivitu monocytov, a súčasne aj indukciu ľudského génu pre katelicidín (CAMP, známy aj ako hCAP18/LL-37/FALL39). V načrtnutom biochemickom modeli TLR 2/1 prostredníctvom aktivácie monocytov/makrofágov indukuje expresiu cytochrómového P450 enzymu CYP27B1 (25-hydroxyvitamín-D-1α-hydroxyláza), ktorý konvertuje inaktívny cirkulujúci 25-(OH)D vitamín na bioaktívny 1,25-(OH)2 D vitamín<sup>9,10</sup>. Podobne je endotelovými bunkami produkovaný beta-defenzín, ktorý rovnako ako katelicidín má antibakteriálnu aj antivírusovú aktivitu, mediovanú a stimulovanú vitamínom D, čo zaraďuje vitamín D aj medzi mediátory imunitnej odpovede<sup>11</sup>.

V rozsiahnej metaanalyzé štúdií publikovaných v rokoch 1980 až 2006 sa preukázal vzťah nízkych sérových hladín vitamínu D ako rizikového faktora aktívnej tuberkulózy<sup>12</sup>.

I nedávno publikovaná metaanalýza ukázala, že 70 % až 90 % africkej populácie s aktívou tuberkulózou má signifikantne znižené hladiny 25-(OH) D vitamínu (menej ako 20 ng/ml) voči kontrolnej populácii<sup>13</sup>.

Tieto zistenia viedli niektorých autorov aj k možnostiam liečebného využitia vitamínu D, pričom Nursyam a Morcos in vivo prospešné účinky vitamínu D na liečbu tuberkulózy v malých súboroch aj preukázali. Podanie jednotlivej dávky 2,5 mg (= 100 000 IU) vitamínu D signifikantne zvýšilo schopnosť plnej krvi obmedziť luminiscenciu bacilu Calmette-Guérin-lux in vitro, bez ovplyvnenia antigénom stimulovanej gama-interferónovej odpovede<sup>14</sup>.

V štúdii SUCCINCT realizovanej v Pakistáne preukázalo podávanie D vitamínu rýchlejšie rádiologické zlepšenie a príbytok nahmotnosti, nievšak rýchlejší umykobakteriologickú konverziu pri vyšetrení náterov spúta na sklíckach<sup>15</sup>.

Naproti tomu v novšej, egyptskej štúdii sa pri suplementácii vitamínu D preukázala pri vyšetrení acidorezistentných tyčinek práve rýchlejšia konverzia<sup>16</sup>.

Tieto nálezy však nepotvrdili ďalšie štúdie. Preto sú potrebné ďalšie štúdie, ktoré by upresnili dávkovanie a frekvenciu podávania D vitamínu, so zacielením na populácie s významnejším deficitom vitamínu D<sup>17,18</sup>.

## Vitamín D a respiračné ochorenia

### Akútne infekcie horných a dolných ciest dýchacích

Vývoj lepších a dostupnejších biochemických možností diagnostiky sérových hladín vitamínu D, aplikovateľnosť aj na veľkých populačných súboroch, priniesli nové, zaujímavé poznatky o vzťahoch medzi vitamínom D a respiračnými chorobami. Tieto sa súčasne dávali do súvislostí aj s novými experimentálnymi zisteniami o vitamíne D.

Už v roku 1981 sa Edgar Hope-Simpson zamýšľal nad "sezónnym" stimulom, ktorý úzko súvisel s rozdielnou intenzitou slnečného žiarenia v priebehu roka a významnými sezónnymi zmenami vo výskytu epidemickej chrípky<sup>19</sup>.

Je známe, že slnečné žiarenie je spúšťačom mohutnej tvorby vitamínu D v koži v letnom období, zatiaľ čo v zimných mesiacoch je pravidelným nálezom deficit vitamínu D. Aktivovaná forma vitamínu D 1,25-(OH) 2 D (v skutočnosti steroidný hormón) pôsobí ako imunomodulátor zabraňujúci excesívnej expresii zápalových cytokínov a zvyšuje oxidačný potenciál makrofágov. Okrem toho stimuluje expresiu antimikrobiálnych peptídov (najmä katelicidínu) v neutrofiloch, monocytoch, prirodzených zabijačových bunkách (natural killer) ale aj v epitelových bunkách respiračného traktu, kde zohráva významnú úlohu v ochrane pred infekciami plúc.

Aj experimentálne štúdie na zvieratách ukázali mohutný efekt peptídu katelicídínu voči infekcii na chrípku typu A<sup>20</sup>.

Pri rozbore údajov získaných z týždenných hlásení Svetovej zdravotníckej organizácie z rokov 1964-1975 sa preukázal výrazne zvýšený sezónny výskyt chrípky A v severných zemepisných šírkach v mesiacoch október-marec, kým v južných zemepisných šírkach v mesiacoch apríl-september. V oblastiach okolo rovníka sa takáto sezónnosť stieraťa<sup>19</sup>.

Hope-Simpson porovnával notifikácie akútnych respiračných infekcií (chrípky typu A) v rokoch 1969-1974 v dvoch od seba vzdialených lokalitách s približne rovnakou zemepisnou šírkou – v juhozápadnom Anglicku v Cirencesteri a vo vtedajšom Československu v Prahe, pričom preukázal, že epidémie chrípky v oboch lokalitách časovo korešpondovali a boli spôsobené tým istým mikroorganizmom, totiž vírusom chrípky typu A<sup>19</sup>.

Tieto závery postuloval do nasledujúcich téz:

- a) prepuknutie epidémí chrípky sa i v malých komunitách v približne rovnakej ročnej sezóne opakuje takmer každý rok,
- b) tieto epidémie prebiehajú globálne, ubikvitárne v priebehu roka v sínusovej krvke, ktorá je paralelná s krvkou slnečného vertikálneho žiarenia, avšak s oneskorením približne šiestich mesiacov,
- c) antigénna variabilita vírusu chrípky A má tendenciu k rovnakej sezónnej charakteristike ako epidemicita.

V epidemiológii je tento fenomén známy ako Hope-Simpsonov fenomén.

Rozdiely v sezónnosti výskytu chrípky sa v rámci Európy paradoxne menej vyskytujú napríklad v Nórsku, resp. Škandinávii, kym vo Veľkej Británii je sezónny rozdiel výskytu veľmi vysoký. Kedže v nórskej populácii je relatívne vysoká hladina vitamínu D aj v zimnom období, ktorá sa pripisuje celoročnej vysokej konzumácii rýb, vo Veľkej Británii sa zaznamenala vysoká variabilita hladiny vitamínu D v letných a zimných mesiacoch.

I keď z viacerých štúdií sú známe priaznivé vzťahy medzi vitamínom D a chorobnosťou, otázka ideálnej hladiny D vitamínu v sére nie je celkom zodpovedaná. Známe sú skúsenosti, že kym pre prevenciu rachítidy, resp. osteomalácie je postačujúca sérová hladina D vitamínu vyššia ako 10 ng/ml (zodpovedá hladine 24,96 v nmol/l, presný koeficient prepočtu je 2,496, zaokruhlený 2,5). Pri hladine 20 ng/ml ( $\approx$  50 nmol/l) dochádza k supresii hladín parathormónu (prevencia sekundárneho hyperparathyreoidizmu), hladiny okolo 34 ng/ml sa považujú za potrebné na zvýšenie črevnej absorpcie kalcia. Zlepšenie neuromuskulárnej aktivity u starých ľudí sa zaznamenalo pri hladinách okolo 50 ng/ml. Uvažuje sa, že hladiny nad 50 ng/ml majú preventívny účinok voči vírusovým infekciám, čo je však predmetom súčasného výskumu a hľadaní ďalších súvislostí<sup>21</sup>.

Ďalšie výsledky podporujúce tieto argumenty predložila finska štúdia, ktorá preukázala vzťah medzi nízkymi

sérovými koncentráciami vitamínu D a akútymi respiračnými infekciami u mladých fínskych mužov vo vojenskej službe. Hladiny vitamínu D boli merané u 800 mužov v júli, a následne sa ďalší polrok sledovala ich absencia z dôvodov akútnejch respiračných infekcií. Skupina osôb so sérovou koncentráciou 25-OH-D vitamínu nižšou ako 40 nmol/l ( $\approx 16$  ng/ml) mala štatisticky viac dní absencie (4 dni v mediáne, 2 - 6 dní v kvartiloch 1 až 3), voči kontrolám (s hladinou v priemere  $80,2 \pm 29,3$  nmol/l), u ktorých vymeškanie činilo v mediáne iba 2 dni (0-4 dni v 1-3 kvartile), v incidenčnom pomere 1,63<sup>22</sup>.

Významné epidemiologické vzťahy medzi hladinami vitamínu D a akútymi infekciami horných dýchacích ciest preukázala aj sekundárna analýza dát z III. národného zdravotného a nutričného prieskumu v USA (NHANES III), na počte takmer 19 tisíc jedincov starších ako 12 rokov. Výskyt nedávnych akútnejch infekcií horných ciest dýchacích bol zaznamenaný u 24% účastníkov s hladinami 25(OH)D vitamínu nižšími ako 10 ng/ml, u 20% s hladinami medzi 10-30 ng/ml, ale iba u 17% s hladinami vyššími ako 30 ng/ml, pričom po adjustovaní na iné premenné sa závislosť medzi vitamínom D a výskytom infekcií HCD ukázala ako nezávisle asociovaná. Táto závislosť sa ukázala ešte silnejšia u jedincov, ktorí mali súčasne bronchiálnu astmu (odds ratio – pomer šancí 5,67) a chronickú obstrukčnú chorobu plúc (odds ratio-pomer šancí 2,26)<sup>52</sup>. Z rovnakého prieskumu (NHANES III) sa pri analýze 14 091 osôb, starších ako 20 rokov zistili po adjustovaní na vek, pohlavie, BMI, etnickú príslušnosť, fajčenie štatisticky významné rozdiely plúcnych funkcií (pri  $p < 0,0001$ ) pre FEV<sub>1</sub> 106 ml, pre FVC 142 ml, pri porovnaní najvyššieho a najnižšieho kvintila hladín vitamínu D (najvyšší kvintil s hladinami vitamínu D  $\geq 85,7$  nmol/l, najnižší kvintil s hladinami D vitamínu  $\leq 40,4$  nmol/l) v prospech osôb s najvyššími hladinami vitamínu D<sup>23</sup>.

Vzťah medzi koncentráciou vitamínu D v umbilikálnej krvi u novorodencov a prítomnosťou respiračnosyncícialného vírusu (RSV) ako najdôležitejšieho patogéna spôsobujúceho infekcie dolných dýchacích ciest skúmal u 146 jedincov Belderbos a spolupracovníci. Štúdia preukázala, že nízke hladiny vitamínu D boli asociované so zvýšeným rizikom vzniku infekcií dolných dýchacích ciest vyvolaných RSV v prvom roku života. Autori predpokladajú, že suplementácia vitamínu D u tehotných žien by mohla byť v prevencii týchto infekcií u detí do jedného roka dôležitou stratégiou<sup>24</sup>.

Významné kolísanie vitamínu D sa potvrdilo v epidemiologickej štúdii realizovanej vo Veľkej Británii na kohorte 7 437 osôb vo veku 45 rokov, v ktorej sa jednoznačne preukázali rozdiely podľa jednotlivých mesiacov v období od septembra 2002 do marca 2004. Najvyššie hladiny D vitamínu sa zistili vždy koncom leta (v mesiacoch september), najnižšie naopak v mesiacoch

február-marec. Muži mali pritom v priemere vyššie hladiny ako ženy v lete a na jeseň, nie však v zime a na jar<sup>25</sup>. Výrazné sezónne zmeny v počte návštev pacientov s respiračnými chorobami u lekára primárnej starostlivosti preukázalo 10-ročné sledovanie údajov databáz zdravotných poistovní v kanadskej provincii Ontario, pričom sa potvrdil jasný vzorec sezónnej variability pre bronchiálnu astmu, chronickú obstrukčnú chorobu plúc (CHOPC), pneumónie a infekcie horných dýchacích ciest, vo vzťahu k predchádzajúcej infekcii RSV a vírusom chrípky<sup>26</sup>.

### Bronchopneumónie (získané v komunité)

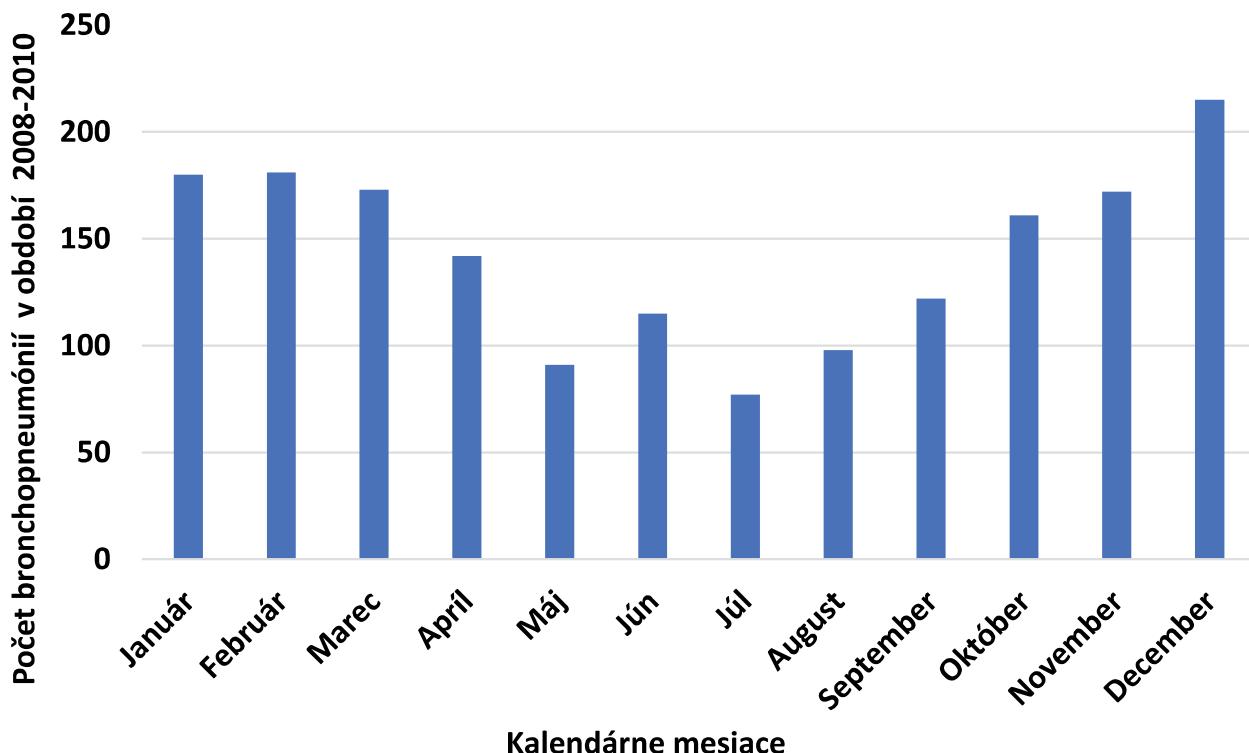
Magula sledoval počas troch rokov výskyt bronchopneumónií na troch spádových poliklinických ambulanciach pneumoftizeológie v rokoch 2008-2010, ktorý vyjadroval záchytnosť zo spádového územia okresu Nitra s počtom cca 140 tisíc obyvateľov. Najvyšší kumulatívny záhyt rádiologicky verifikovaných bronchopneumónií bol počas tohto obdobia sledovania vždy zimnom období – v mesiacoch december, január a február. Voči výskytu bronchopneumónií v letnom období (mesiace jún – august) bola zachytená štatistická významnosť na hladine pravdepodobnosti  $p=0,00026$ , štatisticky významný bol i výskyt v letnom období voči jesennému obdobiu ( $p=0,01016$ )<sup>27</sup>. – vid' Obr 1.

Cilloniz et al. – realizovali v Barcelone v období január 2003 – december 2014 prospektívnu observačnú štúdiu u 4431 pacientov s pneumóniou získanou v komunité (CAP), z nich mikrobiálnu etiológiu zistili u 1756 pacientov. Najčastejší výskyt CAP bol zaznamenaný v zimnom období, 2/3 prípadov boli zachytené v ostatných troch ročných obdobiach. Významné štatistické rozdiely zistili vo frekvenčnom zastúpení mikrobiologických vyvolávateľov CAP; *Streptococcus pneumoniae* bol zo všetkých mikrobiologických nálezov zachytený v zimnom období v 21%, kým v letnom období u 14% prípadov, vírusy chrípky boli zachytené najčastejšie v jesennom (6%) a zimnom období (5%) voči 3% na jar a 1% v lete. Sezonalitu zachytili aj pri *Legionella pneumophila* a polymikróbnej etiológii, v oboch prípadoch v najnižšej miere v lete, vo všetkých prípadoch so zachytenou štatistickou významnosťou  $p \leq 0,001$ <sup>28</sup>.

Z empirických poznatkov, epidemiologických, observačných či intervenčných štúdií rôzneho dizajnu sa zozbieralo dostatok poznatkov, ktoré vyjadrujú úzke vzťahy medzi akútymi respiračnými chorobami a vitamínom D, ktoré možno zhrnúť do dvoch záverov:

- vznik, vývoj a priebeh akútnejch respiračných chorôb závisí od východiskových sérových hladín vitamínu D, čím nižšie sú hladiny vitamínu D, tým častejší je vznik a ľahší priebeh týchto ochorení
- významnú úlohu má sezónna variabilita týchto infekcií,

**Porovnanie kumulatívneho počtu zachytených pacientov s  
bronchopneumóniou na ambulanciach poliklinického oddelenia  
pneumológie a ftizeológie podľa kalendárnych mesiacov  
v rokoch 2008-2010**



*Obr. 1: Porovnanie kumulatívneho počtu zachytených pacientov s bronchopneumóniou na ambulanciach poliklinického oddelenia pneumológie a ftizeológie Špecializovanej nemocnice sv. Svorada Zobor, n.o. podľa kalendárnych mesiacov v rokoch 2008 – 2010.*

ktorá je v inverznej korelácii s celoročným kolísaním hladín vitamínu D, ktoré sú vplyvom slnečného žiarenia v populácii najvyššie koncom letného obdobia

Tieto zistenia vysvetlovali aj otázky, či a ako môže arteficiálna (farmakologická) suplementácia vitamínu D (najmä D<sub>3</sub>) modifikovať výskyt, priebeh a prognózu ochorení respiračného traktu.

V Európe asi 42% dospelej populácie má deficit vitamínu D (meraného ako 25(OH) D vitamín – hladiny nižšie ako 20 ng/ml, t.zn. cca 50 nmol/l), pričom tento deficit je ešte výraznejšie vyznačený v populácii osôb s prítomnosťou plúcnych chorôb: CHOPC, bronchiálnej astmy a cystickej fibrózy<sup>29,30,31</sup>.

V systematickom prehľade a metaanalýze piatich randomizovaných štúdií (iné typy štúdií neboli zahrnuté) ukázali indickí autori<sup>32</sup>, že suplementácia D vitamínu v detskej aj dospelej populácii pri akútnejch respiračných chorobách (prechladnutie, chrípka a pneumónie) znižuje počty vypuknutých prípadov v skupinách, ktoré mají vitamín D suplementovaný (pomer šancí, odds ratio OR = 0.582 (0.417 – 0.812), p= 0.001).

V separátom rozdelení na detskú (2 štúdie) a dospelú populáciu (3 štúdie) – boli zachytené rovnaké výstupy,

avšak u dospelej populácie bez štatistickej významnosti. V detskej populácii to bolo (OR = 0.579 (0.416 – 0.805), p = 0.001) – metaanalýza štúdií (Urashima et al., 2010, Manaseki-Holland et al., 2010), v dospelej populácii (OR = 0.544 (0.278 – 1.063), p = 0.075) – zo štúdií (Aloia et al., 2007, Li-ng et al., 2009, Laaksi et al., 2010).

Juzeniene a kolektív sledovali sezónne zmeny v ultrafialovom žiareni B (UV-B) a ich vplyv na status vitamínu D a študovali pandemické a nepandemické chrípkové ochorenia v Švédsku, Nórsku, USA, Singapure a Japonsku na týždenných/mesačných hláseniacich incidencie a úmrtí. Boli hodnotené z pohľadu mesačných UV-B vplyvov. Nepandemické chrípkové ochorenia sa zväčša v miernom pásme objavovali v zimnej sezóne. Množstvo prijatého množstva UV-B žiarenia – vypočítali na základe biodozimetrických meraní vitamínu D a z vyšetrení vzoriek kože. Najnižšie dávky UV-žiarenia zistili v mesiacoch november až február, pričom vzhľadom na čas biosyntézy vitamínu D z provitamínu v koži a v pečeni (najmenej týždeň) sa zachytené hladiny 25-OH-vitamínu D v sére objavili o niečo neskôr. Najnižšie hladiny tak boli zachytené v mesiacoch február-marec. Z toho usúdili, že nízky stav vitamínu D môže zohrávať významnú úlohu

pri väčšine chrípkových ochorení a naopak, tieto dátá podporujú hypotézu, že vysoký vplyv UV-B žiarenia na hladinu vitamínu D v letnom období pôsobí voči chrípke protektívne<sup>33</sup>.

V neskôr publikovanom prehľade a metaanalýze randomizovaných kontrolovaných štúdií čínski autori v prevencii detských akútnejch respiračných infekcií u detí mladších ako 18 rokov pri zhodnotení štyroch štúdií poukázali na inkonzistentnosť výsledkov, preukázali sice redukciu rizika akútnejch respiračných infekcií (relatívne riziko - RR 0,79, 95 % CI, 0,55 – 1,13), avšak bez dostatočnej štatistickej významnosti. Iba u detí, u ktorých bola už predtým zistená bronchiálna astma, suplementácia vitamínom D znížila so štatistikou významnosťou riziko exacerbácií bronchiálnej astmy o 74 % (RR 0,26, 95 % CI, 0,11 – 0,59). Vzhľadom na heterogenitu zahrnutých štúdií by mali byť i tieto zistenia posudzované s opatrnosťou<sup>34</sup>.

## Chronické respiračné choroby

### Bronchiálna astma

Nárast bronchiálnej astmy a alergických chorôb ako následok deficitu vitamínu D sa dáva hypoteticky do súvislosti so „západným“ životným štýlom, najmä nedostatkom expozície slnečnému žiareniu v dôsledku trávenia väčšiny času vo vnútri<sup>35</sup>.

Dôležitým podporným faktorom je aj fakt, že so zvyšujúcou sa zemepisnou šírkou narastá aj prevalencia astmy a tieto pozorovania prispievajú k názoru, že významnú úlohu v patogenéze bronchiálnej astmy môže zohrávať i vitamín D<sup>36</sup>. V prierezovej talianskej štúdii u detí s bronchiálou astmou sa až u 53,3% detí zistila hladina vitamínu 25(OH) D v sére nižšia 20 ng/ml ( $\approx$  50 nmol/l). Nižšie hladiny vitamínu D sa spájali s horším priebehom a kontrolou astmy a horšími plučnými funkciami<sup>37</sup>.

Gupta a spol. zistili u detí so stredne závažnou a na steroidoch závislou astmou v porovnaní s deťmi bez astmy významné nižšie sérové hladiny 25(OH)D vitamínu. Je to porovnatelné i s inými štúdiami, ktoré súhlasne zistili zhoršenie plučných funkcií, zvýšenú potrebu užívania kortikosteroidov a častejšie exacerbácie astmy. Okrem toho u detí s astmou závislou na steroidoch tito autori ako prví preukázali i zmnoženie buniek hladkej svaloviny v respiračnom trakte *in vivo* v spojitosti s nízkymi hladinami vitamínu D v sére<sup>38</sup>, pričom *in vitro* štúdie už predtým potvrdili úlohu vitamínu 1,25(OH)2D v inhibícii zvýšenej remodelácie hladkej svaloviny dýchacích ciest<sup>39</sup>.

Ďalšími účinkami 1,25(OH)2D bolo zistenie, že znižuje reguláciu expresie MMP-9 a dezintegrínu a metaloproteázy (ADAM33), predtým identifikovanéj ako gén susceptibilný pre astmu, ktorý je zapojený do remodelácie dýchacích ciest<sup>40</sup>.

Vzťah deficiencie vitamínu D k imunitným funkciám

a normálnemu rastu je tak klúčom k pochopeniu patogenetických procesov pri chronických plučných ochoreniach. Úloha vitamínu D na T-bunkovú odpoveď bola preštudovaná už dávnejšie. T-bunky (najmä T-pomocné bunky – Th2) prispievajú k patogenéze astmy zvýšením tvorby cytokínov, najmä IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13. Sekrécia týchto cytokínov zohráva podstatnú úlohu v prepnutí (class switchingu) B-buniek na syntézu imunoglobulínu E, migrácii žírnych buniek a dozrievaní eozinofilov<sup>41</sup>.

Komplikáciami priebehu bronchiálnej astmy sú závažné exacerbácie ochorenia, ktoré nezriedka vyžadujú i hospitalizáciu a zvyšujú tak náklady na liečbu tohto ochorenia. V prierezovej štúdii 6-14 ročných detí s astmou v Kostarike popísali autori významný pokles exacerbácií astmy (vyžadujúcej hospitalizácie alebo návštevu na oddelení urgentnej medicíny) pri vysokých hladinách vitamínu D (OR = 0,05 pri 95% CI, 0,004 – 0,71; p = 0,03), spojené so zachytením nižších sérových hladín imunoglobulínu E, počtu eozinofilov a zníženej potreby užívania kortikosteroidov<sup>42</sup>.

Brehm a spol. tieto výsledky potvrdili aj v prospektívnej štúdii, kde komparovali sérové hladiny vitamínu D počas 4-ročného pozorovania severoamerických astmatických detí, a v súhlase s kostarickou štúdiou preukázali, že hladiny vitamínu D v sére nižšie ako 30 ng/ml ( $\approx$  75 nmol/l) boli spojené s vyšším výskytom exacerbácií astmy (OR = 1,5 pri 95% CI, 1,1 – 1,9; p = 0,01). Naviac, deti s deficitom vitamínu D, odhliadnuc od toho či užívali alebo neužívali inhalačné steroidy, mali vyššie riziko exacerbácie astmy ako deti užívajúce sice inhalačné steroidy, avšak mali dostatočné hladiny vitamínu D. Poukázal tak na úlohu vitamínu D v zlepšovaní odpovede na podávanú steroidovú liečbu, teda na znížovaní kortikorezistencia<sup>43</sup>.

### Chronická obstrukčná choroba pluč (CHOPC)

Vysoká prevalencia osteoporózy a osteopénie u pacientov s CHOPC môže navodiť spojitosť medzi deficitom vitamínu D a týmto chronickým respiračným ochorením<sup>44</sup>. Janssensová a spolupracovníci zistili v kohorte pacientov s CHOPC vysokú prevalenciu (40 – 80%) deficitu vitamínu D. Sérové hladiny 25(OH) vitamínu D korelovali s plučnými funkciemi, ktoré boli merané ako jednosekundová vitálna kapacita pluč (FEV1)<sup>30</sup>.

Podobné závislosti boli zistené i v už spomenutom prieskume NHANES III<sup>23</sup> (viď viessie).

Deficit vitamínu D bol preukázaný vo vzťahu k zvýšeným aktivitám metaloproteináz v spúte pacientov s CHOPC, z ktorých najmä zvýšená aktivita MMP-9 má vzťah k zvýšenej degradácii plučného parenchýmu. V štúdii na myšiach s knokautovaným receptorom pre vitamín D (VDR) sa zachytil rýchlejší rozvoj emfyzému pluč (redukcia parenchýmu pluč) so zvýšenými aktivitami

metaloproteináz, ako i zvýšený influx neutrofilov a makrofágov do plúc, čím sa aktivácia VDR dáva do spojitosť s patogenézou CHOCHP<sup>45</sup>.

Tieto súvislosti potvrdzujú aj viaceré epidemiologické štúdie. V štúdiu u severoamerických pacientov s ľažkou CHOCHP bolo u viac ako 40% všetkých pacientov zachytené zniženie sérových hladín 25(OH)vitamínu D pod 20 ng/ml ( $\approx$  50 nmol/l), avšak neboli zistený žiadny vzťah medzi deficitom vitamínu D a prvou akútnej exacerbáciou tohto chronického ochorenia<sup>46</sup>.

Pri pokusoch o suplementáciu vitamínu D pri CHOCHP v mesačnej dávke 100 000 IU (= 2,5 mg) sa Lehouckovi a spol. počas jednoročného sledovania nepodarilo preukázať zniženie incidence akútnych zápalových exacerbácií CHOCHP, avšak v post-hoc analýze v podskupine pacientov s hladinou vitamínu 25(OH)D nižšou ako 25 nmol/l ( $\approx$  10 ng/ml) navodila suplementácia vitamínom D zniženie frekvencie exacerbácií<sup>47</sup>.

Ani pri štúdiách iných autorov sa jednoznačný benefit suplementácie vitamínu D nepodarilo preukázať<sup>48</sup>.

V súčasnosti na overenie tejto nejednoznačnosti prebieha randomizovaná, placebov kontrolovaná štúdia PRECOVID, ktorá by na populácii 240 pacientov s CHOCHP (s hladinami 25 (OH) vit D nižšími ako 50 nmol/l ( $\approx$  20 ng/m) počas jedného roka podávania vitamínu D<sub>3</sub> (16 800 IU, t.j. = 0,42 mg) týždenne mala ako primárny cieľ sledovať počty akútnych exacerbácií CHOCHP<sup>49</sup>.

## Cystická fibróza plúc a karcinóm plúc

Deficit vitamínu D bol zaznamenaný aj pri iných chronických plúcnych chorobách, najmä cystickej fibróze, niektoré dátá udávajú aj karcinóm plúc, kde však vzjomné vzťahy medzi deficitom D vitamínu nie sú také jednoznačné ako napríklad pri rakovine hrubého čreva, prostata alebo prsníka.

## Záver

Posledné výskumy zamerané na funkcie a účinky vitamínu D preukázali, že okrem doteraz akceptovanej hlavnej úlohy vitamínu D v regulácii fosfokalciového metabolizmu, sa vynára úloha tohto vitamínu aj v regulácii imunitných funkcií organizmu, obrannyschopnosti, zápalu ale i bunkovej proliferácie.

Týmto účinkom vitamínu D sa okrem iných pripisuje aj potenciálne priaznivý účinok na stav zdravia, vrátane vplyvu na respiračné choroby z rôznych uhlov pohľadu (epidemiológie, závažnosti klinického priebehu, preventívnych a potenciálne terapeutických účinkov).

V epidemiologicky orientovaných výskumoch sa objasnili mnohé aspekty sezónneho výskytu respiračných chorôb, súvisiace aj s endogénnou tvorbou

vitamínu D účinkom slnečného (ultrafialového) žiarenia. Na príklade tuberkulózy ako prototype infekčného respiračného ochorenia sa v historickej skúsenosti tieto účinky vitamínu D (vtedy ešte nepoznaného) v predantituberkulotickej ére intuitívne a empiricky využívali v liečbe (strava s vysokým obsahom vitamínu D, účinky slnečných lúčov, a ī.).

Popri súčasných poznatkoch o vitamíne D, objavení jeho imunoregulačných funkcií, endogénnej tvorby v koži fotochemickým procesom po ožiareni ultrafialovými lúčmi (slnkom), epidemiologických súvislostiach medzi sérovou hladinou a zisteným priaznivým vzťahom k stavu zdravia, sa tieto fakty dostali do nového svetla. Priaznivý vplyv účinkov vitamínu D sa preukázal aj u širšieho spektra respiračných chorôb, nielen tuberkulózy.

Významný ústup výskytu akútnych infekcií horných dýchacích ciest, chrípky, bronchopneumónií v letnom a skorom jesennom období (v čase intenzívnejšieho slnečnéhosvitu) je preukazný len zo súhlasných údajov zdravotníckych databáz, ale i rôznych epidemiologických prieskumov, prierezových a intervenčných štúdií, ako i našich vlastných výsledkov. Výrazná sezonalita je teda jedným z hlavných znakov, ktoré charakterizujú vzťah akútnych respiračných ochorení a vitamínu D.

V prípade výskytu a závažnosti chronických respiračných chorôb (CHOCHP, bronchiálnej astmy, cystickej fibrózy, a pravdepodobne i karcinómu plúc) je možné konštatovať na základe množstva prác ich inverzný vzťah k sérovej hladine vitamínu D.

Deficit vitamínu D (laboratórne stanovenie v sére založené na meraní „poolu“ biologicky inaktívneho 25(OH)-D vitamínu s biologickým polčasom cca 15 dní – až z neho druhou hydroxyláciou v obličkách vzniká aktívna forma 1,25-(OH)<sub>2</sub> D vit) je veľmi častým a obvyklým sprievodným náležom pri väčšine chronických respiračných chorôb.

Tieto relatívne nové poznatky medzi vitamínom D a respiračnými chorobami, alebo vôbec stavom zdravia, však vyžadujú ďalšie skúmania. Sú to najmä otázky týkajúce sa suplementácie vitamínu D na zlepšenie stavu zdravia, prehodnotenia maximálnej dennej dávky vitamínu D, najmä vo vzťahu k jeho popisovanej toxicite, ako i možného terapeutického použitia vitamínu D v prípade konkrétnych (i respiračných) chorôb.

I keď existujú i všeobecné odporúčania expertov na racionálnu a bezpečnú suplementáciu vitamínom D pre oblasť respiračných chorôb – v dennej dávke okolo 1000 IU (= 0,025 mg vitamínu D<sub>3</sub>), ktorá by v podávaní od začiatku jesene zabezpečila dostatočnú hladinu vitamínu 25 (OH) D v sére počas zimného obdobia a tak optimalizovala stav nešpecifickej imunity jedinca

v prevencii infekčných ochorení alebo počas celého roka u ľudí so zvýšeným rizikom deficitu vitamínu D (úradníci, starší ľudia, imigranti neeurópskeho pôvodu)<sup>50</sup>, bude široké využitie D vitamínu ako potenciálneho terapeutického agens narážať na viacero prekážok<sup>51</sup>:

- stále nie sú celkom objasnené mechanizmy patogenézy, ktoré sú ovplyvňované rôznymi a paralelne prebiehajúcimi biologickými procesmi, preto ich nie je jednoduché od seba odlišiť,
- stále chýba dostatok presvedčivých dát z intervenčných štúdií pre viacero chorobných jednotiek, vrátane respiračných chorôb
- i keď sú prípravky s vitamínom D známe veľa rokov, v súhrne charakteristických vlastností (SPC) majú svoje zadefinované oblasti klinického použitia, ktoré zatiaľ oblasť praktickej respirologie nepokrývajú (použitie „off-label“), nehľadiac na možnosti indikácie laboratórneho stanovenia hladín vitamínu D pneumoftizeológom (pokiaľ vôbec na tieto vzťahy myslí),
- výraznému pokroku v tejto oblasti neprispievajú ani súčasné kroky farmaceutického výskumu, ktoré sú zatiaľ iba veľmi opatrné.

Napriek tomu sa však zdá (a dostupné údaje to indikujú), že vitamín D by mohol byť prospešný tak v prevencii, ako i v terapii najvýznamnejších respiračných chorôb (tak akútnych ako i chronických). Možno teda i v najbližších rokoch očakávať pretrvávajúci záujem o výskum v tejto oblasti.

**Literatúra**

1. Hobday RA. Sunlight therapy and solar architecture. *Med History* 1997; 42: 455-472.
2. Howson CR. Heliotherapy in pulmonary tuberculosis – its possibilities and dangers. *California Western Med* 1928; 29 (1): 25-30.
3. Greenhalgh I, Butler AR. Sanatoria revisited: sunlight and health. *J R Coll Physicians Edinb* 2017; 47: 276-80.
4. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, et al. IFN- $\gamma$  and TNF-dependent D<sub>3</sub>-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *J Immunol* 2007; 178 (11): 7190-7198.
5. Macrae DE. Calciferol treatment of lupus vulgaris. *Br J Dermatol* 1947; 59: 333-338.
6. Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defense to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1985; 66: 301-306.
7. Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D<sub>3</sub>,  $\gamma$ -interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57 (1): 159-163.
8. Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, et al. Gamma interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127: 596-603.
9. Liu PT, Stenger S, Tang DH, et al. Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 179: 2060-2063.
10. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol* 2009; November, 4, 1151.
11. De Sá del Fiol F, Barberato-Filho S, Cruz Lopez L, et al. Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(4): 355-361.
12. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37 (1): 113-119.
13. Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta analysis. *Drug Des* 2017; 11: 91-102.
14. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (2): 208-213.
15. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, et al. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 22.
16. Hassanein EG, Mohamed EE, Baess AI, et al. The role of supplementary vitamin D in treatment course of pulmonary tuberculosis. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2016; 65: 629-635.
17. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (9): 843-850.
18. Mathyssen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, et al. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127 (11): 775 - 784.
19. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg Camb* 1981; 86: 35-47.
20. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *Plos One* 2011; 6 (10): e25333.
21. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134:1129-1140.
22. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, 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.
23. 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: 3792-3798.
24. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011 Jun;127(6):e1513-20.
25. Hyppönen E, Power Ch. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. In *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860-868.
26. Moineddin R, Nie JX, Domb G, et al. Seasonality of primary care utilization for respiratory diseases in Ontario: A time series analysis. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 160.
27. Magula D. Respiratory diseases and pneumonia manifest of seasonal variability. An example from Nitra region in Slovakia. *Acta Fac Pharm Univ Comen* 2012; Suppl 6: 52-57.
28. Cilloniz C, Ewig S, Gabarrus A, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology* 2017; 22: 778-785.
29. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086.
30. 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.
31. Hejazi M, Modarresi Ghazani F, Entezari Maleki T. A review of Vitamin D effects on common respiratory diseases: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis. *J Res Pharm Pract* 2016; 5: 7.
32. Charan J, Goyal JP, Saxena D, et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* October-December 2012; 3: Issue 4.
33. Juzeniene A, Maa LW, Kwitniewski M, et al. The seasonality of pandemic and non-pandemic influenza: the roles of solar radiation and vitamin D. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 1099-1105.
34. Xiao L, Xing Ch, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015; 114: 1026-1034.
35. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1031-1035.
36. Krstic G. Asthma prevalence associated with geographical latitude and regional isolation in the United States of America and Australia. *PLoS One* 2011; 6: 18492.
37. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011; 158: 437-441.
38. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1342-1349.
39. Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)2D3 (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology* 2007; 12: 486-494.
40. Damera G, Fogle HW, Lim P, 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: 1429-1441.
41. Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 872-897.
42. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 765-771.
43. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, 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.
44. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209-218.
45. Sundar IK, Hwang JW, Wu S, et al. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406: 127-133.
46. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connell JE. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 286-290.
47. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2012; 156: 105-114.
48. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D<sub>3</sub> supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double blind, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 120-130.
49. Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, et al. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. *BMC Pulmonary Medicine* 2015; 15: 106.
50. Zitterman A, Pilz S, Hoffmann H, et al. Vitamin D and airway infection: a European perspective. *Eur J Med Res* 2016; 21: 14.
51. Herr Ch, Greulich T, Rembert A, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Resp Res* 2011; 12: 31.
52. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169 (4): 384-390.