

## Znaczenie witaminy D w chorobach atopowych u dzieci

### Significance of vitamin D in atopic disease in children

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36, 602 409 899

*Praca finansowana ze środków własnych*

#### Streszczenie

Alergia stanowi istotny problem w dzisiejszym świecie. Często jej podłożem jest atopia, czyli uwarunkowana genetycznie predyspozycja do nadmiernej produkcji przeciwciał klasy IgE. Do najczęstszych chorób alergicznych wieku rozwojowego należą: atopowe zapalenie skóry, astma, alergiczny nieżyt nosa, alergiczny nieżyt spojówek, alergie pokarmowe i pokrzywki. Udowodniony wpływ na rozwój chorób atopowych mają czynniki genetyczne, zakażenia wirusowe oraz czynniki środowiskowe. Ostatnio duże zainteresowanie wzbudza rola niedoboru witaminy D (cholekalcyferolu) w rozwoju tego rodzaju schorzeń. Witamina D oraz jej aktywne metabolity i syntetyczne analogi są tradycyjnie stosowane w postaci preparatów doustnych w celu regulowania homeostazy wapniowo-fosforanowej. Witamina D, wytwarzana w skórze z prekursora steroidowego, jest nieaktywnym biologicznie prohormonem. W organizmie ulega dwustopniowej enzymatycznej hydroksylacji (w wątrobie i nerkach) do utworzenia głównej aktywnej formy hormonalnej. Biologicznie najwyższą aktywność wykazuje metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>D. W celach diagnostycznych oznacza się stężenie 25(OH)D i 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Badania wykonane na dużych populacjach wskazują na ścisłą korelację pomiędzy długotrwałym niedoborem witaminy D a zaburzeniami metabolicznymi. Niedobór cholekalcyferolu w surowicy zwiększa ryzyko rozwoju choroby o podłożu autoimmunologicznym lub infekcyjnym. Jego działanie, wykraczające poza gospodarkę mineralną, wynika z pobudzenia pozanerkowego receptora dla witaminy D (VDR). Sugeruje się związek między spożyciem witaminy D przez kobiety w ciąży a ryzykiem wystąpienia chorób atopowych u ich dzieci. W świetle ostatnich badań cholekalcyferol jest czynnikiem immunoprotekcyjnym w chorobach autoimmunologicznych, ogranicza odpowiedź immunologiczną typu Th1 i przesuwają ją w stronę dominacji odpowiedzi typu Th2. Z niektórych przytoczonych publikacji wynika, że właściwa suplementacja witaminy D może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób o podłożu atopowym i autoimmunologicznym. Są również dane sugerujące wzrost ryzyka rozwoju chorób alergicznych w wyniku nadmiernej podaży witaminy D.

**Słowa kluczowe:** witamina D, alergia, astma, atopia, reakcja autoimmunologiczna

#### Summary

Allergy constitutes an important problem in today's world. Atopy, excessive IgE antibodies genetically determined predisposition is usual basis for allergy. Atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, enteral allergy's and nettle-rashes are the most common allergic diseases of child development age. Genetic factors, viral infections and environmental factors have proven influence in development of atopic diseases. Recently there is large interest in vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) role in development of atopic diseases. Oral forms of vitamin D<sub>3</sub> and its active metabolites and synthetic analogs are traditionally used to regulate calcium-phosphoric homeostasis. Vitamin D is typical inactive biologically prohormone created in skin tissues from steroid precursor. Two degrees of enzymatic hydroxylation (in liver and in kidneys) are needed to form main hormonally active form. 1.25(OH)<sub>2</sub>D is the most biologically active hormone. 25(OH)D and 1.25(OH)<sub>2</sub>D are marked in diagnostic goals. Large populations research point out strict correlation with long lasting vitamin D deficiency and metabolic disorders. Cholecalciferol serum deficiency increases autoimmune and infectious diseases risks. Vitamin D receptor (VDR) cholecalciferol stimulation is responsible for its actions exceeding mineral management. Children atopic diseases risk and low vitamin D pregnant women uptake correlation has been suggested. Recent researches show that cholecalciferol is autoimmune diseases immunoprotective factor, it limits Th1 immunological response and moves it into Th2 response domination.

According to same quoted publications it appears that proper vitamin D supplementation can decrease risks of atopic and autoimmune diseases. There are also data suggesting increase of occurrence of allergic diseases in case of excessive vitamin D supplementation.

**Key words:** vitamin D, allergy, asthma, atopic, autoimmune reaction

**A**lergia (gr. *allos* – ‘inny’, *ergos* – ‘reakcja’) to określenie, które po raz pierwszy w roku 1905 wprowadził austriacki pediatra Clemens Peter von Pirquet. Jest to swoista, niekorzystna reakcja zależna od wtórnej odpowiedzi immunologicznej na kontakt z obcym alergenem, zwykle nieszkodliwym dla osób zdrowych<sup>(1)</sup>.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się stały wzrost częstości występowania alergii na świecie, cechy atopii w Europie wykazuje około 25–35% populacji. W największym stopniu wzrost ten dotyczy dzieci. Atopia jest genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do wzmożonej produkcji przeciwciał klasy IgE<sup>(2)</sup>.

Do najczęstszych chorób alergicznych występujących w wieku rozwojowym zalicza się: astmę, alergiczny nieżyt nosa (ANN), alergiczny nieżyt spojówek (ANS), atopowe zapalenie skóry (AZS), alergie pokarmowe i niektóre rodzaje pokrzywek. Badanie przeprowadzone w 56 krajach wykazało, że częstość występowania AZS u dzieci w wieku 6–7 lat mieści się w przedziale 1,1–16%, a u dzieci w wieku 13–14 lat w granicach 1–17%<sup>(3)</sup>. Choroby atopowe są wynikiem ścisłego współdziałania czynników genetycznych, geograficznych i szeroko rozumianych czynników środowiskowych<sup>(1,2)</sup>. Ostatnie doniesienia wskazują także na związek stężenia witaminy D w surowicy krwi z występowaniem tychże schorzeń<sup>(4–7)</sup>.

## METABOLIZM WITAMINY D

Tradycyjnie doustne preparaty witaminy D, jej aktywne metabolity oraz syntetyczne analogi są stosowane w celu regulowania homeostazy wapniowo-fosforanowej w organizmie. Witamina D, wytwarzana w skórze z prekursora steroidowego, jest prohormonem nieaktywnym biologicznie. Jest metabolizowana w wątrobie przez enzymy cytochromu P450 (CYP450). Podlega enzymatycznej hydroksylacji do 25-hydroksycholekalcyferolu [kalcydiol, 25(OH)D], natomiast w kanalikach bliższych nerek pod wpływem enzymu 1 $\alpha$ -hydroksylazy 25-hydroksycholekalcyferol ulega kolejnej hydroksylacji do metabolitu 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, zwanego kalcytriolem [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Obecność tego enzymu wykazano także w komórkach endotelium, mięśni gładkich naczyń i makrofagach, co tłumaczy coraz większe znaczenie oddziaływania witaminy D na organizm człowieka<sup>(8)</sup>.

Biologicznie najwyższą aktywność wykazuje hormon 1,25(OH)<sub>2</sub>D. W celach diagnostycznych oznaczają się

stężenie 25(OH)D i 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Oznaczeń stężenia metabolitów witaminy D dokonuje się metodą radioimmunologiczną, radioimmunokompetycyjną lub metodą chromatografii gazowej wysokociśnieniowej.

Na podstawie wieloośrodkowych badań za prawidłowe przyjęto następujące wartości stężeń witaminy D i jej metabolitów w surowicy krwi:

1. witamina D: 1,3–47 nmol/l (0,5–18 ng/ml);
2. 25(OH)D – obejmuje 25(OH)D<sub>3</sub> i 25(OH)D<sub>2</sub>: 10–125 nmol/l (5–50 ng/ml);
3. 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 50–150 pmol/l (20–60 pg/ml).

Najlepszym wskaźnikiem stanu gospodarki witaminą D w ustroju jest stężenie 25(OH)D i 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Oznaczenie tych metabolitów ma wartość diagnostyczną w chorobach kości (niedobór jest przyczyną krzywicy i osteopenii) oraz w rozpoznaniu różnicowym hiperkalcemii. Nadmierna podaż witaminy D z pokarmami lub nadmierna synteza 1,25(OH)<sub>2</sub>D przez ziarniniaki może być przyczyną hiperkalcemii i hiperfosfatemii. U chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc synteza 1,25(OH)<sub>2</sub>D jest wzmożona, a w niedoczynności przytarczyc zmniejszona<sup>(9)</sup>.

Gruzoły przytarczyczne są miejscem syntezy PTH. Głównym regulatorem jego wydzielania przez przytarczycę jest stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy – hipokalcemia pobudza, a hiperkalcemia hamuje wydzielanie PTH. W nerkach parathormon zwiększa syntezę 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (pobudzając 1 $\alpha$ -hydroksylację) i wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach bliższych, a hamuje wchłanianie zwrotne fosforanów oraz w mniejszym stopniu również: sodu, wodorowęglanów, glukozy i aminokwasów w cewkach dalszych. W stanach niedoboru 1,25-dihydroksycholekalcyferolu stwierdza się wyraźną oporność kości na osteolityczne działanie PTH. W jelitach parathormon zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu za pośrednictwem 1,25-dihydroksycholekalcyferolu<sup>(10,11)</sup>.

## RECEPTOROWE I POZARECEPTOROWE DZIAŁANIE WITAMINY D

Działania terapeutyczne witaminy D i jej aktywnych metabolitów są przedmiotem stałego zainteresowania wielu ośrodków naukowych z dziedziny chemii, farmacji, jak również klinicystów.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone na dużych populacjach wskazują na ścisłą korelację pomiędzy długotrwałym niedoborem witaminy D a zaburzeniami

metabolicznymi. Witamina D jako hormon sekosteroidowy wykazuje także działanie hamujące nadmierną proliferację wielu typów komórek nowotworowych oraz epidermalnych keratynocytów, a także działanie proapoptotyczne i antyangiogenne<sup>(11)</sup>. Działanie witaminy D, wykraczające poza gospodarkę mineralną, wynika z pobudzenia pozanerkowego receptora dla witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR)<sup>(12)</sup>.

### IMMUNOTROPOWE DZIAŁANIE WITAMINY D

Witamina D odgrywa istotną rolę w mediowaniu wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, włącznie z modelowaniem immunotolerancji własnych antygenów. Zaburzenia tej odpowiedzi są spowodowane niedoborem cholekalcyferolu w surowicy, zwiększając ryzyko rozwoju choroby o podłożu autoimmunologicznym lub infekcyjnym<sup>(13-15)</sup>.

Większość komórek układu immunologicznego, w tym makrofagi i komórki dendrytyczne oraz limfocyty T CD4+ i CD8+, wykazuje ekspresję VDR. Aktywność 1 $\alpha$ -hydroksylazy w makrofagach, komórkach dendrytycznych i keratynocytach jest stymulowana przez cytokiny, a nie przez PTH, nie jest również hamowana przez kalcytriol. Aktywacja VDR hamuje komórki Th1, a pobudza rozwój komórek Th2. Wpływa modulująco na funkcje makrofagów i komórek dendrytycznych, sprzyjając tolerancji własnych antygenów. Indukuje również regulatorowe limfocyty T CD4+ i CD25+<sup>(16)</sup>. Stwierdzono obecność ekspresji białka CYP27B1 w lokalizacjach poza nerką, co stwarza możliwość lokalnej produkcji 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>(17)</sup>. W badaniach prowadzonych na modelu zwierzęcym dowiedziono, że witamina D bierze czynny udział w rozwoju płuc w życiu płodowym<sup>(18,19)</sup>.

Udowodniono, że 1,25(OH)<sub>2</sub>D reguluje różnicowanie i aktywację wielu komórek zaangażowanych w reakcje immunologiczne. Hamuje *in vitro* różnicowanie monocytów do postaci komórek dendrytycznych, przez co redukuje liczbę komórek prezentujących antygen, które z kolei stymulują limfocyty T. Również *in vitro* 1,25(OH)<sub>2</sub>D wywiera efekt supresyjny na komórki dendrytyczne, blokuje syntezę IL-12. Zwiększa wytwarzanie IL-10 i tym samym promuje funkcję limfocytów Th2<sup>(20,21)</sup>. Witamina D działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie syntezy IL-12 oraz ograniczenie nadmiernej produkcji TNF- $\alpha$ <sup>(22)</sup>.

Regulując syntezę cytokin i działając poprzez receptory, witamina D przeciwdziała reakcjom autoimmunologicznym, a jej niedobór zwiększa ryzyko tych reakcji w wyniku wzrostu produkcji limfocytów Th1<sup>(23)</sup>.

### WITAMINA D A UKŁAD ODDECHOWY

Witamina D wpływa na szczelność nabłonka skóry, jamy ustnej, jelita, dróg oddechowych oraz

moczowo-płciowych. Pobudza syntezę peptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Ekspresja receptorów VDR na makrofagach nasila fagocytozę, wpływa na chemotaksję oraz aktywuje wydzielanie nadtlenu wodoru przez monocyt<sup>(24)</sup>.

Majak i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 54 dzieci z rozpoznaną astmą IgE-zależną, kontrolowaną średnimi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych (ICS). Dzieci poddawane były swoistej immunoterapii (SIT). Podzielono je na trzy grupy. W pierwszej grupie w dniu immunizacji podawano prednizon, w drugiej – glikokortykosteroidy i witaminę D, a w trzeciej – jedynie placebo. Oceniano nasilenie objawów klinicznych, wyniki badań czynnościowych układu oddechowego, redukcję dziennej dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz obecność CD4+, CD25+ i Foxp3 (czynnik transkrypcyjny specyficzny dla komórek CD4+, CD25+, warunkujący ich różnicowanie), IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ . Po 3 miesiącach trwania badania stwierdzono wzrost ekspresji Foxp3 oraz stężeń IL-10 i IL-13 tylko w grupach drugiej i trzeciej. Zwiększenie produkcji TGF- $\beta$  odnotowano we wszystkich trzech grupach. Po 12 miesiącach uzyskano możliwość zmniejszenia dawki ICS o 25% w grupie pierwszej i o 50% w grupach drugiej i trzeciej. Najmniej zadowolającą kontrolę astmy obserwowano w grupie pierwszej. Badacze wysunęli wnioski, że prednizon negatywnie wpływa na SIT oraz na ekspresję Foxp3, natomiast działa głównie przeciwzapalnie, a nie immunomodulująco, jak wcześniej zakładano, oraz blokuje powstawanie tolerancji immunologicznej. Skojarzenie witaminy D z glikokortykosteroidem podawanym w czasie SIT chroni przed negatywnym wpływem glikokortykosteroidów<sup>(25)</sup>.

Litonjua i Weiss<sup>(4)</sup> udowodnili, że cholekalcyferol ogranicza odpowiedź immunologiczną typu Th1, wpływając na zmniejszenie wydzielania cytokin IL-2, INF- $\gamma$ , i przesuwa dominację komórkową w kierunku Th2 (wzrost wydzielania IL-4). W grupie pacjentów (astma steroido-oporna), u których stwierdzono zaburzenia odpowiedzi immunologicznej dotyczące limfocytów Th2, podanie witaminy D przywracało wrażliwość na glikokortykosteroidy poprzez indukcję limfocytów Treg regulatorowych wydzielających IL-10. Niedobór witaminy D<sub>3</sub> zwiększa ryzyko powstawania schorzeń związanych z nieprawidłową odpowiedzią typu Th1 (stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1., zapalne choroby jelit)<sup>(4)</sup>.

Hypönen i wsp.<sup>(26)</sup> w swojej wieloletniej obserwacji fińskich dzieci wykazali związek między suplementacją dużych dawek witaminy D<sub>3</sub>, nawet do 2000 IU dziennie (u dzieci w 1. roku życia), a zwiększeniem częstości występowania atopii i alergicznego zapalenia nosa w tej populacji 30 lat później. Autorzy sugerują, że zaobserwowany efekt był związany z dużymi dawkami witaminy D (znacznie przewyższającymi obecnie zalecane). Uważają, że konieczne jest dalsze prowadzenie badań

nad związkiem witaminy D a występowaniem chorób alergicznych<sup>(26)</sup>.

Kontrowersyjne wyniki badania LINA przedstawiła Weisse i wsp.<sup>(27)</sup> W swojej pracy podjęli dyskusję na temat negatywnego wpływu witaminy D na rozwój chorób atopowych. Stężenie witaminy D w surowicy oznaczono u ponad 600 kobiet ciężarnych, a następnie oceniano jej poziom i liczbę komórek Treg regulatorowych we krwi pępowinowej. Kolejnym etapem badania była dwuletnia obserwacja dzieci, w czasie której odnotowywano objawy chorób alergicznych, jak również monitorowano stężenia IgE całkowitej w surowicy oraz stężenia IgE swoistych dla alergenów pokarmowych i wziewnych. Wykazano wysoką korelację pomiędzy stężeniem witaminy D w surowicy ciężarnej matki a stężeniem witaminy D we krwi pępowinowej, a także ścisły związek pomiędzy wysokimi stężeniami witaminy D a niską liczbą komórek Treg regulatorowych we krwi pępowinowej, co zdaniem autorów przekłada się na większe ryzyko rozwoju chorób atopowych u dzieci w ciągu pierwszych dwóch lat życia<sup>(27)</sup>.

Errkola i wsp.<sup>(5)</sup> opisali badanie z udziałem ciężarnych kobiet z Finlandii (małe nasłonecznienie, duża częstość astmy w populacji). Jego celem było sprawdzenie, czy przyjmowanie witaminy D przez kobiety w ciąży ma wpływ na występowanie astmy, ANN i wyprysku alergicznego u ich dzieci. Badanym podawano witaminę D średnio w dawce 260 IU na dobę (w zależności od ilości witaminy D dostarczanej z pokarmem), przy zalecanej dawce 400 IU na dobę. Stwierdzono zmniejszoną częstość występowania astmy i ANN u dzieci, których matki przyjmowały witaminę D dodatkowo. Nie zaobserwowano tej zależności w przypadku wyprysku alergicznego. Autorzy zwracają uwagę, że w badaniu pozostawały głównie dzieci matek lepiej wykształconych, żyjących w lepszych warunkach socjalnych, co mogło mieć wpływ na wyniki<sup>(5)</sup>.

W innych badaniach dowiedziono, że wyższe stężenia witaminy D w surowicy kobiet ciężarnych zmniejszały częstość występowania obturacji drzewa oskrzelowego u dzieci w wieku 3 i 5 lat w porównaniu z dziećmi matek, u których wykryto niższe stężenia cholekalcyferolu w czasie ciąży<sup>(4)</sup>. W obserwacji Errkoli i wsp. stężenie witaminy D w surowicy krwi w III trymestrze ciąży było odwrotnie proporcjonalne do częstości atopii u dzieci w 9. roku życia<sup>(5)</sup>.

Przedmiotem wielu publikacji jest rola witaminy D w patogenezie astmy. Opierając się na przesłankach mówiących o tym, że suplementacja witaminą D może zapobiec rozwojowi astmy, zmniejszyć jej objawy oraz zwiększyć odpowiedź na działanie glikokortykosteroidów, badacze poddali ocenie efekty suplementacji witaminą D. Brano pod uwagę nasilenie objawów astmy oraz wyniki badań czynnościowych płuc. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 48 dzieci w wieku od 5 do 18 lat ze świeżo rozpoznaną astmą pierwsza

grupa otrzymywała glikokortykosteroid wziewnie z placebo, a druga glikokortykosteroid wziewnie z witaminą D. Po 6 miesiącach autorzy zaobserwowali znacząco mniejsze nasilenie objawów choroby u dzieci leczonych glikokortykosteroidem oraz witaminą D w porównaniu z dziećmi, które nie otrzymywały witaminy D. W obu grupach poprawa w zakresie wyników prób czynnościowych (FEV<sub>1</sub>) była porównywalna<sup>(6,7)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Niedobór witaminy D (stężenie w surowicy <20 ng/ml) często występuje zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z przewlekłymi chorobami zapalnymi i atopowymi. Jest to związane z dietą, aktywnością fizyczną, ze stosowaniem kremów z filtrami UVB i UVA oraz stale postępującą urbanizacją (mniejsze nasłonecznienie). Zachmurzenie, zanieczyszczenie powietrza, mgły istotnie zmniejszają ilość promieniowania UVB docierającego do powierzchni Ziemi<sup>(28)</sup>. Szerokie rozpowszechnienie ekspresji VDR w wielu tkankach stanowi podstawę do plejotropowych i pozaszkieletowych działań witaminy D. Wykazano istotny jej wpływ na nieswoistą obronę przed zakażeniami, dojrzewanie i różnicowanie komórek, ochronę przed stresem oksydacyjnym, indukcję apoptozy komórek nowotworowych, regulację ciśnienia tętniczego krwi oraz hamowanie odpowiedzi autoimmunologicznej<sup>(12,29)</sup>.

W świetle ostatnich badań cholekalcyferol jest czynnikiem immunoprotekcyjnym w chorobach autoimmunologicznych, ogranicza odpowiedź immunologiczną typu Th1 i przesuwają ją w stronę dominacji odpowiedzi typu Th2. Obniża wydzielanie cytokin typu IL-2 oraz INF- $\gamma$ .

Obecnie wyniki dotyczące wpływu witaminy D na rozwój chorób alergicznych są dyskusyjne i wymagają weryfikacji. Aktualne badania wskazują, że niedobór witaminy D jest istotnym problemem zarówno w populacji dziecięcej, jak i dorosłych.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Kowalski M.L.: Alergia i jej patofizjologia. W: Szczelklic A. (red.): Choroby wewnętrzne. Tom II, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1799–1800.
2. Dobrzańska A., Ryżko J.: *Pediatrics*. Podręcznik do Państwowego Egzaminu Lekarskiego i egzaminu specjalizacyjnego. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2004: 290.
3. Williams H., Robertson C., Stewart A. i wsp.: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 125–138.
4. Litonjua A.A., Weiss S.T.: Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1031–1035.
5. Errkola M., Kaila M., Nwaru B.I. i wsp.: Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated

- with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 875–882.
6. Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L. i wsp.: Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 52–58.
  7. Majak M., Olszowiec-Chlebna K., Smejda K., Stelmach I.: Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1294–1296.
  8. Shroff R., Knott C., Gullett A. i wsp.: Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 2227–2233.
  9. Kokot F., Franek E.: Choroby przytarczyc. W: Szczeklik A. (red.): Choroby wewnętrzne. Tom I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 1087.
  10. Ganong W.F. (red. pol. wyd.), Lewin-Kowalik J.: Fiziologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007: 21, 378–379.
  11. Kutner A., Paszkowska-Reymer T., Wietrzyk J.: Aktywne metabolity i analogi witamin D – aktualne wskazania i potencjalne terapie. *Standardy Medyczne. Pediatria* 2011; 8: 183–194.
  12. Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A. i wsp.: The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2850–2865.
  13. Schwalfenberg G.K.: A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the system and the critical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55: 96–108.
  14. Morris H.A.: Vitamin D: a hormone for all seasons – how much is enough? Understanding the new pressures. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 21–32.
  15. Bruce D., Ooi J.H., Yu S., Cantorna M.T.: Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2010; 235: 921–927.
  16. Adorini L., Penna G., Casorati M. i wsp.: Induction of transplantation tolerance by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 58–59.
  17. Płudowski P., Karczmarewicz E., Czech-Kowalska J. i wsp.: Działanie plejotropowe witaminy D – Fontanna Młodości; Nowe spożyczenie na witaminę D. 2011: 10–12.
  18. Zosky G.R., Berry L.J., Elliot J.G. i wsp.: Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1336–1343.
  19. Nguyen T.M., Guillozo H., Marin L. i wsp.: Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: L392–L399.
  20. Lin R., White J.H.: The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004; 26: 21–28.
  21. Penna G., Adorini L.: 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.* 2000; 164: 2405–2411.
  22. Cantorna M.T., Yu S., Bruce D.: The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29: 369–375.
  23. Cantorna M.T.: Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 60–64.
  24. Chun R.F., Adams J.S., Hewison M.: Back to the future: a new look at ‘old’ vitamin D. *J. Endocrinol.* 2008; 198: 261–269.
  25. Majak P., Rychlik B., Stelmach I.: The effect of oral steroids with and without vitamin D<sub>3</sub> on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 1830–1841.
  26. Hyppönen E., Sovio U., Wjst M. i wsp.: Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1037: 84–95.
  27. Weisse K., Winkler S., Hirche F. i wsp.: Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013; 68: 220–228.
  28. Płudowski P., Karczmarewicz E., Czech-Kowalska J. i wsp.: Witamina D u dzieci i młodzieży. Nowe spożyczenie na witaminę D. 2011: 43–44.
  29. Więcek A., Kokot F. (red.): Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom VI, Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 63–67.