

Rola witaminy D₃ w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

The role of vitamin D₃ in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis

MAŁGORZATA TOMASZEWSKA^{1/}, MARIOLA ZAGOR^{1/}, NATALIA RUSZKA^{2/}, ANTONI KRZESKI^{1,2/}

^{1/} Klinika Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

^{2/} Zakład Biologii Molekularnej i Translacyjnej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wprowadzenie. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest powszechną chorobą, która stanowi duże wyzwanie terapeutyczne. Jedną z teorii tłumaczącą rozwój PZZP zakłada wpływ niedoboru witaminy D₃ na funkcje immunologiczne w błonie śluzowej zatok przynosowych.

Cel pracy. 1. Ocena stężenia całkowitej i aktywnej witaminy D₃ we krwi u pacjentów z PZZP z polipami (PZZPzP) i bez polipów (PZZP) oraz osób zdrowych (K). 2. Korelacja uzyskanych wyników z danymi klinicznymi takimi jak SNOT-20, skala CT Lund-Mackay, występowaniem astmy oraz suplementacją witaminy D₃.

Materiał i metody. Badaniem objęto grupę 114 pacjentów. Oznaczono stężenie całkowitej (25(OH)D₃) oraz aktywnej (1,25(OH)₂D₃) witaminy D₃ we krwi u 32 pacjentów z PZZP, 34 pacjentów z PZZPzP oraz u 48 osób z grupy kontrolnej (K). U wszystkich pacjentów przeprowadzono ankietę SNOT-20 oraz analizowano wynik tomografii komputerowej zatok (wg skali CT Lund-Mackay).

Wyniki. Wykazano niewystarczający poziom 25(OH)D₃ oraz prawidłowy poziom 1,25(OH)₂D₃ we wszystkich grupach badanych; nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,05$). Poziom aktywnej i całkowitej witaminy D₃ nie korelował z wynikiem CT Lund-Mackay, SNOT-20 ani suplementacją witaminy D₃.

Wnioski. Stężenie całkowitej witaminy D₃ jest niewystarczające, niezależnie od badanej grupy. Konieczne są dalsze badania nad mechanizmami molekularnymi zależnymi od witaminy D₃ zachodzącymi w błonie śluzowej zatok przynosowych.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie zatok z polipami, przewlekłe zapalenie zatok bez polipów, witamina D₃, endoskopowa operacja zatok

Introduction. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common inflammatory disorder that is a challenging therapeutic problem. One of the theories behind the CRS pathophysiology is the idea that deficiency of vitamin D₃ influences innate immune functions in the paranasal sinuses.

Aim. 1. Assessment of total and active amount of vitamin D₃ in sera of CRS patients with (CRSwNP) and without nasal polyps (CRSsNP) and in healthy controls (HC). 2. Correlation of results with clinical data, i.e. SNOT-20 questionnaire, CT scan, presence of asthma, vitamin D₃ supplementation.

Material and methods. The research comprised 114 patients. The sera level of 25(OH)D₃ and 1,25(OH)₂D₃ was estimated in 48 HC, 32 patients with CRSsNP, 34 patients with CRSwNP with the average age 43 years. All patients were evaluated clinically according to the Lund-Mackay CT score, SNOT-20.

Results. There is suboptimal status of 25(OH)D₃ level and target concentration of 1,25(OH)₂D₃ in all studied groups, without statistically significant differences between the groups ($p > 0,05$) and seasons of the year ($p > 0,05$). The sera level of 25(OH)D₃ and 1,25(OH)₂D₃ does not correlate with Lund-Mackay CT score, SNOT-20 and vitamin D₃ supplementation.

Conclusions. Our data provided the evidence that there is suboptimal status of 25(OH)D₃ level in all studied groups. There is a need for further research on D₃-reliant molecular mechanisms in paranasal sinuses mucosa.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, chronic rhinosinusitis without nasal polyposis, vitamin D₃, endoscopic sinus surgery

Wykaz skrótów:

- PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów
 PZZPzP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami
 K – grupa kontrolna
 CYP27A1 – 25-hydroksylaza
 CYP27B1 – 1 α -hydroksylaza
 7DHC – 7-dehydrocholesterol
 VDR – receptor witaminy D₃
 SNOT-20 – kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych
 BMD – gęstość mineralna kości
 1 α ,25(OH)₂D₃ – 1 α ,25-dihydroksywitamina, bioaktywna witamina D₃
 25-OH D₃ – 25-hydroksycholekalcyferol, całkowita witamina D₃
 CT – tomografia komputerowa

WSTĘP

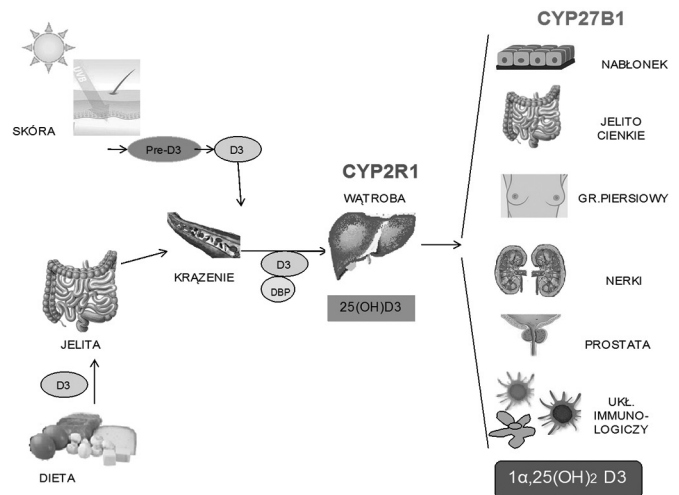
Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest jednym z najbardziej powszechnych problemów zdrowotnych na świecie i stanowi duży problem terapeutyczny. PZZP wywiera znaczny wpływ na jakość życia pacjentów, która jest często porównywalna lub niższa niż w przypadku wielu innych chorób przewlekłych takich jak: niewydolność serca, choroba wieńcowa czy przewlekła obturacyjna choroba płuc [1,2].

W leczeniu PZZP potrzebujemy wciąż nowych, bardziej doskonałych metod terapeutycznych. Z powodu złożonych, nie do końca jasnych mechanizmów molekularnych przyczyniających się do rozwoju PZZP nie wiemy daczego jedni ludzie są bardziej, a inni mniej podatni na zachorowanie, bądź też inaczej reagują na zastosowane leczenie. Istnieje niewiele danych na temat identyfikacji specyficznych molekuł, które mogą mieć kluczowe znaczenie w patomechanizmie PZZP. Jedną z teorii patofizjologii PZZP jest założenie, że witamina D₃ i jej receptory regulują funkcje immunologiczne na poziomie komórkowym błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych.

Bioaktywna witamina D₃ – 1 α ,25-dihydroksywitamina (1 α ,25(OH)₂D₃) jest syntetyzowana w następujący sposób: w keratynocytach warstwy podstawnej skóry właściwej pod wpływem promieniowania UVB (długość fali 290-315nm) 7-dehydrocholesterol (7-DHC) ulega fotochemicznemu przekształceniu (fotolizie) do cholekalcyferolu – prowitaminy D₃ [3,4]. Prowitamina D₃ uwalniana jest do krwiobiegu,

gdzie transportowana i rozprowadzana jest przez białka wiążące witaminę D (DBP).

Innym, niezależnym źródłem prowitaminy D₃ jest dieta. I tak prowitamina D₃ wchłania się z przewodu pokarmowego do krwiobiegu lub wyprodukowana w skórze po ekspozycji na promieniowanie UVB ulega dwukrotnej hydroksylacji. Najpierw w mitochondriach komórek wątroby pod wpływem 25-hydroksylazy (CYP2R1, CYP27A1) – enzymów z grupy cytochromu P450 zachodzi hydroksylacja przy węglu C25 powstaje 25-hydroksycholekalcyferol (25-OH D₃) – całkowita witamina D₃. Następnie głównie w mitochondriach kanalików proksymalnych nefronu (choć nie tylko – jak przedstawiono na ryc. 1.) przy udziale 1 α -hydroksylazy (CYP27B1) zachodzi drugi etap hydroksylacji do w pełni aktywnej postaci witaminy D₃, to znaczy 1 α , 25(OH)₂D₃ (kalcytriolu) [3] (ryc. 1).



Ryc. 1. Uproszczony schemat biosyntezy witaminy 1 α , 25(OH)₂D₃

Ekspresję 1 α -hydroksylazy (CYP27B1) zaobserwowano ponadto w keratynocytach, jelicie cienkim, gruczołach piersiowych, komórkach prostaty, w komórkach układu odpornościowego, takich jak: makrofagi, monocyty i komórki dendrytyczne [5]. W krążeniu 1 α ,25(OH)₂D₃ jest rozkładana przez enzym CYP24A1. W tkankach docelowych, 1 α ,25(OH)₂D₃ wiąże się z receptorem witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR). Działanie witaminy D₃ następuje głównie poprzez jej wiązanie z VDR, który działa jako czynnik transkrypcyjny analogicznie do działania receptorów hormonalnych [5]. Po aktywacji, VDR tworzy heterodimer z odpowiednimi receptorami retinoidów-X, a następnie wiąże się do elementów VDRE (*vitamin D response elements*) na promotorach genów docelowych regulując ich ekspresję [5]. W odpowiedzi na połączenie receptor

– ligand (VDR – witamina D₃) dochodzi do regulacji gospodarki wapniowej i wielu innych szlaków metabolicznych, w tym reakcji immunologicznych i odpowiedzi przeciwnowotworowej [7,8].

Powszechnie znane działanie witaminy D₃ jest związane z gospodarką wapniową: jelitową absorpcją wapnia z pożywienia, regulacją poziomu stężenia wapnia w surowicy i w homeostazie fosforanu wapnia, osteogenezie i osteolizie. Niedobór witaminy D₃ powoduje wady mineralizacji kości, co prowadzi do objawów klinicznych, takich jak krzywica u dzieci i osteomalacja u dorosłych. Niedobór witaminy D₃ i wapnia powoduje osteoporozę, zaburzenie charakteryzujące się małą gęstością mineralną kości (bone mineral density, BMD) i zwiększonym ryzykiem złamań [9].

Ostatnie badania wykazują również związek między stężeniem witaminy D₃ w surowicy, a występowaniem przewlekłych chorób zapalnych, takich jak: astma, miażdżyca, reumatoidalne zapalenie stawów, atopowe zapalenie skóry, zapalenie zatok przynosowych czy inne choroby autoimmunologiczne [6-8].

Jedną z teorii tłumaczącą przeciwwzpalne działanie witaminy D₃ jest indukcja ekspresji białka o właściwościach antybakteryjnych – katelicydyny (cathelicidin). Wykazano, że na skutek jakiegoś czynnika infekcyjnego np. prątka gruźlicy dochodzi do aktywacji zarówno ekspresji VDR jak również 1 α -hydroksylazy (CYP1B27) wskutek czego aktywna witamina D₃ indukuje powstawanie katelicydyny [10].

Zgodnie z ostatnimi wytycznymi referencyjnymi [11,12], zakłada się, że zakres stężenia witaminy D₃ całkowitej wskazujący na niedobór 25(OH)D₃ w surowicy wynosi [<20 ng/ml (<50 nmol/l)], stężenie niewystarczające [20-30 ng/mL (50-75 nmol/l)], a stężenie optymalne wynosi [30-50 ng/ml (75-125 nmol/l)].

Celem lepszego zrozumienia patogenezy PZZP wydaje się niezbędne zbadanie roli witaminy D₃ w tym schorzeniu. Ponieważ fizjologiczna rola witaminy D₃ i jej receptorów wykracza poza regulację metabolizmu kostnego, staramy się przybliżyć jej wpływ na PZZP.

Celem niniejszej pracy jest 1. ocena stężenia witamin: 25(OH)D₃ oraz 1,25(OH)₂D₃ w surowicy pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami (PZZPzP) i bez polipów nosa (PZZP) w porównaniu do grupy kontrolnej (K); 2. korelacja uzyskanych wyników ze skalą CT Lund-Mackay, SNOT-20, wiekiem, porą roku.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Badanie objęło 114 pacjentów w wieku od 18 do 83 r.ż., (średnia wieku 42 lata) poddanych endoskopowym operacjom zatok przynosowych z powodu przewlekłego zapalenia zatok z polipami i bez polipów oraz poddanych septoplastyce lub rynoseptoplastyce z powodu skrzywienia przegrody nosa lub deformacji nosa zewnętrznego w Klinice Otorynolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od lipca 2015 do marca 2016. Na podstawie badania podmiotowego oraz przedmiotowego z uwzględnieniem badania endoskopowego jam nosa, zgodnie z kryteriami klinicznymi EPOS 2012 [13] pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: I grupa (PZZP), n= 32, II grupa pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami (PZZPzP), n= 34, III grupa kontrolna pacjentów (K), n=48. Grupę kontrolną stanowili pacjenci poddani operacjom plastyki przegrody nosa lub nosa zewnętrznego z powodu skrzywienia przegrody lub nosa zewnętrznego, bez dolegliwości zatokowych, tj. bez rozpoznania PZZP. W tabeli I podsumowano dane badanej grupy.

Tabela I. Dane pacjentów z uwzględnieniem wieku, płci, skali CT Lund-Mackay, SNOT-20, występowania astmy, suplementacji witaminy D

	I (PZZP) n=32	II (PZZPzP) n=34	III(K) n=48
Płeć			
M	19	26	28
K	13	8	20
Wiek			
zakres	18-77	22-83	18-70
średnia	43	51	35
Średnia CT Lund-Mackay	6,8	16,5	0,81
Średnia SNOT-20	1,65	1,59	1,25
Astma	1	9	0
Suplementacja wit. D ₃	5	4	4

Oznaczanie witaminy D₃

U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie we krwi całkowitej witaminy D₃ – 25(OH)D₃, natomiast u 72 osób dodatkowo oznaczono poziom aktywnej witaminy D₃ – 1,25(OH)₂D₃.

Dane kliniczne

Wszyscy badani mieli wykonaną tomografię komputerową zatok przynosowych, ocenianą wg skali CT Lund-Mackay oraz mieli przeprowadzony kwestionariusz oceny dolegliwości zatokowych SNOT-20 (*Sino-Nasal Outcome Test*) [13-15].

Przeprowadzony został również wywiad odnośnie suplementacji witaminy D₃.

Analiza statystyczna. Do opracowania wyników statystycznych wykorzystano test t-Studenta.

WYNIKI

Stężenie całkowitej i aktywnej witaminy D₃ w zależności od grupy badanej

W badaniu wykazano, że stężenie całkowitej witaminy D₃ wg wartości referencyjnych Pludowskiego i wsp. [12] jest niewystarczające niezależnie od badanej grupy (brak różnic istotnych statystycznie ($p>0,05$) w stężeniach całkowitej witaminy D₃ między grupami). Z kolei, stężenie aktywnej witaminy D₃ jest optymalne we wszystkich grupach i nie wykazano istotności statystycznej między grupami ($p>0,05$) (tab. II).

Tabela II. Stężenie witamin D₃ całkowitej i aktywnej w badanych grupach ($p>0,05$)

Grupa	D ₃ całkowita [ng/ml]		D ₃ aktywna [pg/ml]	
	niedobór <20 poziom niewystarczający 20-30 norma 30-50	n	niedobór <25 norma 25-86,6	n
I (PZZP)	20,5	32	52,15	20
II (PZZPzP)	20,26	34	76,45	22
III (K)	21,125	48	57,7	29

n – liczba pacjentów

Stężenie całkowitej i aktywnej witaminy D₃ w zależności od pory roku

Zaobserwowano niedobór całkowitej witaminy D₃ u wszystkich pacjentów niezależnie od grupy w miesiącach od stycznia do marca (zima) oraz w grupie I (PZZP) niedobór obserwowano od września do grudnia (jesień). Co ciekawe, w grupie II (PZZPzP) najniższy poziom witaminy D₃ obserwowano w okresie letnim (od sierpnia do września) ($p>0,05$). Natomiast, nie wykazano zmian w stężeniu aktywnej witaminy D₃ niezależnie od pory roku i grupy badanej ($p>0,05$) (tab. III).

Stężenie całkowitej i aktywnej witaminy D₃ w zależności od danych klinicznych

Nie zaobserwowaliśmy istotnych statystycznie korelacji stężenia witaminy D₃ ze zmianami w CT wg skali Lund-Mackay, SNOT-20, astmą oskrzelową czy suplementacją witaminy D₃ (min. 1000 j/dobę przez co najmniej miesiąc) ($p>0,05$).

Tabela III. Stężenie witamin D₃ całkowitej i aktywnej w zależności od miesiąca (pory) w roku: A. lipiec-wrzesień (lato), B. październik-grudzień (jesień), C. styczeń-marzec (zima) w badanych grupach ($p>0,05$)

Grupa	D ₃ całkowita [ng/ml]	n	D ₃ aktywna [pg/ml]	n
I (PZZP)				
A	22,0	8	65,19	8
B	19,58	12	46,68	12
C	20,42	12	-	-
II (PZZPzP)				
A	19,89	9	73,23	9
B	23,25	13	56,91	13
C	17,5	12	-	-
III (K)				
A	26,18	17	56,09	17
B	23,14	10	55,11	10
C	15,95	21	50,6	2

n – liczba pacjentów

DYSKUSJA

W naszym badaniu wykazano, że stężenie całkowitej witaminy D₃ jest niewystarczające niezależnie od badanej grupy. W przeciwieństwie do naszych wyników Mostafa i wsp. [16], przedstawili, że poziom w surowicy całkowitej witaminy D₃ u pacjentów z alergicznym zapaleniem zatok przynosowych oraz PZZPzP jest znacznie niższy niż w grupie pacjentów z PZZP i grupie kontrolnej. Podobnie, Schlosser i wsp. wykazali, że niedobór całkowitej witaminy D₃ jest bardziej powszechny u pacjentów PZZPzP w porównaniu do PZZP, zwłaszcza w populacji afro-amerykańskiej [17].

Ponadto, nasze badania po raz pierwszy wykazały niedobór całkowitej witaminy D₃ u wszystkich pacjentów niezależnie od grupy i pory roku oraz brak istotności statystycznej między grupami ($p<0,05$). Zakładamy, że nasłonecznienie niezależnie od pory roku jest niewystarczające do produkcji witaminy D₃ w klimacie umiarkowanym.

Na podstawie naszych badań, które wykazały, że stężenie aktywnej witaminy D₃ jest optymalne we wszystkich grupach badanych niezależnie od pory roku. Może to wynikać z faktu niemiarodajnego oznaczania stężenia aktywnej formy witaminy D₃ 1 α ,25(OH)₂D₃ dla celów klinicznych. Stężenie aktywnej witaminy D₃ w surowicy może być w granicach normy, jak również podwyższone przy niedoborze całkowitej witaminy D₃. Występuje to w przypadku chorób zapalnych, u kobiet w ciąży przy braku niewydolności nerek, w sarkoidozie czy gruźlicy [18,19]. Na uwagę ponadto zasługuje fakt, że okres półtrwania 1 α ,25(OH)₂D₃ wynosi tylko 6-8 godzin, tak więc jej stężenie może różnić się w ciągu

jednej doby. Poza tym, badanie aktywnej witaminy D₃ jest trudniejsze technicznie i zarazem dużo droższe niż oznaczenie stężenia całkowitej witaminy D₃ [18]. Dlatego w naszych dalszych badaniach zaprzestaliśmy oznaczania aktywnej witaminy D₃. Rekomendujemy wykonywanie oznaczeń całkowitej witaminy D₃.

W naszych badaniach nie zaobserwowaliśmy istotnych statystycznie korelacji stężenia witaminy D₃ ze zmianami w CT czy SNOT-20. Inni autorzy stwierdzili, że obniżony poziom witaminy D₃ wiąże się wprost proporcjonalnie ze stopniem skali CT Lund-Mackay [20]. Dodatkowo stwierdzono, że poziom witaminy D₃ koreluje odwrotnie proporcjonalnie z liczbą komórek dendrytycznych (*dendritic cell*, DC) i odwapnieniem kości u pacjentów z PZZPzP [20]. Niedobór witaminy D₃ jest powszechnie obserwowany u 90% pacjentów z PZZPzP w populacji dziecięcej [22].

W naszym kolejnym badaniu (w druku) wykazaliśmy istnienie receptora witaminy D₃ (VDR) w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz istotne statystycznie zmniejszenie ekspresji jądrowej tego receptora w poszczególnych grupach badanych z PZZP w porównaniu do K ($p < 0,05$). Na podstawie naszych wyników zakładamy, że działanie witaminy D₃ może być upośledzone u chorych z PZZP z powodu niewystarczającego stężenia występującej lokalnie bioaktywnej witaminy D₃, zaburzenia w syntezie bioaktywnej witaminy D₃ lub przyspieszonej jej degradacji.

Pytanie czy witamina D₃ zmniejsza miejscowy stan zapalny lub czy istniejące zapalenie obniża stężenie witaminy D₃ pozostaje na podstawie naszych badań niejasne. Holick i wsp. [23] wykazali, że zwiększenie stężenia witaminy D₃ nieznacznie obniża większość markerów stanu zapalnego w przypadkach zapalenia na poziomie komórkowym. Jednakże, możliwe jest, że oba mechanizmy jednocześnie odgrywają rolę. Oznacza to, że witamina D₃

poprzez zmniejszanie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego może wpływać na metabolizm witaminy D₃ i tym samym obniżać swoje stężenie na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Przynajmniej jedno randomizowane badanie kontrolne pokazuje że suplementacja witaminy D₃ i utrzymanie jej poziomu w surowicy w zakresie normy może być klinicznie pomocne jako uzupełnienie leczenia stwardnienia rozsianego [24], aktywnej gruźlicy [25], reumatoidalnego zapalenia stawów [26] oraz toczenia rumieniowatego układowego [27]. Wszystkie decyzje kliniczne opierają się na analizie ryzyka w stosunku do korzyści. Ponieważ ryzyko przedawkowania, a tym samym działań niepożądanych witaminy D₃ jest niskie lub żadne [28], proponujemy rozważenie zastosowania suplementacji witaminy D₃ w PZZP z polipami i bez polipów.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wstępnych wyników oceny stężenia witaminy D₃ i różnic ekspresji jej receptora w błonie śluzowej nosa u pacjentów z PZZP (w druku) po skorelowaniu z danymi klinicznym staramy się wskazać pacjentów, którzy być może wymagają zmodyfikowanej metody terapeutycznej. Zakładamy hipotezę, że stosowanie miejscowo witaminy D₃ do jamy nosa lub doustnie może być skuteczne pod względem hamowania przewlekłego zapalenia w nabłonku.

WNIOSKI

1. Stężenie całkowitej witaminy D₃ jest niewystarczające, niezależnie od badanej grupy oraz pory roku.
2. Stężenie aktywnej witaminy D₃ jest niemiarodajne (nie świadczy o ilości całkowitej witaminy D₃) i nie ma znaczenia oznaczanie go w praktyce.
3. Konieczne są dalsze badania nad mechanizmami molekularnymi zależnymi od witaminy D₃ zachodzącymi w błonie śluzowej zatok przynosowych.

Piśmiennictwo

1. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2011, 121(12): 2672-8.
2. Wielgosz E, Mroczkowski E. Metody oceny jakości życia pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych. *Otorynolaryngologia* 2011, 10(2): 57-61.
3. Wierzbicka J, Piotrowska A, Zmijewski MA. The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol* 2014, 61(4): 679-86.
4. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science* 1982, 216(4549): 1001-3.
5. Brown AJ. Vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 1998, 32(2 Suppl 2): S25-39.
6. Stojanovic OI, Lazovic M, Lazovic M, et al. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. *Arch Med Sci* 2011, 7(2): 179-88.
7. Summerday NM, Brown SJ, Allington DR, et al. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. *J Pharm Pract* 2012, 25(1): 75-84.
8. Szekely JI, Pataki A. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med* 2012, 6(6): 683-704.

9. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med* 2014, 7(2): 179-92.
10. Renn CN, Sanchez DJ, Ochoa MT, et al. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J Immunol* 2006, 177(1): 298-305.
11. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013, 12(10): 976-89.
12. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013, 64(4): 319-27.
13. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012, 50(1): 1-12.
14. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 117(3 Pt 2): S35-40.
15. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 126(1): 41-7.
16. Mostafa Bel D, Taha MS, Abdel Hamid T, et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic fungal sinusitis, chronic rhinosinusitis, and chronic rhinosinusitis with polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016, 6(2): 185-90.
17. Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, et al. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014, 4(3): 196-9.
18. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004, 79(3): 362-71.
19. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001, 22(4): 477-501.
20. Wang LF, Lee CH, Chien CY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and are correlated with disease severity in Taiwanese patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013, 27(6): e162-5.
21. Mulligan JK, Bleier BS, O'Connell B, et al. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol* 2011, 164(3): 312-20.
22. Mulligan JK, White DR, Wang EW, et al. Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012, 147(4): 773-81.
23. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol* 2014, 6(1): e983401.
24. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83(5): 565-71.
25. 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).
26. Dehghan A, Rahimpour S, Soleymani-Salehabadi H, et al. Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2014, 73(5): 461-4.
27. Cutillas-Marco E, Marquina-Vila A, Grant WB, et al. Vitamin D and cutaneous lupus erythematosus: effect of vitamin D replacement on disease severity. *Lupus* 2014, 23(7): 615-23.
28. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, et al. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007, 86(3): 645-51.