

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında D Vitamininin Rolü

## The Role of Vitamin D in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

 Fatmanur Hümeýra ZENGİN<sup>a</sup>,  
 Makbule GEZMEN KARADAĞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>b</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 03 Dec 2018

Received in revised form: 15 Jan 2019

Accepted: 16 Jan 2019

Available online: 04 Feb 2019

Correspondence:

Fatmanur Hümeýra ZENGİN  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
humeyrazengin@hotmail.com

**ÖZET** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya çapında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; KOAH bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında dünyadaki ölümlerin ve engelliliğe ayarlanmış yaşam yılının en önemli üç nedeninden biridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar KOAH'lı bireylerin kontrol grubundan daha yüksek D vitamini eksikliği prevalansına sahip olduklarını ve D vitamini eksikliğinin; akciğer fonksiyonlarında ve immünitede azalma ve inflamasyonda artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. D vitamini metabolizmasının KOAH patofizyolojisine nasıl bağlı olabileceğinin altında yatan mekanizmalar genellikle karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. D vitamini; uzun yıllardır bilinen kalsemik etkilerinin yanında, daha az bilinen antimikrobiyal, immünolojik, havayolu yeniden yapılanması ve epigenetik regülasyon gibi nonkalsemik etkileri ile de KOAH'da önemli bir yere sahiptir. Ayrıca, iskelet kasi gücü ve inhale kortikosteroid kullanımı üzerine etkileri de son yıllarda dikkat çekmektedir. Henüz D vitamini ile KOAH arasındaki ilişki belirsiz olsa da D vitamini yetersizliği ile KOAH patogenezi, progresyon, alevlenmeler ve komorbiditeler arasındaki olası ilişki, D vitamini takviyesinin KOAH'ta yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, D vitamini takviyesi birçok çalışmada KOAH'lı bireylere ek yarar sağlamamış, sadece şiddetli D vitamini eksikliği olan hastalarda alevlenme azalması bildirilmiştir. Bu çalışmada, epidemiyolojik bulgulara ve alta yatan mekanizmalara odaklanılarak KOAH'ta D vitamininin rolü hakkında bilimsel literatürü gözden geçirmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH; D vitamini; VDR; akciğer hastalıkları; inflamasyon

**ABSTRACT** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important public health problem and one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. According to data from the World Health Organization; COPD is one of the three most important causes of death and disability-adjusted life-year among noncommunicable diseases in the world. Recent studies have shown that individuals with COPD have vitamin D deficiency and also vitamin D deficiency are associated with decreased lung function and immunity and increased inflammation. The mechanisms underlying how vitamin D metabolism may be linked to the pathophysiology of COPD are often complex and not fully understood. Vitamin D; has an important place in COPD with its known calcic effects for many years, as well as its noncalchemic effects such as lesser known antimicrobial, immunological, airway remodeling and epigenetic regulation. In addition, it has been noted in recent years for its effects on the use of skeletal muscle strength and inhaled corticosteroid. Although the relationship between vitamin D and COPD is unclear yet, the possible association between D vitamin deficiency and COPD pathogenesis, progression, exacerbations and comorbidities suggests that vitamin D supplementation may be beneficial in COPD. However, vitamin D supplementation has reported no exacerbation benefit for COPD patients in many studies, only a reduction in exacerbations in patients with severe D vitamin deficiency. In this review, we aimed to review the scientific literature on the role of vitamin D in COPD by focusing on epidemiological findings and underlying mechanisms.

**Keywords:** COPD; vitamin D; VDR; lung diseases; inflammation

**K**ronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); sık görülen, zararlı partiküller veya gazların yol açtığı havayolu ve/veya alveol anormalliklerinden kaynaklanan kalıcı solunum semptomları ve hava akımı

kısıtlılığı ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın karakteristiği olan kronik hava akımı kısıtlılığı; küçük hava yolu hastalıklarının (örneğin; obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliğinden oluşmakta ve katkıları kişiden kişiye değişmektedir.<sup>1</sup> KOAH, önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya çapında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. KOAH, 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve 2017 Global Hastalık Yükü Çalışması verilerine göre, bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında dünyadaki ölümlerin ve Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı [Disability Adjusted Life Years (DALY)]nın en önemli üç nedeninden biridir. KOAH yılda yaklaşık 3 milyon ölüm ve 81,6 milyon DALY ile ilişkilidir. KOAH'a bağlı DALY, 2007-2017 yılları arasında %17 artış göstermiştir.<sup>2,3</sup> Ülkemizdeki 2017 Ulusal Hastalık Yükü Çalışması sonuçlarına göre de DALY nedenleri arasında KOAH üçüncü sırada yer almış ve hastalık yükü 2000-2013 yılları arasında %11 artış göstermiştir.<sup>4</sup> Küresel olarak KOAH yükü, özellikle yüksek gelir grubundaki ülkelerde nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak daha da artacak gibi görünmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma, KOAH riskinin erkeklerde daha yüksek olduğunu ve yaşla birlikte bu riskin arttığını göstermektedir.<sup>5</sup> KOAH'ın şiddeti, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Küresel Girişim (GOLD) kriterlerine göre zorlu ekspiriyumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi [forced expiratory volume (FEV1)] yüzdesine dayanarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> KOAH'ta hastalık aktivitesi/progressyonunun biyolojik belirteçleri tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, alfa-1 antitripsin eksikliği ve sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişim riskini önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir. Ayrıca, KOAH'lı bireylerde proinflamatuvar sitokinler belirgin bir artış göstermekte ve KOAH'da görülen alveol yıkımının, kronik inflamasyon ve antioksidanların dengesizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> D vitamini, büyük kısmı ultraviyole (UV) güneş ışığının doğrudan etkisiyle deride üretilmekte olan ve az miktarda diyetle alınabilen yaşam için gerekli, yağda çözülebilen sekonder steroid bir prohormondur.<sup>7</sup> UVB ışınları epidermal hücreler tarafından absorbe edilir ve 7-dehidrokolesterolün B halkasını böler ve böylece pre-vitamin D<sub>3</sub> üretilir.

Pre-vitamin D<sub>3</sub> daha sonra hızla D<sub>3</sub> vitamini'ne dönüştürülür ve karaciğere gider. Karaciğerde, sitokrom P450 enzimleri (25-hidroksilazlar) tarafından 25-hidroksivitamin D (25-(OH)D)ye, daha sonra böbreklerde ve diğer birçok dokuda 1 $\alpha$ -hidroksilaz kullanılarak aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>)'e dönüştürülerek dolaşıma katılır.<sup>8</sup> Uzun yıllardır mineral ve kemik homeostazındaki rolü iyi tanımlanmasının yanında, vücutta çoğu doku ve hücrenin (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B-lenfositleri, monositler, akciğerler vs.) D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ü ve D vitamini reseptörü (VDR)nü bulundurmasının anlaşılmasıyla, D vitamininin daha pek çok biyolojik fonksiyonun olduğu anlaşılmıştır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hücre içinde VDR'ye bağlanarak, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı da içeren birçok fizyolojik süreçte yer alan 900'den fazla geni düzenlemektedir.<sup>7,9</sup> Ayrıca, aktif D vitamininin oluşumunu katalizleyen 1 $\alpha$  hidroksilaz enzimi havayolu epiteli, alveolar makrofajlar, dendritik hücreler ve akciğer içindeki lokal yerleşimli lenfositlerde üretilmektedir.<sup>10</sup> Son yıllarda KOAH'ta D vitamininin rolü üzerine çalışmalar giderek artmasına rağmen, D vitamini metabolizmasının KOAH patofizyolojisine nasıl bağlı olabileceğinin altında yatan mekanizmalar genellikle karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>11</sup> D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>12</sup> Ancak; birçok çalışmada D vitamini eksikliği, akciğer fonksiyonları ve hastalık şiddeti gibi bazı hastalık aktivite faktörleri göz önüne alındığında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Bu çalışmada, epidemiyolojik bulgulara ve altta yatan mekanizmalara odaklanılarak KOAH'ta D vitamininin rolü hakkında bilimsel literatürü gözden geçirmek amaçlanmıştır.

## KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, KOAH'luların sağlıklı insanlardan daha yüksek D vitamini eksikliği prevalansına sahip olduklarını ve D vitamini eksikliğinin; akciğer fonksiyonlarında ve immünitete azalma ve inflamasyonda artış ile ilişkili oldu-

ğunu göstermektedir.<sup>14-16</sup> Kopenhag Genel Nüfus Çalışması (20-100 yıl olan 35.153 kişi)'nda düşük 25-(OH)D vitamin konsantrasyonları ile KOAH'lı bireylerde artmış ölüm riski ilişkili bulunmuştur.<sup>17</sup> 2016 yılında yapılan bir meta-analizde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, serum D vitamini düzeylerinin KOAH'lı, şiddetli KOAH'lı ve KOAH alevlenmesi olanlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği KOAH riskinin ve şiddetinin artması ile ilişkili iken, KOAH alevlenmesi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>18</sup> Bununla birlikte, KOAH'lılar çeşitli nedenlerle D vitamini yetersizliği açısından yüksek risk altında düşünülmeli ve rutin olarak D vitamini düzeylerinin izlenmesi vurgulanmalıdır.<sup>19</sup> Yetersiz besin alımı, yaşlanma nedeni ile D vitamini sentezi için gereken cilt kapasitesinin azalması, daha az güneşe maruz kalma, glukokortikoid kullanımı ile artan katabolizma, böbrek fonksiyonlarındaki azalma, D vitamininin kaslarda veya yağ dokusunda depolanması gibi nedenler KOAH'lılarda D vitamini yetersizliğine neden olabilir.<sup>20</sup>

## D VİTAMİNİNİN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

### 1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA KALSEMİK ETKİLER

Osteoporoz; düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemiğin bozulması ile karakterize, kırıklığın ve kırık riskinin artmasına neden olan sistemik bir iskelet hastalığıdır. KOAH ve osteoporoz; yaş, sigara içimi, hareketsizlik, D vitamini eksikliği, sistemik inflamasyon ve kortikosteroid kullanımı gibi ortak risk faktörleri nedeni ile güçlü bir ilişki içindedir. Ağrı ve hareket azalması nedeni ile yaşlı bireylerde osteoporotik kırıklar sıklıkla önemli morbiditeye ve yaşam kalitesi kaybına neden olmaktadır. Osteoporoz riski altındaki KOAH'lılarda D vitamini eksikliğinin etkisi daha da belirgin olabilir. Ayrıca, vertebral kırıklar; kifozun artmasına ve göğüs kafesi hareketliliğinin azalmasına ve dolayısıyla pulmoner fonksiyonun daha da kötüleşmesine neden olabilir iken, kaburga kırıkları; hipoventilyasyona neden olabilir ve alevlenmelere yol açabilir ya da daha da kötüleştirebilir. D vita-

mini hem paratiroid hormon üzerine etkisiyle hem de matur osteoblastlardaki osteoprotegerin salgılanmasını artırarak osteoporozu önleyebilir.<sup>21</sup> Yapılan çalışmalarda, osteoporoz prevalansının, sağlıklı kontrollere göre kronik akciğer hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir.<sup>22,23</sup> Genetik faktörler sıklıkla osteoporoz için olası risk faktörleri olarak bildirilirken, genel nüfus araştırmalarında VDR geni ile osteoporoz KMY'nun ilişkisi dikkat çekmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] III'te, hava akımı kısıtlılığı, artmış osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiş ve özellikle ağır hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda riskin daha da arttığı bildirilmiştir.<sup>24</sup> Ayrıca femur kemik mineral yoğunluğu (FKMY), KOAH tanısı veya hava akımı kısıtlılığı olanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuş ve FKMY'deki her standart sapma düşüşü için KOAH mortalite riskinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır.<sup>25</sup> NHANES III osteoporoz ile ilişkili morbiditeyi saptamak ve önlemek için orta-şiddetli hava akımı kısıtlılığı bulunan hastalarda KMY ölçümünün önemini vurgulamaktadır.<sup>24</sup> Bu nedenle, tüm KOAH'lı bireylerde, en azından 20 ng/mL'nin üzerindeki seviyelere ulaşana kadar yeterli D vitamini takviyesi önerilmelidir. Bu uygulama, pulmoner inflamasyon ve diğer komorbiditeler için terapötik faydalar sağlanmasının yanı sıra, osteoporozu önleyerek de pulmoner fonksiyonu olumlu yönde etkileyecektir.<sup>11,20</sup>

### 2. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA NONKALSEMİK ETKİLER

D vitamini, uzun zamandan beri kalsemik etkilerle tanınmış olsa da daha az bilinen nonkalsemik etkilere sahiptir. Henüz D vitamini ile akciğer fonksiyonu arasındaki ilişki belirsiz olsa da D vitaminin sadece bir vitamin olmadığı, reseptörü (VDR) birçok dokuda bulunan pleiotropik bir prohormon olduğu anlaşılmıştır.<sup>18</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, VDR'ye bağlanarak birçok hedef geni düzenlerken, fare ve insan genomunun yaklaşık %3'ü D vitamini aracılığıyla regüle edilmektedir.<sup>26</sup> Bu nedenle D vitamini yetersizliği şimdiye kadar düşünüldüğünden daha fazla etkiye sahip olabilir. D vitamininin, akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği diğer mekanizma-

lar; inflamasyonu düzenleme, antimikrobik peptitleri indükleme ve/veya kaslar üzerindeki etkisi olarak düşünölmektedir.<sup>27</sup> Bir immün modölatör olarak VDR aracılığıyla D vitamini, doğuştan gelen bağışıklık yanıtını artırmakla kalmaz, aynı zamanda adaptif bağışıklık yanıtını da düzenler. DVR ve D vitamini bağlayıcı protein (VDBP)'in sadece kalsiyum metabolizması ile ilişkili hücrelerde değil; aynı zamanda iskelet kası, akciğerler, beyin, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B hücreleri ve doğal öldürücü hücreler gibi immün sistemi düzenleyen hücrelerde de mevcut olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Dahası D vitamini hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, apoptoz ve hücre içi adezyon ile ilişkili bulunmuştur.<sup>18</sup> Bu bulgulara dayanarak özellikle otoimmün, bulaşıcı hastalıklar ve kanserde, D vitamini metabolizmasının kalsiyum olmayan potansiyel etkilerine ilgi giderek artmaktadır.<sup>11</sup>

## 2.1. Antimikrobiyal Etki

KOAH, havayollarının anormal bir inflamatuvar yanıtı ile karakterizedir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelerin önemli tetikleyicileri olup, ilerlemesine katkıda bulunurlar. Bu nedenle, D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki potansiyel etkileri KOAH tedavisinde D vitaminini cazip hâle getirmiştir.<sup>28</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, çeşitli mekanizmalar yoluyla antimikobakteriyel, antibakteriyel ve antiviral etkilere sahiptir. Alveolar makrofajlar ve nötrofiller, patojenlerin tanımlanması ve fagositozu gibi geniş bir dizi konak savunma fonksiyonundan sorumludur. Bununla birlikte, KOAH'ta giderek artan kanıtlar alveolar makrofajların ve nötrofillerin antimikrobiyal işlevlerinde bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, KOAH'lı bireylerde alveolar makrofajların, alevlenmeler sırasında sıklıkla bulunan *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi bakterilerin fagositik alımını azalttığı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar ise 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün monositlerin solunum fonksiyonlarının yanı sıra fagositik kapasiteyi de geliştirebildiğini bildirmektedir. D vitamininin alveolar makrofaj fagositozu üzerindeki etkisi hâlen tartışmalıdır, ancak cathelicidin ve defensin-b2 gibi antimikrobiyal polipeptitler genetik olarak D vitamini yanıt elementi [vitamin D response element

(VDRE)] ihtiva eden promotörlerin kontrolü altındadır. D vitamini, bu polipeptitlerin üretimini uyarılmaktadır.<sup>29</sup> Cathelicidin ve defensin-b2 gibi antimikrobiyal peptitler akciğerlerde havayolu epitelyal hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller de dâhil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde üretilir ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi antibiyotik dirençli bakterilerin öldürülmesinde etkilidirler. VDRE, hem *cathelicidin* hem de *defensin-b2* genlerinin promotörlerinde tanımlanmış, bu da, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR sinyalizasyonunun bu genlerin transkripsiyonunu uyarabileceğini göstermiştir.<sup>11,29</sup> NHANES III'te serum 25(OH)D seviyeleri ile üst solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki incelenmiş ve ters ilişkili olduğu, bu ilişkinin astımlı ve KOAH olan bireylerde daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup> Yapılan bir çalışma, D vitamini eksikliği ile ilişkili bulaşıcı bir hastalık olan periodontitin, KOAH patogenezi şiddetlen-direbildiğini gösterilmiştir.<sup>31</sup>

## 2.2. İmmünolojik Etkiler

25(OH)D'nin 1-α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümünün başlangıçta esasen böbrek hücrelerinde olduğu düşünölmekte idi, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar; havayolu epitel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler dâhil olmak üzere akciğer immün sisteminin çeşitli hücrelerinde hem 25(OH)D hem VDR bulunduğunu ortaya koymaktadır. 25(OH)D'nin biyolojik açıdan aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüştürülmesi, akciğerlerde lokal olarak gerçekleşmekte ve bu şekilde immün modölatör işlevlerini yerine getirmek için otokrin veya parakrin bir etki ile hareket etmektedir.<sup>7</sup> 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, nükleer-faktör kappa B (NF-κB) inhibitör protein IκBα'nın upregülasyonu yoluyla NF-κB p65 aktivasyonunu bloke ederek, makrofajlar da dâhil olmak üzere birçok hücrede NF-κB'ye bağımlı olan sitokinleri doğrudan modüle etmektedir.<sup>32</sup> 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, proinflamatuvar Tip 1 sitokinlerin [interlökin-12 (IL-12)], interferon-gama (IFN-γ), IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) azalmasını, T-hücre adaptif bağışıklığını, IL-17, anti-inflamatuvar Tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-10) artışını ve düzenleyici T-hücreleri modüle eder.<sup>33</sup> Ayrıca, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün mitojenle etkinleşen pro-

tein kinazların aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuar etkiler uyguladığı gösterilmiştir.<sup>34</sup>

### 2.3. Havayolu Yeniden Yapılanması

Havayolu yeniden yapılanması; anormal derecede kalınlaşmış epitelyum, mukozada hipertrofi, alt epitelyal membran kalınlaşması, bileşimi bozulmuş fibröz, ekstraselüler matriks birikimi, anjiyogenez ve artmış havayolu düz kası kitlesi gibi yapısal değişikliklerle karakterizedir.<sup>35</sup> Havayolu yeniden yapılanması KOAH'ta tartışmasız en zor problemlerden biri olup, akciğer fonksiyonunun geri dönüşsüz kaybına yol açmaktadır. Günümüzdeki tedaviler inflamasyonu iyileştirebilirken, havayolu yeniden yapılanmasını önlemek veya tersine çevirmek için kanıtlanmış mevcut bir tedavi yoktur. Havayolu yeniden yapılanması, genellikle uzun süreli havayolu inflamasyonu sonucu olarak düşünülür, ancak astımlı çocukların solunum yollarında da görülmektedir.<sup>36</sup> Akciğer fibroblastları havayolu dokusunun onarımı ve yeniden yapılanmasında önemli rol oynamaktadır. Akciğer fibroblastlarının aracılık ettiği yetersiz doku onarımı KOAH gelişimine katkıda bulunabilir iken, aşırı miktarda fibroblast aracılı onarım, pulmoner parankima veya havayolları fibrozitine (hücre aralarındaki liflerin artması, lif dejenerasyonu) yol açabilir.<sup>37</sup> Çalışmalar, araşidonik asidin siklooksijenaz ile metabolizmasından türetilmiş bir lipid aracı olan prostaglandin (PGE2)'nin fibroblastlar tarafından aşırı üretilmesinin KOAH gelişimiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>38,39</sup> PGE2, fibroblastların başlıca eikozanoid ürünüdür ve KOAH fibroblastları tarafından aşırı üretilir ve salgılanır. Dahası, KOAH fibroblastları, diğer akciğer hastalıkları veya kontrol fibroblastlarına kıyasla PGE2 ile inflamasyonun indüklenmesine özellikle duyarlıdır.<sup>39</sup> KOAH'lıların akciğerlerindeki PGE2 seviyelerinin artmasının havayolu obstrüksiyonunun ciddiyeti ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>40</sup> Yapılan bir çalışmada; 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün mikrozomal prostaglandin E sentaz-1'i inhibe ederek in vitro kültürlenmiş akciğer fibroblastlarında PGE2 düzeylerini düşürdüğü ve 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazı stimüle ettiği ortaya koyulmuştur. D vitamini, sadece fetal akciğer fibroblastlarında değil, aynı zamanda erişkin akciğer fibroblastlarında PGE2 salı-

nımını inhibe etmiştir. D vitamini insan akciğer fibroblastlar tarafından PGE2 sentezini modüle ettiği bulguları, D vitamini fibroblast aracılı akciğer dokusu onarımını ve yeniden yapılanmasını düzenleyebileceğini düşündürmektedir.<sup>37</sup> Havayolu düz kas hücreleri (HDKH), havayolu kısıtlılığının önemli hücreleridir ve havayolu yeniden yapılanmasında kritik roller oynarlar. Hiperplazi ve fenotipik değişiklikler gibi HDKH'lerindeki değişiklikler havayolu yeniden yapılanmasının temel özelliklerindedir. Artmış ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimi ve ilişkili fibröz de katkıda bulunabilir. Havayolu düz kası (HDK), KOAH'lı bireylerin havayollarında artar ve kontraktil aktiviteye ek olarak, KOAH patogeneğinde merkezi olan kronik inflamasyon ve havayolu yeniden yapılanmasını modüle eden; adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerini salgılanmasını uyarır. Bu bağlamda artmış HDK kitlesinin olduğu mekanizmalar hâlâ açık değildir.<sup>35</sup> D vitamini eksikliği, HDK kitlesini ve bazal havayolu direncini artırarak akciğer yapısını değiştirmektedir.<sup>41</sup> D vitamini, HDK'nin büyümesini ve kontraktilesini etkileyerek ve transforme edici büyüme faktörü, TNF- $\alpha$  ve matriks metalloproteinazları inhibe ederek, antimikrobiyal yolları uyararak ve Treg aktivitesini baskılayarak havayolu yeniden yapılanmasını etkileyebilir.<sup>35</sup> Yapılan bir diğer çalışmada, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGFR)] 2 ve sinyal düzenleyici kinaz 1/2 aktivasyonunu baskılayarak ve "a disintegrin and metalloproteinaz 33"ü aşağı düzenleyerek VEGF kaynaklı HDK hücre çoğalmasını inhibe ettiğini göstermektedir.<sup>42</sup>

### 2.4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında

#### D Vitamini Eksikliğinin İskelet Kası Üzerine Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yaşlılarda D vitamini yetersizliği ile kas fonksiyonu ve fiziksel performans arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu bildirmektedir.<sup>43</sup> İngiltere'de 85 yaş ve üstü 845 kişi üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada; düşük D vitamini düzeylerinin özellikle erkeklerde kas gücü kaybını artırabileceği gösterilmiştir.<sup>44</sup> Kuzey İrlanda'da 51 KOAH'lı birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise kış mevsimi sonunda ölçülen serum

25(OH)D vitamini değerleri ile kas gücü arasında anlamlı bir ilişki bulunmaz iken, yaz mevsimi sonunda ölçülen 25(OH)D vitamini değerleri 50 nmol/L üstünde olanlarda kas gücünün anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>45</sup> Mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, iskelet kası güçsüzlüğü KOAH'ta mortalitenin bağımsız bir parametresi ve kritik bir belirteçdir.<sup>46</sup> Yapılan bir araştırmada KOAH'lı bireylerde sarkopeni prevalansı %25 olarak bildirilirken, hem düşük kas kuvvetinin hem düşük kas kitlesinin IL-6 ve hsTNF- $\alpha$  ile ilişkili olması sistemik inflamasyonun, stabil KOAH popülasyonunda sarkopeniye önemli bir katkı sağlayabileceğini göstermektedir.<sup>47</sup> KOAH'taki iskelet kası güçsüzlüğünde histon deasetilaz [histone deacetylase (HDAC)]'ın rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada ise, primer iskelet kası hücrelerinde RNA etkileşimi ile HDAC2 azalması; NF- $\kappa$ B asetillenmesi, bazal TNF- $\alpha$  üretiminde artış ve apoptoz yoluyla ilerleyici hücre ölümüne neden olmuştur. Bu sonuçlara göre; KOAH'taki iskelet kası zayıflığı, asetilasyon ve NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu yoluyla iskelet kasında HDAC2 azalmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.<sup>48</sup> Stabil KOAH'lı bireylerde iskelet kası zayıflığının VDR polimorfizmlerinden etkilenip etkilenmediğinin incelendiği bir çalışmada; FokI ve BsmI polimorfizmleri ile iskelet kas gücünün kuvvetli bir ilişkili içinde bulunduğu bildirilmiştir.<sup>49</sup>

### 3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE

#### D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE PULMONER FONKSİYONLAR

D vitamini eksikliği ile pulmoner fonksiyonlar arasındaki bağlantı için en güçlü kanıt NHANES III'ten gelmektedir. Kesitsel tipteki bu çalışma, D vitamini seviyeleri ile FEV1 ve zorlanmış vital kapasite [forced vital capacity (FVC)] arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir ( $p < 0,0001$ ).<sup>50</sup> Yaşlı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada; serum 25(OH)D ve paratiroid hormonu düzeyleri ile pulmoner fonksiyon arasındaki ilişki incelenmiş ve yaş, ırk, eğitim, sigara, boy, fiziksel aktivite, bilişsel kavrama, IL-6, kronik hastalıklar için ayarlama yapıldıktan sonra serum 25(OH)D düzeylerinin FEV1, FVC ve FEV1/FVC ile pozitif ilişkili olduğu, serum paratiroid hormonu ile FEV1, FVC veya

FEV1/FVC arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.<sup>51</sup> Yapılan bir başka çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri düşük olan KOAH'lı bireylerin ortalama FEV1 hacmi, yeterli olan KOAH'lı bireylerden daha düşük bulunmuştur. FEV1 ve serum 25(OH)D arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulunmakla birlikte, ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır.<sup>52</sup>

#### 4. D VİTAMİNİ YOLAĞININ EPİGENETİK REGÜLASYONU

Son yıllarda KOAH'ta D vitamini yolağının (D vitamini, VDR ve VDBP) önemi artmaya başlamıştır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> VDR'ye bağlanarak biyolojik işlevlerini yerine getirir. Ligand bağlandıktan sonra, retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturulur ve bu VDR/RXR kompleksi, hedef genlerin destekleyici bölgedeki spesifik genomik sekanslara (VDRE) bağlanarak gen ekspresyonu düzenlenmektedir.<sup>12</sup> Gen transkripsiyonunu düzenlemek için VDR/RXR heterodimer transkripsiyonal aktivatörler, kromatin yapısını düzenleyerek inflamatuvar genlerin ekspresyonunu modifiye eden nükleer enzimler olan histon asetiltransferaz ve HDAC ile etkileşime girer. HDAC'nin alveolar makrofajlardaki proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin baskılanmasında anahtar bir molekül olduğu bilinmektedir. HDAC, primer iskelet kası hücrelerinde RNA etkileşimi ile yıkılır iken; NF- $\kappa$ B aktivitesi, NF- $\kappa$ B asetilasyonu ve bazal TNF- $\alpha$  üretiminde artışa ve apoptoz yoluyla ilerleyici hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu nedenle, HDAC'de bir azalma KOAH'ta artmış inflamasyon ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda, KOAH'lı bireylerde HDAC azalmasının ve artmış histon asetilasyonunun hastalık şiddeti ve inflamatuvar sitokin geni ekspresyonu ile önemli bir korelasyona sahip olduğu görülmüştür.<sup>48</sup> KOAH'ta önemli olan bu epigenetik kromatin yeniden yapılanma olayları VDR'ye bağlı sinyal yolları ile düzenlenmektedir.<sup>12</sup> Kromozom 4q13 üzerinde bulunan GC geni tarafından kodlanmış bir serum protein olan VDBP; D vitamini taşımacılığında bağımsız antiinflamatuvar ve immün modülatör özelliklere sahiptir. Protein C5a ve C5a des-Arg'nin kompleman aracılıklı nötrofil kemotaksisini güçlendirmekte ve inflamasyon bölgelerinde makrofajları aktive etmektedir.<sup>53</sup> Nötrofiller

ve makrofajlar, KOAH'ta parankimal hasar ve havayolu inflamasyonu savaşmak için gereklidir. *VDBP* geninde (GC) birçok polimorfizm tesbit edilmiştir, en sık tanımlanan varyantlar; GC1F, GC1S ve GC2'dir. GC genotipine göre serum D vitamini, *VDBP* düzeyleri ve *VDBP* işlevleri değişmektedir ve bu değişkenlik birçok akciğer hastalığı ile ilişkilendirilmektedir.<sup>54</sup> Üç bin yüz kırk dört kişi üzerinde yapılan 11 çalışmanın meta-analizinde, *VDBP* gen polimorfizminin KOAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>55</sup> KOAH olan Korelilerde GC polimorfizmlerinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma; GC2 varyantını, D vitamini eksikliği için potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanır iken, genotip 1F-1S'yi koruyucu bir faktör olarak belirlemiştir. Sonuçlara göre, D vitamini eksikliğin ve GC polimorfizmlerinin havayolu obstrüksiyonu, egzersiz kapasitesi ve amfizemin şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>53</sup> Kromatin modifikasyonları ve proinflamatuvar genlerin modüle edilmesi, hücre döngüsü ve anti-mikrobiyal gen ekspresyonu üzerine D vitamini ve VDR epigenetini anlamak, kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarının tedavisinde D vitamininin moleküler epigenetik fonksiyonları hakkında bilgi ve kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde D vitamini takviyesiyle epigenetik temelli tedavinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

##### 5. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA İNHALE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI VE D VİTAMİNİ

İnhale kortikosteroid [inhaled corticosteroids (ICS)]ler, antiinflamatuvar etkileri nedeni ile KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ICS'ye klinik yanıt değişkenlik göstermekte ve bazı hastalar diğerlerine göre daha olumlu yanıt vermektedir. Günümüzde bu değişken tepkinin altında yatan nedenler iyi anlaşılammıştır.<sup>56</sup> Yapılan birçok çalışmada, D vitamini takviyesinin, astımlı monositlerde antiinflamatuvar ve kortikosteroid artırıcı etkiler gösterdiği ve düşük serum 25(OH)D düzeylerinin zayıf glukokortikoid yanıtı katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.<sup>57,58</sup> Ancak, KOAH'lı bireylerde bu ilişki gözlemlenmemiştir. Şiddetli KOAH'lı bireylerde yapılan bir çalışmada, başlangıç serum 25(OH)D seviyelerinin, ICS'ye verilen kısa süreli FEV1 yanıtlarındaki de-

ğişim ile ilişkili olmadığı, bir başka çalışmada da D vitamininin, steroidlerin antiinflamatuvar etkisini artırmadığı bulunmuştur.<sup>56,59</sup>

##### KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA D VİTAMİNİ TAKVİYESİ

D vitamini hipovitaminozu (yetersizlik ve eksiklik) ve KOAH dünya çapında önemli halk sağlığı sorunları arasındadır. KOAH, düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili olabilen, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde daha belirgin görülen iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları, metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, kanser ve depresyon gibi sistemik etkileri olan bir hastalıktır. D vitamini hipovitaminozu ile KOAH patogenezi, progresyonu, alevlenmeleri ve komorbiditeler arasındaki olası bağ, D vitamini takviyesinin KOAH'ta yararlı olabileceğini gündeme getirmiştir. Bu nedenle, KOAH'ta D vitamini takviyesinin mortalite veya diğer sonuç parametreleri üzerinde herhangi bir faydalı etkiye sahip olup olmadığını araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.<sup>10</sup> D vitamini takviyesi çalışmalarının çoğunda KOAH'lı bireylere ek yarar sağlamamış, ancak bazı çalışmalarda şiddetli D vitamini eksikliği olanlarda alevlenme azalması bildirilmiştir (Tablo 1).<sup>60-64</sup> KOAH alevlenmesi nedeni ile hastaneye yatan 70 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastaların yarısına intramusküler enjeksiyon yolu ile 300.000 IU D vitamini verilmiş ve Sağlıkla İlişkili Yaşam Kaliteleri (SİYK), hastanede kalış süreleri, tekrar hastaneye yatış ve mortalite oranları değerlendirilmiştir. Müdahale grubundaki hastaların D vitamini düzeylerinin düzeltilmesi ile 120 gün sonunda SİYK, plasebo grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükselmiştir; ancak hastanede kalış süreleri, tekrar hastaneye yatış ve mortalite oranları arasında bir fark gözlenmemiştir.<sup>65</sup>

##### SONUÇ

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri ile uzun yıllardır iyi bilinmektedir, ancak son yıllarda nonkalselik özellikleri nedeni ile daha fazla araştırılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, serum D vitamini sevi-

TABLO 1: KOAH'da D vitamini takviyesi ile ilgili çalışmalar.

Ülke	Çalışma periyodu	Popülasyon	Çalışma tipi	D vitamini takviyesi	Sonuç	Kaynak
Tahran		24 KOAH'lı hasta	Önce ve sonra, çift merkezli, klinik çalışma	000 IU D vitamini, ftalık 12 hafta	Solumum fon D vitamini ta	Moosavi ve Shoushtari, 2015 <sup>60</sup>
Mısır	2011-2013	61 KOAH'lı hasta 20 sağlıklı kontrol	Randomize kontrollü	siferol/ay 6 ay	D vitamini ta ek klinik yarar sağlamamıştır	Said ve Abd-Ehnaem, 2015 <sup>61</sup>
Hollanda	2012-2014	Toplam 50 KOAH'lı 24 katılımcı 26 plasebo	Randomize plasebo kontrollü-çift kör	1.200 IU/gün 6 ay	Solumum ka alevlenme o fark bulunmamıştır	Rafiq ve ark. 2017 <sup>62</sup>
Beçika	2008-2009	182 orta ve şiddetli KOAH'lı	Randomize plasebo kontrollü-çift kör	100.000 IU/4 haftada bir 1 yıl	KOAH'lı has D vitamini ta sıklığını azza olanlarda ta	Lehouck ve ark. 2012 <sup>63</sup>
Londra	2009-2012	D vitamini verilen: 122, plasebo: 118	Randomize çift-kör, plasebo kontrollü	6 aylık 2 doz (3 mg D <sub>3</sub> vitamini)	Serum 25(O) düşük olduğu alevlenmeye Ancak bu et bazal 25(OH) görülmemişt müdahalenin riski üzerine	Martineau ve ark. 2015 <sup>64</sup>

KOAH: Kronik



yeleri ile pulmoner fonksiyon arasında doz bağımlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, çalışmaların çoğunda, D vitamini takviyesi KOAH olan kişilere ek yarar sağlamamıştır. KOAH'ta D vitaminin rolü hakkındaki belirsizlikleri gidermek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuçlar, KOAH gelişiminde ve ilerlemesindeki D vitamininin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Fatmanur Hümeýra Zengin, Makbule Gezmen-Karadağ; **Tasarım:** Fatmanur Hümeýra Zengin, Makbule Gezmen-Karadağ; **Denetleme/Danışmanlık:** Makbule Gezmen-Karadağ; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Fatmanur Hümeýra Zengin, Makbule Gezmen-Karadağ; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatmanur Hümeýra Zengin, Makbule Gezmen-Karadağ; **Kaynak Taraması:** Fatmanur Hümeýra Zengin; **Makalenin Yazımı:** Fatmanur Hümeýra Zengin, Makbule Gezmen-Karadağ; **Eleştirel İnceleme:** Makbule Gezmen-Karadağ.

## KAYNAKLAR

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide To Copd Diagnosis, Management, and Prevention A Guide for Health Care Professionals 2017 Edition. p.33. Accessed November 1, 2017. [Crossref]
- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1859-922. [Crossref]
- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva: World Health Organization; 2018. p.41.
- Ulusal Hastalık Yükü Çalışması 2013. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2016. p.28. [Crossref]
- Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, Cosio BG, Flezar M, Koulouris N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research-a consensus document from six scientific societies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2593-610. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. Can Respir J. 2009;16(3):75-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gois PHF, Ferreira D, Olenski S, Seguro AC. Vitamin D and infectious diseases: simple bystander or contributing factor? Nutrients. 2017;9(7):651. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. Curr Allergy Asthma Rep. 2011;11(1):29-36. [Crossref] [PubMed]
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? Isr Med Assoc J. 2017;19(7):438-43.
- Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. Vitam Horm. 2011;86:217-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. Clin Respir J. 2017;12(2):382-97. [Crossref] [PubMed]
- Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between vitamin D status and exacerbation in COPD patients-a literature review. Respir Med. 2018;139:34-8. [Crossref] [PubMed]
- Janssens W, Decramer M, Mathieu C, Korf H. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease: hype or reality? Lancet Respir Med. 2013;1(10):804-12. [Crossref]
- Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. PLoS One. 2012;7(6): e38934. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- El-Shafey BI, El Srougy HA. Does serum 25 hydroxy vitamin D level play a role in COPD? Egypt J Chest Dis Tuberc. 2014;63(1):43-7. [Crossref]
- Çilingir BM, Günbatır H. [Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and levels of vitamin D]. Dicle Medical Journal. 2015;42(2):158-65. [Crossref]
- Færk G, Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG. Low concentrations of 25-hydroxyvitamin D and long-term prognosis of COPD: a prospective cohort study. Eur J Epidemiol. 2018;33(6):567-77. [Crossref] [PubMed]
- Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2597-607. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kentson M, Leanderson P, Jacobson P, Persson HL. The influence of disease severity and lifestyle factors on the peak annual 25(OH)D value of COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1389-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(8):630-6. [Crossref] [PubMed]
- Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. Chest. 2011;139(3):648-57. [Crossref] [PubMed]
- Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. Chest. 1999;116(6):1616-24. [Crossref] [PubMed]
- Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(12):1259-65. [Crossref] [PubMed]
- Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. Am J Med. 2003;114(1):10-4. [Crossref]
- Looker AC. Relationship between femur neck bone mineral density and prevalent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or COPD mortality in older non-Hispanic white adults from NHANES III. Osteoporos Int. 2014;25(3):1043-52. [Crossref] [PubMed]

26. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr*. 2011;2(3):244-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, Heijdra YF, Taube C, Daniels JM, et al. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. *BMC Pulm Med*. 2015;15:106. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. 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):384-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Zhang LL, Gong J, Liu CT. Vitamin D with asthma and COPD: not a false hope? A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):7607-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Banerjee A, Panettieri Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):266-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Solidoro P, Bellocchia M, Facchini F. The immunobiological and clinical role of vitamin D in obstructive lung diseases. *Minerva Med*. 2016;107:19-9.
34. Handsdotir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol*. 2010;184(2):965-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy*. 2014;7:23-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest*. 2013;144(3):1026-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(1):40-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Togo S, Holz O, Liu X, Sugiura H, Kamio K, Wang X, et al. Lung fibroblast repair functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease are altered by multiple mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):248-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Dagouassat M, Gagliolo JM, Chrusciel S, Bourin MC, Duprez C, Caramelle P, et al. The cyclooxygenase-2-prostaglandin E2 pathway maintains senescence of chronic obstructive pulmonary disease fibroblasts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):703-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Zhang J, Wu L, Qu JM, Bai CX, Merrilees MJ, Black PN. Pro-inflammatory phenotype of COPD fibroblasts not compatible with repair in COPD lung. *J Cell Mol Med*. 2012;16(7):1522-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Foong RE, Bosco A, Jones AC, Gout A, Gorman S, Hart PH, et al. The effects of in utero vitamin D deficiency on airway smooth muscle mass and lung function. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53(5):664-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Kim SH, Pei QM, Jiang P, Yang M, Qian XJ, Liu J. Effect of active vitamin D3 on VEGF-induced ADAM33 expression and proliferation in human airway smooth muscle cells: implications for asthma treatment. *Respir Res*. 2017;18(1):7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Suzuki T. [Update on recent progress in vitamin D research. EldecalcitolR and Fall Prevention]. *Clin Calcium*. 2017;27(11):1595-600.
44. Granic A, Hill TR, Davies K, Jagger C, Adamson A, Siervo M, et al. Vitamin D status, muscle strength and physical performance decline in very old adults: a prospective study. *Nutrients*. 2017;9(4):E379. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Carson EL, Poursahadi LK, Madigan SM, Baldrick FR, Kelly MG, Laird E, et al. Vitamin D status is associated with muscle strength and quality of life in patients with COPD: a seasonal prospective observation study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2613-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Bone AE, Heppul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. To M, Swallow EB, Akashi K, Haruki K, Natanek SA, Polkey MI, et al. Reduced HDAC2 in skeletal muscle of COPD patients. *Respir Res*. 2017;18(1):99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, Humphries SE, Roughton M, Moxham J, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):385-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. 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(6):3792-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Semba RD, Chang SS, Sun K, Cappola AR, Ferrucci L, Fried LP. Serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in older disabled community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67A(6):683-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Monadi M, Heidari B, Asgharpour M, Firouzjahi A, Monadi M, Ghazi Mirsaied MA. Relationship between serum vitamin D and forced expiratory volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Caspian J Intern Med*. 2012;3(3):451-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Park Y, Kim YS, Kang YA, Shin JH, Oh YM, Seo JB, et al. Relationship between vitamin D-binding protein polymorphisms and blood vitamin D level in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:731-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax*. 2010;65(5):456-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Wang YL, Kong H, Xie WP, Wang H. Association of vitamin D-binding protein variants with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):10774-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Kunisaki KM, Rector TS. Vitamin D and responses to inhaled fluticasone in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:29-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid enhancing actions of vitamin D in the monocytes of steroid resistant and steroid sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1744-52.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):699-704. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Mukherjee D, Parekh D, Dancer R, Ungurs M, Khirroya H, Turner AM. Can steroid insensitivity in COPD patients be restored using vitamin D? *Thorax Dec*. 2014;69:pA211-2. [[Crossref](#)]
60. Moosavi SAJ, Shoushtari MH. The effects of vitamin D supplementation on pulmonary function of chronic obstructive pulmonary disease patients, before and after clinical trial. *Diseases*. 2015;3(4):253-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Said AF, Abd-Einaem EA. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(1):67-73. [[Crossref](#)]
62. Rafiq R, Prins HJ, Boersma WG, Daniels JM, den Heijer M, Lips P, et al. Effects of daily vitamin D supplementation on respiratory muscle strength and physical performance in vitamin D-deficient COPD patients: a pilot trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2583-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):105-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Martineau AR, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Vitamin D supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):120-30. [[Crossref](#)]
65. Pourrashid MH, Dastan F, Salamzadeh J, Eslaminejad A, Edalatfard M. Role of vitamin D replacement on health related quality of life in hospitalized patients with "Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *Iran J Pharm Res*. 2018;17(2):801-10.