

Agnieszka Koniarek-Maniecka, Małgorzata Olszowiec-Chlebna,  
Daniela Podlecka, Joanna Jerzyńska, Iwona Stelmach

Otrzymano: 24.10.2018  
Zaakceptowano: 28.11.2018  
Opublikowano: 31.07.2019

## Wpływ leczenia kalcytriolem i cholekalcyferolem na gospodarkę wapniowo-fosforanową u pacjentów chorych na mukowiscydozę

### The effect of treatment with calcitriol and cholecalciferol on calcium and phosphate metabolism in patients with cystic fibrosis

Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Ośrodek Pediatriczny im. J. Korczaka, WWCOiT im. M. Kopernika, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Stelmach, Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Ośrodek Pediatriczny im. J. Korczaka, WWCOiT im. M. Kopernika, ul. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź, tel.: +48 42 207 47 26, faks: +48 42 677 63 58, e-mail: alergol@kopernik.lodz.pl

#### Streszczenie

U chorych na mukowiscydozę obserwuje się zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a także zaburzenia metabolizmu kości. Celem niniejszej pracy było porównanie wpływu 3-miesięcznej suplementacji kalcytriolem i cholekalcyferolem na gospodarkę wapniowo-fosforanową u pacjentów z mukowiscydozą. Badanie objęło 23 pacjentów w wieku 6–19 lat cierpiących na tę chorobę. Było to badanie *cross-over*, kontrolowane placebo. Odbyły się 3 wizyty, podczas których pobrano krew oraz mocz do analizy. Pacjenci byli leczeni cholekalcyferolem (1000 IU/dobę) lub kalcytriolem (0,5 µg 1,25OHD) oraz placebo, a następnie otrzymali leki zgodnie ze schematem *cross-over*. Druga wizyta odbyła się po 3 miesiącach. W surowicy krwi oznaczono stężenia: wapnia i fosforanów, parathormonu oraz 25OHD; w moczu określono wskaźnik wapniowo-kreatyninowy. Wykazano, że w wyniku 3-miesięcznej suplementacji kalcytriolem stężenie fosforanów znacząco się zmniejszyło, tj. z 1,48 mmol/l ( $\pm$ SD 0,27 mmol/l) do 1,35 mmol/l ( $\pm$ SD 0,20 mmol/l) ( $p = 0,021$ ). Stężenie wapnia wzrosło istotnie statystycznie po 3 miesiącach leczenia kalcytriolem, tj. z 3,50 mg/dl ( $\pm$ SD 2,60 mg/dl) do 4,35 mg/dl ( $\pm$ SD 3,35 mg/dl) ( $p = 0,001$ ). Poziom parathormonu statystycznie znacząco zmniejszył się po 3 miesiącach leczenia kalcytriolem, tj. z 36,54 pg/ml ( $\pm$ SD 17,61 pg/ml) do 29,36 pg/ml ( $\pm$ SD 13,08 pg/ml) ( $p = 0,019$ ). W grupie suplementacji cholekalcyferolem nie obserwowano zmian stężenia fosforanów, wapnia i parathormonu. Suplementacja cholekalcyferolem i kalcytriolem nie wpłynęła na surowicze stężenie 25OHD. U chorych na mukowiscydozę suplementacja kalcytriolem w dawce 0,5 µg jest bezpieczna i ma korzystniejszy wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm kostny niż cholekalcyferolem w dobowej dawce 1000 IU.

**Słowa kluczowe:** witamina D, dzieci, mukowiscydoza

#### Abstract

Cystic fibrosis patients are characterised by disorders of fat-soluble vitamin absorption and bone metabolism. The aim of this study was to compare the effect of 3-month supplementation with calcitriol and cholecalciferol on calcium-phosphate balance in patients with cystic fibrosis. The study included 23 cystic fibrosis patients aged from 6 to 19 years. It was a *cross-over*, placebo-controlled trial. There were 3 visits during which blood and urine were collected for analysis. The patients were treated with cholecalciferol (1,000 IU/day) or calcitriol (0.5 µg 1,25OHD) and placebo, and then received medications according to the *cross-over* regimen. The second visit took place after 3 months. The concentration of calcium, phosphate, parathyroid hormone and 25OHD were determined in blood serum; calcium/creatinine index was determined in urine. It was shown that after 3-month supplementation with calcitriol, the phosphate concentration decreased significantly, from 1.48 mmol/L ( $\pm$ SD 0.27 mmol/L) to 1.35 mmol/L ( $\pm$ SD 0.20 mmol/L) ( $p = 0.021$ ). The calcium concentration increased significantly after 3 months of calcitriol treatment, from 3.50 mg/dL ( $\pm$ SD 2.60 mg/dL) to 4.35 mg/dL ( $\pm$ SD 3.35 mg/dL) ( $p = 0.001$ ). The level of parathyroid hormone decreased significantly after 3 months of treatment with calcitriol, from 36.54 pg/mL ( $\pm$ SD 17.61 pg/mL) to 29.36 pg/mL ( $\pm$ SD 13.08 pg/mL) ( $p = 0.019$ ). In the cholecalciferol supplementation group, there were no changes in phosphate, calcium or parathyroid hormone concentrations. Supplementation with either cholecalciferol or calcitriol did not affect serum 25OHD levels. In patients with cystic fibrosis, calcitriol supplementation at a dose of 0.5 µg is safe and has a more beneficial effect on the calcium-phosphate metabolism and bone metabolism than that of cholecalciferol at a daily dose of 1,000 IU.

**Keywords:** vitamin D, children, cystic fibrosis

## WSTĘP

**M**ukowiscydoza (*cystic fibrosis*, CF) jest dość częstą chorobą genetyczną w populacji rasy białej<sup>(1-3)</sup>. W obrazie klinicznym zazwyczaj dominują charakterystyczne objawy ze strony układu oddechowego. Jednak u większości chorych stwierdza się niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego<sup>(1-3)</sup>. CF, mimo optymalnego leczenia, prowadzi u części pacjentów do niedożywienia. Wynika to przede wszystkim z niedostatecznego – względem zapotrzebowania – poziomu spożycia, ale też gorszego wykorzystania składników odżywczych z powodu upośledzonej funkcji trzustki i niedostatecznego wydzielania enzymów trzustkowych. Jest to czynnik wpływający na przeżywalność chorych na CF<sup>(1,3)</sup>. U pacjentów z CF należy zwrócić uwagę na zwiększone zapotrzebowanie na energię, co jest spowodowane podwyższoną podstawową przemianą materii, jak również nasilonym wysiłkiem przy oddychaniu i kaszlu, walką organizmu z częstymi infekcjami – szczególnie tymi przebiegającymi z gorączką – oraz stratami składników odżywczych wydalanymi wraz z kałem. Biegunka tłuszczowa to najczęstszy objaw związany z upośledzeniem trawienia bądź nieprawidłowym wchłanianiem tłuszczów w przewodzie pokarmowym. Poza prawidłowym żywieniem konieczne są suplementacja enzymów trzustkowych zastępujących funkcję niewydolnej trzustki i zapewniających lepsze trawienie pokarmów oraz dodatkowa podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Mimo suplementacji enzymów trzustkowych nadal obserwuje się zaburzenia wchłaniania tłuszczów, w tym witamin w nich rozpuszczalnych (A, D, E, K)<sup>(1,4,5)</sup>. Obecnie zalecana podaż witaminy D u chorych na CF wynosi dla dzieci w wieku od 1 roku do 10 lat: 800 IU/dobę (górną limit dawki 2000 IU/dobę), a u dzieci powyżej 10 lat: 4000 IU/dobę<sup>(2)</sup>. U pacjentów z CF coraz częściej obserwowane są zaburzenia metabolizmu kości pod postacią osteopenii i osteoporozy. Czynnikiem ryzyka tych zaburzeń – oprócz niskiego stężenia witaminy D – mogą być kortykoterapia, obniżona aktywność fizyczna oraz niska masa ciała<sup>(1,2)</sup>. Podstawową rolę witaminy D stanowi utrzymywanie homeostazy mineralnej poprzez zwiększenie absorpcji jelitowej oraz resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych wapnia i fosforanów. W kościach natomiast jest ona niezbędna do prawidłowej mineralizacji, przebudowy i procesów wzrostu. Zapewnia właściwy poziom wapnia i fosforu w surowicy. Stymuluje również wytwarzanie kolagenu przez osteoblasty<sup>(1-3)</sup>. Dostarczona do organizmu z diety czy też zsyntetyzowana w skórze ulega 2-krotnej hydroksylacji: w wątrobie z wytworzeniem 25-hydroksywitaminy D i w nerkach z wytworzeniem aktywnej postaci witaminy D – 1,25-dihydroksywitaminy D, czyli kalcytriolu. Chociaż 1,25OH-dihydroksywitamina D jest aktywną postacią witaminy D, to jednak jej stężenie w surowicy nie powinno być rutynowo oceniane. Wynika to z faktu, że jej stężenie w osoczu może być różne w odmiennych jednostkach chorobowych oraz że okres jej półtrwania wynosi zaledwie

6–8 godzin<sup>(1,4)</sup>. Głównym krążącym metabolitem witaminy D jest 25OH witamina D, której surowicze stężenie jest wskaźnikiem ilości witaminy D w organizmie. Okres półtrwania tej postaci witaminy D wynosi około 3 tygodni. Optymalne jej stężenie to takie, przy którym wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego nie jest zmniejszone, a stężenie parathormonu (PTH) nie ulega zwiększeniu<sup>(2,3)</sup>. Przy podejrzeniu nadwrażliwości lub przedawkowania witaminy D wskazana jest ocena wskaźnika wapń/kreatynina, który określa ilość wapnia w badanym moczu w przeliczeniu na wydaloną kreatyninę.

Celem pracy było porównanie wpływu 3-miesięcznej suplementacji kalcytrolem i cholekalciferolem na gospodarkę wapniowo-fosforanową u pacjentów chorych na CF.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono od września 2015 do kwietnia 2016 roku. Objęto nim 23 pacjentów z CF obojga płci w wieku 6–19 lat (średnia wieku badanych wynosiła 16,5 roku), objętych opieką Poradni Leczenia Mukowiscydozy w Ośrodku Pediatricznym im. J. Korczaka w Łodzi. Wyłączone z badania były dzieci, które otrzymywały sterydy doustne w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem analiz.

Było to badanie przeprowadzone metodą *cross-over* kontrolowane placebo. W jego ramach odbyły się 3 wizyty. Podczas pierwszej z nich pacjenci włączeni do badania zostali poinformowani o celu dokonywania analiz. W trakcie tej wizyty pobrano 10 ml krwi oraz próbkę moczu do badań laboratoryjnych. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup:

- cholekalciferolu – otrzymujących 25OHD (1000 IU/dobę) oraz placebo kalcytriolu doustnie;
- kalcytriolu – otrzymujących 0,5 µg 1,25OHD oraz placebo cholekalciferolu doustnie; zastosowaną dawkę kalcytriolu oparto na dostępnym piśmiennictwie<sup>(6)</sup>.

Podczas drugiej wizyty, która odbyła się po 3 miesiącach od pierwszej, ponownie pobrano krew i mocz do badań laboratoryjnych; wszyscy pacjenci otrzymali leki zgodnie ze schematem *cross-over*. Podczas trzeciej wizyty – po 3 miesiącach od drugiej – pobrano krew i mocz do badań celem oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej. Próbkę krwi i moczu pobierano o tej samej porze dnia.

W surowicy krwi zostały oznaczone następujące parametry: 1) stężenia wapnia i fosforanów – standardowymi metodami dostępnymi w laboratorium; 2) stężenie PTH – metodą chemiluminescencyjną zestawem Elecsys, z zakresem pomiarowym 1,20–5000 pg/ml oraz precyzją w serii i międzyseryjną odpowiednio 4,0% i 4,3% dla stężenia PTH 62,2 pg/ml; 3) stężenie metabolitu witaminy D – 25-hydroksycholekalcyferolu (25OHD) – metodą radioimmunoenzymatyczną RIA zestawem 25-OH-vitD-RIA-CT, z czułością analityczną testu 0,6 ng/ml i precyzją w serii 5,2% oraz międzyseryjną 3,3% dla stężenia 25OHD  $0 \pm 1,2$  ng/ml. W moczu oznaczono wydalanie wapnia z moczem w przeliczeniu na kreatyninę (wskaźnik wapniowo-kreatyninowy).

Zgodę na udział w badaniu uzyskano na piśmie od rodziców lub opiekunów oraz od dzieci powyżej 16. roku życia. Na wykonanie badania uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Etycznej (nr RNN/21/14/KE).

### Analiza statystyczna

Badane cechy zostały opisane za pomocą wartości średniej (miara położenia) i miar rozproszenia – odchylenia standardowego i przedziału ufności 95% oraz wartości minimalnych i maksymalnych zmiennej. W analizie statystycznej zastosowano modele regresji efektów mieszanych z elastycznymi błędami standardowymi. Pod uwagę wzięto zarówno powtarzane pomiary odrębnie w dwóch przeprowadzonych badaniach (ramionach), jak i różnice między tymi dwoma ramionami badania. Za statystycznie istotne przyjmowano wyniki odpowiednich testów na poziomie  $p < 0,05$ . Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone za pomocą programu Stata/Special Edition, wersja 14.2 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

### WYNIKI

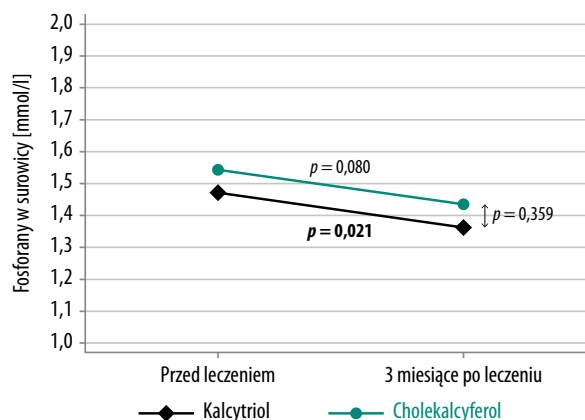
Wykazano, że w wyniku suplementacji 0,5  $\mu\text{g}$  kalcytriolu stężenie fosforanów znacząco zmniejszyło się po 3 miesiącach leczenia, tj. z 1,48 mmol/l [ $\pm$  odchylenie standardowe (*standard deviation*, *SD*) 0,27 mmol/l] do 1,35 mmol/l ( $\pm$ SD 0,20 mmol/l) ( $p = 0,021$ ) (ryc. 1). W grupie suplementacji cholekalcyferolem nie uzyskano obniżenia stężenia fosforanów.

Po 3 miesiącach leczenia stężenie wapnia wzrosło istotnie statystycznie po suplementacji 0,5  $\mu\text{g}$  kalcytriolu, tj. z 3,50 mg/dl ( $\pm$ SD 2,60 mg/dl) do 4,35 mg/dl ( $\pm$ SD 3,35 mg/dl) ( $p = 0,001$ ) (ryc. 2). W grupie suplementacji cholekalcyferolem nie uzyskano istotnego podwyższenia stężenia wapnia w surowicy krwi.

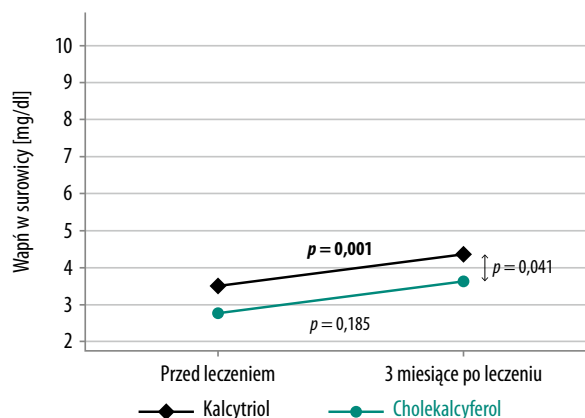
Poziom PTH statystycznie znacząco zmniejszył się po 3 miesiącach leczenia z suplementacją 0,5  $\mu\text{g}$  kalcytriolu, tj. z 36,54 pg/ml ( $\pm$ SD 17,61 pg/ml) do 29,36 pg/ml ( $\pm$ SD 13,08 pg/ml) ( $p = 0,019$ ) (ryc. 3). W grupie suplementacji cholekalcyferolem nie obserwowano zmian stężenia PTH. Suplementacja zarówno cholekalcyferolem, jak i kalcytriolem nie wpłynęła znacząco na surowicze stężenie 25OHD.

### OMÓWIENIE

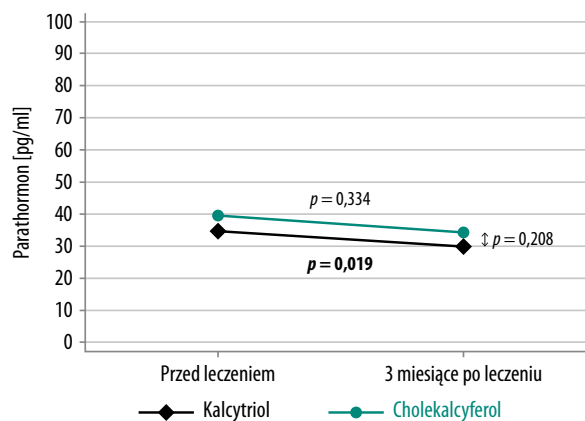
CF jest chorobą, w której występują zaburzenia wchłaniania i metabolizmu witaminy D. Do metabolizmu tej witaminy oraz jej odpowiedniego działania niezbędny jest prawidłowo zbudowany i funkcjonujący przewód pokarmowy – w szczególności jelito cienkie, wątroba i trzustka. Przewód pokarmowy stanowi miejsce wchłaniania witaminy D przy jej podaży doustnej, natomiast w wątrobie jest ona metabolizowana, jak również wytwarzane są tam białka niezbędne do jej transportu (*vitamin D binding protein*, DBP). Szczególny wpływ na obrót witaminy D ma krążenie jelitowo-wątrobowe, które



Ryc. 1. Stężenie fosforanów w surowicy krwi przed leczeniem oraz po leczeniu kalcytriolem i cholekalcyferolem



Ryc. 2. Stężenie wapnia w surowicy krwi przed leczeniem oraz po leczeniu kalcytriolem i cholekalcyferolem



Ryc. 3. Stężenie PTH w surowicy krwi przed leczeniem oraz po leczeniu kalcytriolem i cholekalcyferolem

zmienia się wraz z wiekiem pacjenta, stosowanymi lekami czy współistniejącymi chorobami<sup>(7)</sup>. Zgodnie z pochodzącymi z ostatnich lat doniesieniami dotyczącymi suplementacji witaminy D u chorych na CF wiadomo, że trudno jest uzyskać zwiększenie stężenia 25OHD w surowicy tej grupy pacjentów<sup>(8–10)</sup>. Konieczne jest wówczas stosowanie wyższych dawek witaminy D<sup>(11–14)</sup>. Problemy wątrobowe towarzyszące CF są dość wczesnym powikłaniem. Patologia wątroby i dróg żółciowych występuje u około 30% chorych<sup>(1,2)</sup>. Pierwotne zmiany pojawiają się w drogach żółciowych. Zmniejszona produkcja żółci o zwiększonej lepkości prowadzi do upośledzenia drożności drobnych przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych z wytworzeniem stanu zapalnego w ich otoczeniu, który rozpoczyna proces włóknienia wątroby<sup>(1,2)</sup>.

W prezentowanym badaniu wykazano, że w wyniku suplementacji 0,5 µg kalcytriolu stężenie fosforanów znacząco zmniejszyło się po 3 miesiącach leczenia, natomiast w grupie suplementacji cholekalcyferolem w dobowej dawce 1000 IU nie uzyskano obniżenia stężenia fosforanów. Stężenie wapnia wzrosło istotnie statystycznie po 3 miesiącach suplementacji kalcytriolem, zaś w grupie suplementacji cholekalcyferolem nie uzyskano istotnego podwyższenia stężenia wapnia w surowicy krwi. Poziom PTH statystycznie znacząco zmniejszył się po 3 miesiącach suplementacji kalcytriolem; w grupie suplementacji cholekalcyferolem nie zaobserwowano zmian stężenia PTH. Suplementacja zarówno cholekalcyferolem, jak i kalcytriolem nie wpłynęła znacząco na surowicze stężenie 25OHD.

Rovner i wsp. dowodzą, że u pacjentów z przewlekłym schorzeniem wątroby poza zaburzeniami wchłaniania żółci istotną przyczyną nieodpowiedniego działania witaminy D jest upośledzona hydroksylacja witaminy D w pozycji 25<sup>(3,4)</sup>. Fakt ten może tłumaczyć, dlaczego u chorych na CF w powyższym badaniu kalcytriol okazał się skuteczniejszy. Podobne wyniki uzyskali również Brown i wsp.<sup>(8)</sup>, którzy już po 14 dniach stosowania kalciferolu w dawce 0,5 µg/dobę zaobserwowali korzystny wpływ tej suplementacji na gospodarkę fosforanowo-wapniową i nie odnotowali wpływu na stężenie 25OHD w surowicy krwi – co wykazano również w prezentowanym badaniu. W dwóch analizach przekrojowych<sup>(9,10)</sup>, w których suplementowano cholekalcyferol w dawkach dobowych 400–1600 IU, nie zarejestrowano poprawy w zakresie gospodarki fosforanowo-wapniowej ani wzrostu surowiczego stężenia 25OHD. Natomiast Khazai i wsp.<sup>(11)</sup>, którzy w swoim badaniu podawali 50 000 j. cholekalcyferolu tygodniowo, uzyskali znamienne podwyższenie stężenia 25OHD w surowicy krwi.

Ograniczeniem prezentowanego badania jest krótki czas obserwacji. Jednak już przy tak krótkim okresie suplementacji kalcytriolem uzyskano poprawę gospodarki fosforanowo-wapniowej, nie wykazując przy tym zwiększonej kalcemii jako złego czynnika prognostycznego zagrożenia kamicą nerkową. Kolejnym ograniczeniem badania jest duży przedział wiekowy pacjentów, co utrudniło ujednoczenie średniej dawki dobowej leczenia w stosunku do rekomendacji suplementowania witaminy D w CF<sup>(2)</sup>.

Podsumowując, u chorych na CF suplementacja kalcytriolem w dawce 0,5 µg jest bezpieczna i ma korzystniejszy wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz metabolizm kostny niż cholekalcyferolem w dobowej dawce 1000 IU. Potrzebne są dalsze długoterminowe badania, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wyższych dawek cholekalcyferolu z suplementacją kalcytriolem u chorych na CF.

## WNIOSKI

1. U chorych na CF suplementacja kalcytriolem w dawce 0,5 µg jest bezpieczna i ma korzystniejszy wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm kostny niż cholekalcyferolem w dobowej dawce 1000 IU. Poprawa gospodarki wapniowo-fosforanowej nastąpiła niezależnie od surowiczego stężenia 25OHD.
2. Suplementacja zarówno cholekalcyferolem, jak i kalcytriolem nie wpłynęła znacząco na surowicze stężenie 25OHD.
3. W grupie suplementacji cholekalcyferolem nie obserwowano zmian stężenia fosforanów, wapnia i PTH.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Źródło finansowania

*Praca została sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, grant nr 503/2-056-01/503-21-001.*

## Piśmiennictwo

1. Śledzińska K, Góra-Gębka M, Kamińska B et al.: Plejotropowe działanie witaminy D<sub>3</sub> ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w chorobach układu pokarmowego u dzieci. *Med Wieku Rozw* 2010; 14: 59–67.
2. Sands D (ed.): *Mukowiscydoza – choroba wieloukładowa*. Termedia, Poznań 2018.
3. Mazurek H (ed.): *Mukowiscydoza*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2012.
4. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI et al.: Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1694–1699.
5. Mathysen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R et al.: Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127: 775–784.
6. Peppone LJ, Hebl S, Purnell JQ et al.: The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1133–1149.
7. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R et al.: Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 374–381.
8. Brown SA, Ontjes DA, Lester GE et al.: Short-term calcitriol administration improves calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 442–449.
9. Haworth CS, Jones AM, Adams JE et al.: Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 233–236.
10. Hillman LS, Cassidy JT, Popescu MF et al.: Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mineralization in children with cystic fibrosis: effect of supplementation with vitamin D and calcium. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 772–780.
11. Khazai NB, Judd SE, Jeng L et al.: Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2037–2043.
12. Simoneau T, Sawicki GS, Milliren CE et al.: A randomized controlled trial of vitamin D replacement strategies in pediatric CF patients. *J Cyst Fibros* 2016; 15: 234–241.
13. Grossmann RE, Zughaier SM, Kumari M et al.: Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation: a randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol* 2012; 4: 191–197.
14. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK et al.: Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 203–205.