

## Study of serum vitamin D level in adult patients with bronchial asthma

Dr. Malek Hejazie\*  
Dr. Mohammad Imad Khayat\*\*  
Fater Saleh\*\*\*

(Received 20 / 1 / 2019. Accepted 4 / 3 / 2019)

### □ ABSTRACT □

**Background :** Asthma represents one of the most common chronic diseases and is a major public health problem worldwide. The innate and adaptive immune systems play an important role in the pathogenesis of asthma . Vitamin D has several effects on the innate and adaptive immune systems that might be relevant in the primary prevention of asthma, in the protection against or reduction of asthma morbidity.

**Aim :** Assessment the level of serum vitamin D in patients with bronchial asthma.

**Materials and Methods :** This was a case - control study conducted at Tishreen University Hospital , Lattakia , Syria , during the period between October 2017 – October 2018. This study included 100 subjects divided into two groups, First group included 70 adult asthmatic patients (40 females and 30 males), their ages ranged from 18 to 50 years with a mean age of  $(36.5 \pm 8 \text{ y})$ .

The second group included 30 healthy adult (18 females and 12 males) as a control group, their ages ranged from 20 to 53 years with a mean age of  $(35.4 \pm 6.5 \text{ y})$  . All subjects in this study were submitted to full medical history and clinical examination, calculation of body mass index (BMI) , spirometry and detection of serum vitamin D level by ELISA. SPSS software version 16 was used for data analysis.

**Results :** The study showed that serum vitamin D level was significantly decreased in asthmatic patients  $(21.4 \pm 8.9 \text{ ng/ml})$  as compared with the healthy control group  $(34.7 \pm 6.3 \text{ ng/ml})$ .

A strong correlation between the serum vitamin D level and asthma severity was found . Vitamin D levels had a significant negative correlation with body mass index and a significant positive correlation with FEV<sub>1</sub>% predicted.

**Conclusion :** There is an important association between adult bronchial asthma and vitamin D levels . Serum levels are lower in asthmatic patients compared to healthy controls . Levels of vitamin D are lower with increased asthma severity , increased BMI and decreased FEV<sub>1</sub>% predicted

**Keywords:** Bronchial asthma , vitamin D , asthma severity , spirometry.

\*Professor , Faculty of Medicine , Tishreen university , Lattakia , Syria

\*\*Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of medicine, Tishreen university , Lattakia , Syria.

\*\*\*Postgraduate Student , Faculty of medicine , Tishreen university , Lattakia , Syria.

## دراسة مستويات فيتامين د في المصل عند مرضى الربو القصبي البالغين

الدكتور مالك حجازية\*

الدكتور محمد عماد خياط\*\*

الدكتور فاطر صالح\*\*\*

(تاريخ الإيداع 20 / 1 / 2019. قُبِلَ للنشر في 4 / 3 / 2019)

### □ ملخص □

**خلفية:** يمثل الربو واحداً من أشيع الأمراض المزمنة و هو مشكلة صحية عامة على المستوى العالمي. تلعب أجهزة المناعة البدئية و المكتسبة دوراً هاماً في الآلية المرضية للربو . يملك الفيتامين D تأثيرات عديدة على المناعة البدئية و المكتسبة و التي قد تكون ذات صلة بالوقاية الأولية من الربو ، الحماية من مرضة الربو .

**الهدف:** تقييم المستوى المصلي للفيتامين D لدى مرضى الربو القصبي .

**المواد و الطرق:** كانت هذه دراسة حالة – شاهد أجريت في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية ، سوريا، خلال الفترة الممتدة ما بين 2017 – 2018 .

شملت الدراسة 100 شخص تم تقسيمهم إلى مجموعتين ، المجموعة الأولى شملت 70 مريض ربو بالغ (30 ذكر و 40 أنثى) تراوحت أعمارهم ما بين 18 - 50 سنة مع متوسط عمر  $36.5 \pm 8$  سنة . شملت المجموعة الثانية 30 فرد طبيعى (12 ذكر و 18 أنثى) كمجموعة شاهد ، تراوحت أعمارهم ما بين 20 - 53 سنة مع متوسط عمر  $35.4 \pm 6.5$  سنة .

خضع جميع الأفراد المشاركين في هذا البحث لاستجوابٍ دقيق ، فحص سريري ، حساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) ، اختبار وظائف الرئة (spirometry) ، و قياس المستوى المصلي لفيتامين D بطريقة ELISA . تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) النسخة 16 لتحليل البيانات .

**النتائج:** أظهرت الدراسة أنّ مستوى فيتامين D لدى المرضى الربويين ( $8.9 \pm 21.4$  نانوغرام/مل) كان أخفض بفرق هام إحصائياً بالمقارنة مع مجموعة الشاهد ( $6.3 \pm 34.7$  نانوغرام/مل) .

وجدت علاقة قوية بين مستوى فيتامين D و شدة الربو . كان هناك علاقة سلبية هامة إحصائياً بين مستوى فيتامين D ومؤشر كتلة الجسم ، و علاقة إيجابية هامة إحصائياً بين مستوى فيتامين D و نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة .

**الخلاصة:** هنالك علاقة هامة بين الربو القصبي عند البالغين و مستويات الفيتامين D . حيث تكون المستويات المصلية أخفض عند مرضى الربو بالمقارنة مع الأصحاء و تكون أكثر انخفاضاً مع ازدياد شدة الربو، ارتفاع BMI ، و انخفاض نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة .

**الكلمات المفتاحية:** الربو القصبي ، الفيتامين D ، شدة الربو ، وظائف الرئة .

\* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا .

\*\* أستاذ مساعد - قسم التشخيص المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا .

\*\*\* طالب دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا .

## مقدمة

يُعرّف الربو وفقاً للاستراتيجية العالمية للعلاج و الوقاية من الربو لعام 2018 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) [1] بأنه : مرضٌ غير متجانسٍ ، يتميّز عادةً بالتهابٍ مزمنٍ في الطرق الهوائية . يُعرّف بوجود قصةٍ لأعراضٍ تنفسيةٍ كالوزيز ، قصر النفس ، الضيق الصدري (chest tightness) و السعال ، و التي تتغيّر مع الوقت و كذلك في شدتها ، كل ذلك بالإضافة إلى انسدادٍ متغيّرٍ في الجريان الهوائي الزفيري .

يمثل الربو واحداً من أشيع الأمراض المزمنة و هو مشكلة صحية عامة على المستوى العالمي . يصيب الربو ما يقدر بنحو 300 مليون شخص في جميع أنحاء العالم . يبلغ معدل الانتشار العام للتشنج القسبي المحرض بالجهد (EIB) (exercise-induced bronchospasm) 3 - 10% من عموم الافراد إذا تم استبعاد الأشخاص الذين لا يعانون من الربو أو الحساسية ، لكن يزداد المعدل ليصل إلى 12 - 15% إذا تم تضمين مرضى الربو [2]. تشير تقديرات منظمة الصحة العالمية (WHO) إلى أنه يحدث سنوياً 250.000 حالة وفاة بسبب الربو في جميع أنحاء العالم [3] .

تلعب أجهزة المناعة البدئية و المكتسبة دوراً هاماً في الآلية المرضية للربو . إنّ الهدف الأساسي بعيد المدى للسيطرة على الربو هو تحقيق ضبط جيد للأعراض ، تقليل حدوث الهجمات و تقليل التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة في العلاج . لا يحقق قسم كبير من مرضى الربو ضبطاً مثالياً للربو على الرغم من العلاج الدائم حتى بجرعاتٍ عاليةٍ من الأدوية .

خلال العقد المنصرمين ، أظهر الفيتامين D أنه يؤثر على البدئية و المكتسبة فهو يملك تأثيراتٍ معدلةٍ للمناعة (immunomodulatory) على الخلايا المناعية للثوي بما في ذلك الخلايا الجذعية [4] ، البالعات ، اللفوايات التائية و البائية [5] ، و كذلك الخلايا البنيوية في الطرق الهوائية . قد تكون هذه التأثيرات ذات صلة بالوقاية الأولية من الربو، الحماية من مرارة الربو أو التقليل منها، وبتعديل شدة هجمات الربو . يشاهد عوز الفيتامين D بازديادٍ لدى عموم الأفراد ، و يعود ذلك إلى التغيرات في النظام الغذائي، نمط الحياة ، والتغيرات السلوكية [6].

في حين أصبحت العقابيل العضلية الهيكلية لعوز الفيتامين D معروفةً بشكلٍ جيّدٍ ، فإنّ هناك افتراضاً جديداً للعلاقة بين الربو و المستويات تحت الطبيعية للفيتامين D . تشير الدراسات المقطعية المستعرضة [7] [8] و الدراسات السريرية [9] و الاستعراضية [10] إلى وجود ارتباطٍ ما بين انخفاض مستويات 25(OH)D المصلية (و هو الشكل الدوراني الرئيسي لفيتامين D) لدى مرضى الربو الخفيف إلى المتوسط و كلّ من الضبط السيئ للربو ، انخفاض وظائف الرئة ، انخفاض الاستجابة على الستيروئيدات القشرية ، ازدياد تواتر الهجمات، و بالتالي زيادة استخدام الستيروئيدات . انطلقاً من ذلك ، كان بحثنا هذا بهدف دراسة مستويات فيتامين D المصلية لدى مرضى الربو القسبي البالغين المراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية .

## أهمية البحث و أهدافه

تهدف هذه الدراسة إلى :

- قياس مستوى فيتامين D في المصل لدى مرضى الربو القصبي البالغين .
- تحديد العلاقة بين المستوى المصلي لفيتامين D و شدة الربو القصبي .
- تحديد العلاقة بين المستوى المصلي لفيتامين D و وظائف الرئة و BMI .

عينة البحث :

مرضى الربو القصبي المراجعين لشعبة الأمراض الصدرية و العيادات الخارجية في مستشفى تشرين الجامعي بعمر بين 18 و 50 سنة .

معايير الاشتمال في البحث :

1-مجموعة المرضى (case group): 70 مريض ربو من الذكور و الإناث المشخصين وفقاً للقصة المرضية التي تشمل وجود أعراض تنفسية نوبية بالإضافة إلى انسداد جريان هوائي عكوس مُثبت عبر اختبار وظائف الرئة – spirometry – حيث توثق العكوسية بزيادة FEV<sub>1</sub> و/أو FVC بمقدار 12% أو ازدياد FEV<sub>1</sub> بمقدار 200 مل إما بشكلٍ عفويٍّ أو بعد 10 – 15 دقيقة من استنشاق 400 مكغ سالبوتامول .

2-مجموعة الشاهد (control group) : 30 فرد من البالغين الأصحاء غير المصابين بالربو أو أي اضطرابات أرجية أخرى الذين تتراوح أعمارهم ما بين 18 – 50 سنة الذين لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد المذكورة أدناه .

معايير الاستبعاد من البحث :

- 1-المرضى و الأصحاء بعمر > 18 سنة أو < 50 سنة
- 2-المدخنون
- 3-قصة تناول للمكملات الفموية الحاوية على فيتامين D ، و الأدوية الأخرى كالكورتيزون الجهازى ، الباربيتورات ، السلفاسلازين و أوميغا 3 .
- 4-وجود مرض مرافق يؤثر على المستوى المصلي لفيتامين D (كالداء الرثياني ، التليف الكيسي ، التصلب العديدي ، التهاب الكولون القرحي ، داء كرون ، الداء الزلاقي ، تليّن العظام ، الساركويد ، سوء الوظيفة الدرقية)
- 5-الحوامل

## طرائق البحث ومواده

تصميم الدراسة : دراسة حالة – شاهد استقبالية (prospective case – control)

مكان الدراسة : مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية .

زمن الدراسة : تشرين أول 2017 – تشرين أول 2018

خضع جميع المشاركين في هذا البحث لتقييم سريري و مخبري .

1- التقييم السريري :

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة و توثيق المعلومات المتعلقة بما يلي :

1. العمر

2. الجنس
  3. التدخين
  4. تناول الكحول
  5. الأعراض التنفسية التي يعاني منها المريض
  6. وجود سوابق هجمات ربو حادة في السنة الأخيرة
  7. استخدام العلاجات الدوائية للربو
  8. السوابق المرضية و التحسسية و الأمراض الحالية
- الفحص السريري شمل فحصاً منهجياً للجهاز التنفسي و بقية أجهزة الجسم . تمّ قياس الطول و الوزن و حساب مشعر كتلة الجسم (BMI) لجميع المشاركين في البحث .
- تمّ تشخيص وجود الربو من خلال القصة المرضية التي تشمل أعراض تنفسية نوبية (الوزيز ، قصر النفس، ضيق الصدر ، السعال) المتغيرة بالزمن و الشدة ، و التي خاصة ما تشتدّ ليلاً . و قمنا بتأكيد التشخيص عبر إجراء اختبار وظائف رئة (spirometry) لجميع المرضى و توثيق وجود انسداد الجريان الهوائي العكوس .
- كذلك خضع الأفراد الأصحاء لإجراء اختبار وظائف الرئة .

## 2- اختبار وظائف الرئة (Spirometry) :

خضع جميع المشاركين في هذا البحث (المرضى و مجموعة الشاهد) لاختبار وظائف الرئة وفقاً لتوصيات الجمعية الأمريكية للمصدر (ATS) [11] باستخدام جهاز spirometry ماركة (COSMED- micro Quark) (موصول إلكترونياً إلى جهاز الحاسب و هو ذو معايرة ذاتية تستوفي الشروط المعيارية لاختبارات وظائف الرئة ) ، و هو الجهاز المستخدم في وحدة الكشف الوظيفي لأمراض الجهاز التنفسي في مشفى تشرين الجامعي.

تم تسجيل القياسات التالية :

- ❖ **السعة الحيوية القسرية (FVC) (ل/د) :** حيث تم الاعتماد على النسبة المئوية من القيمة المتوقعة وتعتبر نسبة  $\leq 80\%$  من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية .
- ❖ **الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1) (ل/د) :** حيث تم الاعتماد على النسبة المئوية من القيم المتوقعة . و تعتبر نسبة  $\leq 80\%$  من القيمة المتوقعة هي القيمة الطبيعية .
- ❖ **علاقة تفنو (FEV1/FVC) :** و تعتبر مشخصة لانسداد الجريان الهوائي في حال كانت النسبة  $> 70\%$  .

حيث يقوم كل شخص بإجراء الاختبار ثلاث مرات على الأقل ، و يتم اختيار القيمة الأعلى كنتيجة للاختبار . تمّ إعادة الاختبار بعد 20 دقيقة من استنشاق 4 بخات من الساليوتامول (400 مكغ) . تم توثيق العكسية لدى مرضى الربو عن طريق ارتفاع في  $FEV_1$  و/أو  $FVC < 12\%$  أو  $FEV_1 < 200$  مل عن القيم القاعدية .

تمّ تقييم شدة الربو بالاعتماد على : الأعراض التي يذكرها المريض خلال 2-4 أسابيع السابقة ، المستوى الحالي لوظائف الرئة (قيمة  $FEV_1$  و نسبة  $FEV_1/FVC$ ) و عدد الهجمات الحادة التي تتطلب استخدام الستيروئيدات القشرية الفموية في السنة . حيث يصنّف مرضى الربو حسب الشدة إلى أربع مجموعات [12] : الربو المنقطع، الربو المستمر الخفيف، الربو المستمر المتوسط ، الربو المستمر الشديد .

**3- قياس تركيز (25 - هيدروكسي فيتامين D) المصلي :**

تم أخذ 2 مل من الدم الوريدي و تثفيله بالطرد المركزي ، تم فصل المصل و تبريدهُ بدرجة حرارة - 20 م إلى وقت التحليل . تم قياس مستوى 25(OH)D المصلي و هو أفضل واسم دوراني للحالة الاستقلابية للفيتامين D باستخدام طريقة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالانزيم (enzyme-linked immunosorbent assay) (ELISA) و ذلك لأفراد كلتي مجموعتي البحث .

في دراستنا، تم تعريف حالة الفيتامين D المصلية [13]:

1- عوز الفيتامين D (vitamin D deficiency) على أنه تركيز مصلي من 25(OH)D أقل من 20 نانوغرام/مل .

2- عدم كفاية الفيتامين D (vitamin D insufficiency) على أنها تركيز مصلي من 25(OH)D ما بين 20 - 29.9 نانوغرام/مل .

3- كفاية الفيتامين D (vitamin D sufficiency) على أنها تركيز مصلي من 25(OH)D  $\geq 30$  نانوغرام/مل .

**الطرق الإحصائية المتبعة :**

توصيف العينة :

المتغيرات الوصفية : قمنا بالاعتماد على النسب المئوية و الأشكال البيانية (Pie chart) (Bar chart) .

المتغيرات الكمية : تم استخدام مقاييس التشتت : (المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ، المجال )

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) و كذلك برنامج Excel 2010 .

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- اختبار ت - ستودنت (student t test) لمقارنة متوسطين حسابيين .

- اختبار (one - way ANOVA) لمقارنة أكثر من متوسطين حسابيين .

- اختبار كاي - مربع (chi-square) لمقارنة المتغيرات الفئوية بين المجموعات .

- تم اختبار العلاقات باستخدام معامل ارتباط بيرسون (r test) (Pearson correlation coefficients)

- الاحتمالية (P- value) :

• تم اعتبار  $P\text{-value} \geq 0.05$  هامة إحصائياً

• تم اعتبار  $P\text{-value} \geq 0.001$  هامة جداً إحصائياً

• تم اعتبار  $P\text{-value} < 0.05$  غير هامة إحصائياً

**النتائج والمناقشة**

**النتائج :**

شمل هذا البحث 100 شخص تم تقسيمهم إلى مجموعتين :

1- المجموعة الأولى هي مرضى الربو :

ضمّت 70 مريض ، بلغ متوسط أعمارهم  $36.5 \pm 8$  سنة ، تراوحت الأعمار ما بين 18 - 50 سنة ، بمجالٍ

قدره 32 سنة .

شكل الذكور 42.8 % من هؤلاء المرضى (30 مريض) ، في حين شكّلت الإناث 57.2% (40 مريضة).  
بلغ متوسط BMI لدى أفراد هذه المجموعة  $28.8 \pm 4.9$  كغ/م<sup>2</sup> ، تراوحت القياسات ما بين 18 - 37 كغ/م<sup>2</sup> أي بمجال قدره 9 .

بلغ متوسط نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة لدى مرضى الربو القصبي  $72 \pm 7$  % .  
و بلغ متوسط نسبة FEV<sub>1</sub>/FVC :  $64.3 \pm 8.2$  % .

## 2- المجموعة الثانية هي الأصحاء (الشاهد) :

ضمّت 30 فرد سليم و بلغ متوسط أعمارهم  $35.4 \pm 6.5$  سنة ، تراوحت الأعمار ما بين 20 - 53 سنة ، بمجال قدره 33 سنة .

شكل الذكور 40 % من مجموعة الأصحاء (12 ذكر) ، في حين شكّلت الإناث 60% (18 أنثى) .  
بلغ متوسط BMI لدى أفراد هذه المجموعة  $29.2 \pm 6.1$  كغ/م<sup>2</sup> ، تراوحت القياسات ما بين 17 - 37 كغ/م<sup>2</sup> أي بمجال قدره 10 .

بلغ متوسط نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة لدى الأصحاء (الشاهد)  $93.2 \pm 8$  % .

و بلغ متوسط نسبة FEV<sub>1</sub>/FVC :  $86.4 \pm 8.9$  % .

يوضّح الجدول (1) مقارنة للخصائص الديموغرافية و السريرية بين مرضى الربو و مجموعة الأصحاء .

الجدول (1) : مقارنة الخصائص الديموغرافية و السريرية بين مرضى الربو و الأصحاء في عينة البحث					
P – value	Test	الأصحاء (control group) 30 شخص	مرضى الربو (case group) 70 مريض	المتغير	
0.508	t – test 0.6644	$6.5 \pm 35.4$	$8 \pm 36.5$	العمر (سنوات) متوسط $\pm$ انحراف معياري	
0.79	X <sup>2</sup> – test 0.07	12 (40%)	30 (42.8%)	الذكور : عدد (%)	الجنس
		18 (60%)	40 (57.2%)	الإناث : عدد (%)	
0.729	t – test 0.346	$6.1 \pm 29.2$	$4.9 \pm 28.8$	BMI (كغ/م <sup>2</sup> ) متوسط $\pm$ انحراف معياري	
< 0.0001	t – test 13.28	$8 \pm 93.2$	$7 \pm 72$	نسبة FEV <sub>1</sub> من القيمة المتوقعة (%) متوسط $\pm$ انحراف معياري	
< 0.0001	t – test 12.04	$8.9 \pm 86.4$	$8.2 \pm 64.3$	نسبة FEV <sub>1</sub> /FVC (%) متوسط $\pm$ انحراف معياري	

لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين متوسط العمر أو متوسط BMI بين مرضى الربو و الأصحاء . كذلك لم

يكن هناك فرق هام إحصائياً في توزيع الذكور و الإناث بين مرضى الربو القصبي و الأصحاء .

يملك مرضى الربو القصبي متوسط نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة و متوسط نسبة FEV<sub>1</sub>/FVC أخفض

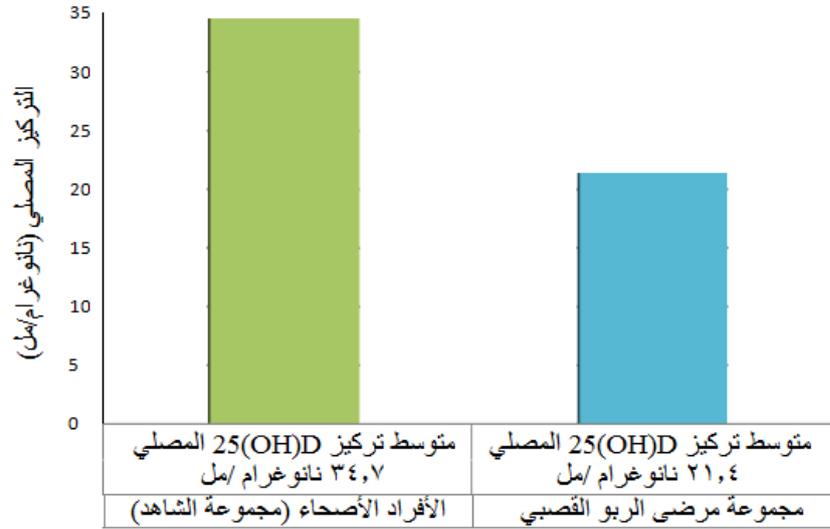
بفارق هام إحصائياً بالمقارنة مع الأصحاء .

تم تصنيف مرضى الربو وفقاً لشدة المرض بالاعتماد على شدة الأعراض و الهجمات و نتيجة اختبار وظيفتف

الرئة و كانت النتيجة كما يلي :

- الربو المتقطّع : 35 مريض بنسبة 50% .

- الربو المستمر الخفيف : 9 مرضى بنسبة 12.9% .
  - الربو المستمر المتوسط : 12 مريض بنسبة 17.1% .
  - الربو المستمر الشديد : 14 مريض بنسبة 20% .
- بلغ متوسط تركيز 25(OH)D المصلي لدى مرضى الربو القصبي  $8.9 \pm 21.4$  نانوغرام/مل، تراوحت التراكيز ما بين 1.2 - 41 نانوغرام/مل أي بمجال قدره 39.8 .
- بلغ متوسط تركيز 25(OH)D المصلي لدى الأصحاء (الشاهد)  $6.3 \pm 34.7$  نانوغرام/مل ، تراوحت التراكيز ما بين 25.9 - 45.8 نانوغرام/مل أي بمجال قدره 19.9 .



الشكل (2) : متوسط تركيز 25(OH)D المصلي لدى مجموعتي البحث

عند إجراء التحليل الإحصائي و مقارنة متوسط تركيز 25(OH)D المصلي بين المجموعتين باستخدام اختبار ت - ستودنت (t - student test) ، كان الفرق ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.05$ ) (الجدول 2) . أي يملك مرضى الربو القصبي متوسط تركيز 25(OH)D مصلي أخفض بفارق هام إحصائياً بالمقارنة مع الأصحاء .

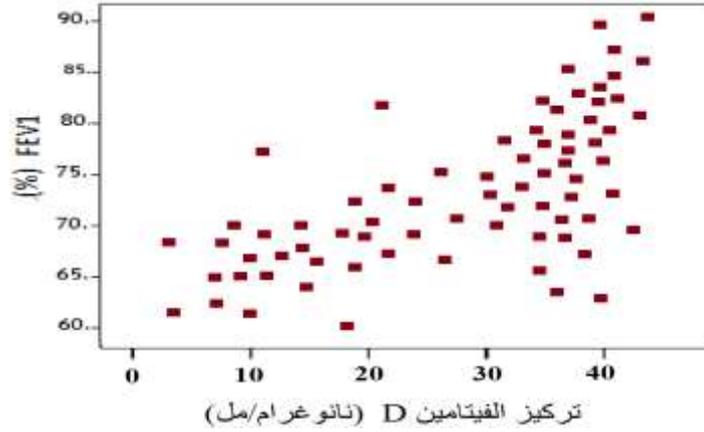
الجدول (2) : مقارنة متوسط تركيز 25(OH)D بين مرضى الربو و الأصحاء في عينة البحث						
P – value	t – test	الأصحاء (control group)		مرضى الربو (case group)		متوسط تركيز 25(OH)D (نانوغرام/مل)
		30 شخص	المتوسط	70 مريض	المتوسط	
< 0.0001	7.41	6.3	34.7	8.9	21.4	

بلغ عدد مرضى الربو القصبي مع عوز فيتامين D (vitamin D deficiency) 9 مرضى بنسبة (12.9%) ، و عدد مرضى الربو القصبي مع عدم كفاية فيتامين D (vitamin D insufficiency) 21 مريض بنسبة (30%) ، و عدد مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي طبيعي للفيتامين D : 40 مريض بنسبة (57.1%) . لم تشاهد لدى مجموعة الأصحاء أي حالة مع عوز فيتامين D (vitamin D deficiency) ، بلغ عدد الأصحاء مع عدم كفاية فيتامين D (vitamin D insufficiency) 6 أشخاص بنسبة (20%) ، و عدد الأصحاء مع تركيز مصلي طبيعي للفيتامين D 24 شخص بنسبة (80%) .  
يوضح الجدول (3) مقارنة لتوزع حالة الفيتامين D بين مرضى الربو و الأصحاء و الأبحاث .

الجدول (3) : مقارنة حالة الفيتامين D بين مرضى الربو و الأصحاء في عينة البحث								
P – value	X <sup>2</sup> – test	الأصحاء (control group)			مرضى الربو (case group)			العدد
		تركيز طبيعي لفيتامين D	عدم كفاية فيتامين D	عوز فيتامين D	تركيز طبيعي لفيتامين D	عدم كفاية فيتامين D	عوز فيتامين D	
0.041	6.349	24 شخص	6 أشخاص	0	40 مريض	21 مريض	9 مرضى	النسبة المئوية
		%80	%20	%0	%57.1	%30	%12.9	

عند إجراء المقارنة لتوزع حالة الفيتامين D بين مجموعتي البحث باستخدام اختبار كاي مربع ( $X^2$ ) (chi square test) ، كان الفرق ذو دلالة إحصائية ( $P > 0.05$ ) . و بالتالي يمكن القول يملك مرضى الربو القصبي تراكيزاً مصلياً منخفضة من  $25(OH)D$  أكثر من الأفراد الأصحاء و يفارق هام من الناحية الإحصائية .  
بلغ متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة لدى مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي منخفض للفيتامين D ( $> 30$  نانوغرام/مل) :  $66.8 \pm 5\%$  .  
بلغ متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة لدى مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي طبيعي للفيتامين D ( $\leq 30$  نانوغرام/مل) :  $77.3 \pm 6\%$  .  
عند إجراء التحليل الإحصائي و مقارنة متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة بين المجموعتين باستخدام اختبار ت – ستودنت ( $t$  – student test) ، كانت النتيجة كما يلي :  $t = 7.769$  .  
 $P < 0.001$  أي يملك مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي منخفض للفيتامين D متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة أخفض بالمقارنة مع المرضى ذوي التركيز المصلي الطبيعي للفيتامين D ، و يفارق هام إحصائياً .  
قمنا بدراسة العلاقة بين نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة و تركيز  $25(OH)D$  في المصل باستخدام معامل ارتباط بيرسون كما هو موضح في الجدول (5) و الشكل (4) .

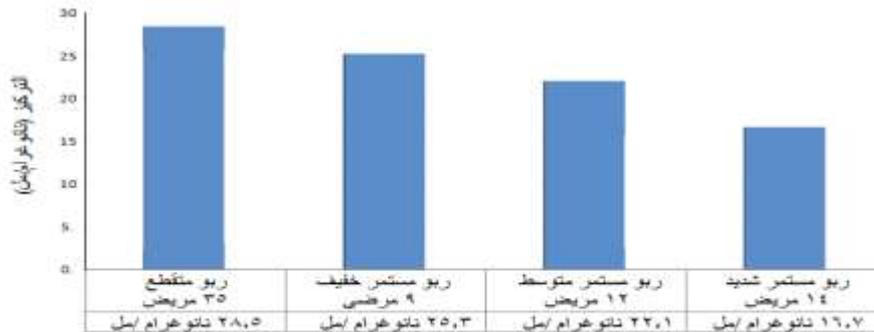
الجدول (5) : معامل ارتباط بيرسون بين مستوى فيتامين D و نسبة $FEV_1$ من القيمة المتوقعة لدى مرضى الربو في البحث		
P – value	R	المشعر المدروس
<0.001	0.912	نسبة $FEV_1$ من القيمة المتوقعة

الشكل (4): العلاقة بين مستوى فيتامين D و نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة لدى مرضى الربو

توجد علاقة إيجابية هامة إحصائياً ما بين نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة و التركيز المصلي للفيتامين D لدى مرضى الربو القصبي . أي كلما زاد تركيز فيتامين D المصلي ، زادت نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة .  
يوضح الجدول (6) و الشكل (5) مقارنة لمتوسط تركيز 25(OH)D بين فئات مرضى الربو بعد تصنيفهم حسب شدة الربو .

الجدول (6) : مقارنة متوسط تركيز فيتامين D وفقاً لشدة الربو					
P – value	F	الانحراف المعياري	متوسط تركيز 25(OH)D (نانوغرام/مل)	عدد الحالات	شدة الربو
0.0001	16.6	6	28.5	35 مريض	متقطع
		5	25.3	9 مرضى	مستمر خفيف
		5	22.1	12 مريض	مستمر متوسط
		4.5	16.7	14 مريض	مستمر شديد

عند إجراء التحليل الإحصائي و مقارنة متوسط تركيز فيتامين D بين فئات مرضى الربو بعد تصنيفهم حسب شدة الربو باستخدام اختبار one – way ANOVA ، كان الفرق ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.05$ ) . أي يملك مرضى الربو القصبي الأكثر شدة تركيزاً مصلياً للفيتامين D أخفض بالمقارنة مع المرض الأقل شدة و بفارق هام إحصائياً



الشكل (5) : مقارنة متوسط تركيز فيتامين D وفقاً لشدة الربو

امتلك القسم الأكبر (33.3%) من مرضى الربو ذوي التركيز المصلي المنخفض للفيتامين D ( $> 30$  نانوغرام/مل) مرضاً مستمراً شديداً (sever persistent asthma) .  
 في حين امتلك القسم الأكبر (70%) من مرضى الربو ذوي التركيز المصلي الطبيعي للفيتامين D ( $\leq 30$  نانوغرام/مل) مرضاً متقطعاً (intermittent asthma) .  
 يوضح الجدول (7) توزع شدة الربو وفقاً لحالة الفيتامين D .

الجدول (7) : العلاقة بين تركيز فيتامين D المصلي و شدة المرض لدى مرضى الربو في البحث						
P – value	X <sup>2</sup> -test	مرضى الربو مع تركيز فيتامين طبيعي D ( $\leq 30$ نانوغرام/مل) 40 مريض		مرضى الربو مع تركيز فيتامين D منخفض ( $> 30$ نانوغرام/مل) 30 مريض		شدة الربو
		النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0.0006	17.205	70%	28	23.3%	7	متقطع
		12.5%	5	13.3%	4	مستمر خفيف
		7.5%	3	30%	9	مستمر متوسط
		10%	4	33.3%	10	مستمر شديد

عند إجراء المقارنة لتوزع شدة الربو بين المجموعتين السابقتين باستخدام اختبار كاي مربع (chi square test) ( $X^2$ ) ، كان الفرق ذو دلالة إحصائية ( $P < 0.05$ ) .

و بالتالي يمكن القول يملك مرضى الربو القصبي مع تراكيز مصلية منخفضة للفيتامين D مرضاً أكثر شدة بالمقارنة مع المرضى الذين يملكون تراكيز مصلية طبيعية للفيتامين D.

#### المناقشة و المقارنة بالدراسات العالمية

إنّ الربو هو مرض التهابي مزمن في الطرق الهوائية . كنتيجة لالتهاب الطرق الهوائية ، تصبح القصبات مفرطة الحساسية و سريعة الاستجابة لمجموعة واسعة من المحرّضات ، و تكون هذه الاستجابة في البداية عكوسة . قد يقود الالتهاب إلى انسداد غير عكوس في الجرين الهوائي . يحدث الربو كنتيجة للتفاعل بين العديد من العوامل الجينية و البيئية التي تؤثر على مقوية أو استجابة الطرق الهوائية ، تتغير الاستجابة من فرد إلى آخر ومن وقت إلى آخر . يرتبط عوز فيتامين D بمجموعة من الأمراض ذات الأساس المناعي بما في ذلك الربو .

أجري هذا البحث بهدف دراسة مستويات فيتامين D المصلية لدى مرضى الربو القصبي البالغين المراجعين لمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية .

شمل البحث 100 مريض بتشخيص ربو قصبي مثبت بالقصة المرضية واختبار وظائف الرئة (spirometry) ، بلغ متوسط عمر هؤلاء المرضى 36.5 سنة، شكّل الذكور 42.8 % من المرضى (30 مريض) ، في حين شكّلت الإناث 57.2% (40 مريضة) . بلغ متوسط BMI لدى المرضى 28.8 كغ/م<sup>2</sup> . كذلك شمل البحث 30 فرد سليم شكّلوا مجموعة الشاهد ، بلغ متوسط عمر هؤلاء الأفراد 35.4 سنة . شكّل الذكور 40 % من هذه المجموعة (12 ذكر) ، في حين شكّلت الإناث 60% (18 أنثى) . بلغ متوسط BMI لدى الأصحاء 29.2 كغ/م<sup>2</sup> .

بلغ متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة لدى مرضى الربو القصبي 72 % و متوسط نسبة  $FEV_1/FVC$  : 64.3 % . شكّل الربو المتقطع نصف مرضى الربو في هذا البحث (35 مريض) ، الربو المستمر الشديد 20% (14 مريض) ، الربو المستمر المتوسط 17.1% (12 مريض) و الربو المستمر الخفيف 12.9% (9 مرضى) .

بلغ متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة لدى الأصحاء (الشاهد) 93.2 % ، و متوسط نسبة  $FEV_1/FVC$  : 86.4 % .

في دراستنا ، لتقييم مستوى الفيتامين D ، تم اختيار قياس تركيز  $25(OH)D$  لأنه يبدو كمستودع للفيتامين D في الجسم بشكل أكثر دقة من الشكل الفعال للفيتامين D ( $1,25(OH)_2D_3$ ) و يتم استقلابه في الكبد فقط بواسطة 25-هيدروكسيلاز . في حين يتم استقلاب  $1,25(OH)_2D_3$  في الكبد و الكليتين ، و يتم تعديل تشكيله بواسطة هرمون جارات الدرق و الكالسيتونين . و بالتالي ، عند تحليل تركيز  $1,25(OH)_2D_3$  فإنّ هنالك العديد من العوامل التي يمكن أن تؤثر و تعطي مستويات كاذبة للفيتامين D.

كانت النتيجة الرئيسية لهذه الدراسة أنّ مرضى الربو القصبي لديهم متوسط تركيز فيتامين D مصلي (21.4 نانوغرام/مل) أخفض بالمقارنة مع الأصحاء (34.7 نانوغرام/مل) و بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ ) . تتفق هذه النتيجة مع نتائج دراسة (Tamašauskiene et al) [14] في ليتوانيا عام 2015 ، حيث شملت تلك الدراسة 85 مريض ربوي و 73 شخص سليم و قد خلصت إلى أنّ مستويات فيتامين D لدى المرضى الربويين (14.36 نانوغرام/مل) أخفض منها بالمقارنة مع الأصحاء (22.13 نانوغرام/مل) .

كما تتفق نتائج دراستنا مع دراسة (M.Y.A. Shahin et al) [15] في مصر عام 2017 . حيث شملت تلك الدراسة 70 مريض ربوي و 20 شخص سليم و كانت الخلاصة أنّ مستويات فيتامين D لدى المرضى الربويين (19.88 نانوغرام/مل) أخفض منها بالمقارنة مع الأصحاء (33.5 نانوغرام/مل) .

في دراستنا هذه ، بلغت نسبة مرضى الربو الذين لديهم تراكيز منخفضة من فيتامين D ( $> 30$  نانوغرام/مل) 42.9% (30 مريض) . حيث عانى 9 مرضى (12.9%) من عوز الفيتامين D ( $> 20$  نانوغرام/مل) ، و 21 مريض (30%) من عدم كفاية الفيتامين D (20 - 29.9 نانوغرام/مل) . لم تشاهد لدى مجموعة الأصحاء أي حالة عوز فيتامين D ، بلغ عدد الأصحاء مع عدم كفاية فيتامين D : 6 أشخاص بنسبة (20%) ، و عدد الأصحاء مع تركيز مصلي طبيعي للفيتامين D 24 شخص بنسبة (80%) .

تتفق هذه النتيجة مع دراسة (Brehm et al) [16] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2010 ، حيث وجد أنّ 25% من مرضى الربو القصبي لديهم مستويات فيتامين D  $> 25$  نانوغرام/مل ، و 3.4% لديهم تراكيز مصلية  $> 20$  نانوغرام/مل .

كما تتفق مع دراسة (R. Eman Shebl et al) [17] في مصر عام 2013 ، حيث شملت هذه الدراسة 66 مريض ربوي و 30 شخص سليم حيث كانت مستويات فيتامين D لدى المرضى الربويين أخفض منها بالمقارنة مع الأصحاء و امتلك 44% من مرضى الربو تراكيز مصلية من فيتامين D أقل من 30 نانوغرام/مل .

يقال نقص تركيز فيتامين D إفراز إنترلوكين - 10، و الذي يعرف بأنه سيتوكين مضاد للالتهاب ينظم الحساسية الخلوية للستيروئيدات القشرية في الخلايا للمفاوية و وحيدات النوى [18] . إضافة إلى ذلك ، يحفّز

انخفاض تركيز فيتامين D إفراز إنترلوكين - 5 ، إنترلوكين - 6 ، و أنترلوكين - 8 التي تعتبر مهمة في الحدوث المرضية الالتهابية [19] . يقلل فيتامين D أيضا من تكاثر خلايا العضلات الملساء في الطرق الهوائية .

يمكن أن تؤدي كل هذه العوامل إلى تطوّر الربو أو إلى تفاقمه.

في دراستنا ، امتلك مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي منخفض للفيتامين D متوسط BMI أعلى بالمقارنة مع المرضى ذوي التركيز المصلي الطبيعي للفيتامين D ، و بفارق هام من الناحية الإحصائية . و لاحظنا وجود علاقة سلبية هامة إحصائياً ما بين قيمة BMI و التركيز المصلي للفيتامين D لدى مرضى الربو القصبي ، أي كلما زادت قيمة BMI ، يتناقص تركيز فيتامين D .

تتفق دراستنا بذلك مع دراسة (Tamašauskiene et al) [14] و كذلك مع نتائج دراسة (M.Y.A. Shahin et al) [15] .

لا يُعرف حتى الآن التفسير الواضح لسبب انخفاض مستوى فيتامين D لدى الأشخاص البدنيين . فسرت دراسة (Vimaleswaran et al) تأثير ارتفاع مشعر كتلة الجسم على انخفاض مستوى فيتامين D بوجود آليات وراثية [20] .

اقترحت دراسة حديثة أجراها (Drincic et al) [21] أنّ انحلال فيتامين D الغذائي أو المصطنع جدياً في كتلة الشحوم الكبيرة للمرضى البدنيين يفسر انخفاض مستوى فيتامين D لديهم . أثبتت البدانة أنها تزيد من خطر الربو ، ويرتبط أحد أهم تأثيرات البدانة في الربو بترافقها مع استجابة ضعيفة للستيروئيدات القشرية . قد يسهم انخفاض مستويات 25(OH)D لدى مرضى الربو الذين يعانون من زيادة الوزن و البدانة في التقليل من الاستجابة للستيروئيدات القشرية السكرية .

في دراستنا ، امتلك مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي منخفض للفيتامين D متوسط نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة أخفض بالمقارنة مع المرضى ذوي التركيز المصلي الطبيعي للفيتامين D ، و بفارق هام من الناحية الإحصائية . و لاحظنا وجود علاقة إيجابية هامة إحصائياً ما بين نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة و التركيز المصلي للفيتامين D لدى مرضى الربو القصبي . أي كلما زاد تركيز فيتامين D المصلي ، زادت نسبة FEV<sub>1</sub> من القيمة المتوقعة .

تتفق دراستنا بهذه النتيجة مع العديد من الدراسات العالمية كدراسة (Tamašauskiene et al) [14] ، دراسة (M.Y.A. Shahin et al) [15] و دراسة (Fei Li et al) [22] في الصين عام 2011 .

كذلك تتفق مع دراسة (Damera et al) [23] الذي خلص إلى أنّ فيتامين D يمنع تشكيل الميتالوبروتيناز المطرقية و تكاثر أرومات الليف و يحفز اصطناع الكولاجين . تعني هذه التأثيرات أنّ الفيتامين D قد يؤثر على إعادة تشكيل الأنسجة (remodeling) و ربما وظيفة الرئة . و قد ثبت أنه ، بالإضافة إلى التأثير على الخلايا المناعية ، يؤثر فيتامين D على وظيفة و تكاثر العضلات الملساء ، و التي لها صلة مباشرة بوظيفة الرئة في الربو و في إعادة تشكيل (remodeling) الطرق الهوائية . إنّ إعادة تشكيل (remodeling) الطرق الهوائية هو سمة مهمة من سمات الربو و يرتبط بانسداد الجريان الهوائي . يؤثر فيتامين D في إعادة تشكيل الطريق الهوائي عن طريق التأثير على حركة ، نمو ، و قلوصلية الخلايا العضلية الملساء وعن طريق تثبيط تحول عامل النمو  $\beta$  و الميتالوبروتيناز المطرقية إضافة إلى تثبيط تكاثر أرومات الليف.

في دراستنا ، امتلك القسم الأكبر (33.3%) من مرضى الربو ذوي التركيز المصلي المنخفض للفيتامين D مرضاً مستمراً شديداً ، في حين امتلك القسم الأكبر (70%) من مرضى الربو ذوي التركيز المصلي الطبيعي للفيتامين D مرضاً منقطعاً . و أظهرت الدراسة أنّ مرضى الربو القصبي مع تراكيز مصلية منخفضة للفيتامين D يعانون من مرضٍ أكثر شدة بالمقارنة مع المرضى الذين يملكون تراكيز مصلية طبيعية للفيتامين D. تتفق دراستنا بذلك مع العديد من الدراسات العالمية كدراسة (Korn et al) [24] في ألمانيا عام 2013 . من غير الواضح ما إذا كانت شدة الربو هي التي تؤثر على تركيز 25(OH)D نتيجةً للتغيرات في أسلوب الحياة و الحمية الغذائية الناجمة عن الربو (كقضاء وقت أقل في الهواء الطلق أو الأدوية) أو أنّ نقص فيتامين D الذي يحدث بشكل مستقل عن مرضة الربو يؤثر سلباً على شدة الربو . تشير العلاقة القوية بين شدة الربو و تركيز 25(OH)D إلى وجود تأثيرات هرمونية على الالتهاب الربوي أو العكس . بغض النظر عن الآليات الكامنة وراء هذا الترافق بين نقص فيتامين D و الربو ، هنالك عدة أدلة تدعم وجود دور رئيسي للفيتامين D في الربو و العلاقة العكسية الملحوظة بين تركيز فيتامين D و شدة الربو .

### الاستنتاجات والتوصيات

- 1- إنّ متوسط تركيز 25(OH)D المصلي لدى مرضى الربو القصبي أخفض بالمقارنة مع الأصحاء (الشاهد) و بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ ) .
- 2- إنّ 42.9% من مرضى الربو القصبي لديهم تراكيز منخفضة من فيتامين D في المصل أي تركيز 25(OH)D  $> 30$  نانوغرام/مل .
- 3- يعاني 12.9% من مرضى الربو القصبي من عوز الفيتامين D (تركيز 25(OH)D  $> 20$  نانوغرام/مل) ، ويعاني 30% من عدم كفاية الفيتامين D (تركيز 25(OH)D ما بين 20 – 29.9 نانوغرام/مل) .
- 4- يملك مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي منخفض للفيتامين D متوسط BMI أعلى بالمقارنة مع المرضى ذوي التركيز المصلي الطبيعي ، و بفارق هام من الناحية الإحصائية . و توجد علاقة سلبية هامة إحصائياً ما بين قيمة BMI و التركيز المصلي للفيتامين D لدى مرضى الربو القصبي ، أي كلما زادت قيمة BMI ، يتناقص تركيز فيتامين D .
- 5- يملك مرضى الربو القصبي مع تركيز مصلي منخفض للفيتامين D متوسط نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة أخفض بالمقارنة مع المرضى ذوي التركيز المصلي الطبيعي للفيتامين D ، و بفارق هام من الناحية الإحصائية . و توجد علاقة إيجابية هامة إحصائياً ما بين نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة و التركيز المصلي للفيتامين D لدى مرضى الربو القصبي . أي كلما زاد تركيز فيتامين D المصلي ، زادت نسبة  $FEV_1$  من القيمة المتوقعة .
- 6- يعاني مرضى الربو القصبي مع تراكيز مصلية منخفضة للفيتامين D من مرضٍ أكثر شدة بالمقارنة مع المرضى الذين يملكون تراكيز مصلية طبيعية للفيتامين D.

### التوصيات :

- 1- نوصي بإجراء مزيد من الدراسات في المستقبل تتناول تراكيز الفيتامين D لدى مرضى الهجمات الحادة

للربو .

2-انطلاقاً من العلاقة القوية بين تركيز الفيتامين D و شدة الربو ، نقترح أن يتم إجراء قياس تركيز 25(OH)D المصلي بشكل روتيني لدى جميع مرضى الربو لتقييم شدة المرض .

## المراجع

1. BOULET, LP . FITZGERALD, JM . REDDEL, HK. *The revised 2018 GINA strategy report : opportunities for change* . Curr Opin Pulm Med 21, 2018,1-7 .
2. TARLO, SM. BALMES, J. BALKISSON, R. BEACH, J. BECKETT, W. BERNSTEIN, D. et al. *Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement*. Chest. 2008, Sep.134(3 Suppl),1S-41S.
3. BATEMAN, ED. HURD, SS. BARNES, PJ. BOUSQUET, J. DRAZEN, JM. FITZGERALD, M. et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. Eur Respir J. 31(1), 2008 Jan. 143-78
4. BARRAGAN, M. GOOD, M. KOLLS, JK. *Regulation of dendritic cell function by vitamin D*. Nutrients. 7, 2015, 8127–8151. 5.
5. BERRAIES, A. HAMZAOUI, K. HAMZAOUI, A. *Link between vitamin D and airway remodeling*. J Asthma Allergy. 7, 2014, 23–30.
6. KUMARJ, MUNTRER, P. KASKEL, FJ. et al. *Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004*. Pediatrics. 124, 2009, 362–370.
7. BAEKE, F. TAKIISHI, T. KORF, H. et al. *Vitamin D: modulator of the immune system* . Curr Opin Pharmacol. 10, 2010,482–496.
8. CHINELLATO, I. PIAZZA, M. SANDRI, M. et al. *Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children*. J Pediatr. 158, 2011,437–441.
9. MAJAK, P. OLSZOWIES-CHLEBNA, MG. SMEJDA, K. et al. *Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection*. J Allergy Clin Immunol. 127, 2011,1294–1296
10. MONTERO-ARIAS, F. SED-MEJA, G. RAMOS-ESQUIVEL, A. *Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica*. Allergy Asthma Immunol Res. 5, 2013,283–288.
11. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *American Thoracic Society*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152 (3) , 1995, 1107–1136.
12. National Asthma Education and Prevention Program: *Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma*.(NIH publication no. 08-4051). Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) .
13. THACHER, TD. CLARKE, BL. *Vitamin D insufficiency*. Mayo Clin Proc. 86, 2011,50–60.
14. LAURATAMASAUSKIENE` , EDITA GASLUNIENE` , SIMONA LAVINSKIEME` , RAIMUNDAS SAKALAIUSKAS, BRIGITA ŠIKAUSKIENE. , *Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma*, Medicina 51 (6) , 2015, 321–327.
15. MOHAMED YOUSRY, A. SHAHIN , AHMEDA. EL-LAWAH , AYMAN AMIN , ISLAM, A.H. EL-TAWIL . *Study of serum vitamin D level in adult patients with bronchial asthma*. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 66 , 2017, 5–9 .

16. BREHM, JM. SCHUEMANN, B. FUHLBRIGGE, AL. et al. *Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study*. J Allergy Clin Immunol. 126, 2010, 52–58
17. EMAN SHELB , R. SAMAH, M. SHEHATA , MAHA ELGABRY , SALAH, A.I. ALI, HANAA, H. ELSAID . *Vitamin D and phenotypes of bronchial asthma* . Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis , 62, 2013,201–205 .
18. SUTHERLAND, ER. GOLEVA, E. JACKSON, LP. STENENS, AD. LEUNG, DY. *Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma*. Am J Respir Crit Care Med 181,(7), 2010, 699–704.
19. POON, AH. MAHBOUB, B. QUTAYBA HAMID, Q. *Vitamin D deficiency and severe asthma*. Pharmacol Ther 140 (2), 2013,148–55.
20. VIMALESWARAN KS, BERRY DJ, Lu C, TIKKANEN E, PILZ S, HIRAKI LT, et al. *Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts*. PLOS Med 2013, 10(2):e1001383.
21. DRINCIC, AT. ARMAS, LA. VAN DIEST EE, HEANRY, RP. *Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity*. Obesity (Silver Spring) 20, 2012,1444–8.
22. FEI LI , MIN PENG , LEI JIANG , QI SUN , KUI ZHANG , FUZHI LIAN , AUGUSTO A. LITONJUA, JINMING GAO , XIANG GAO , *Vitamin D Deficiency Is Associated with Decreased Lung Function in Chinese Adults with Asthma* . Respiration 81, 2011, 469–475 .
22. G. DAMERA, H. FOLGE, E.A. GONCHAROVA, H. ZHAO, V.P. KRYMSKAYA, R.A. PANETTIERI. *Vitamin D attenuates growth factor-induced human airway smooth muscle cell proliferation*, in: Proceedings from the ATS 2009 International Conference, May 15–20, San Diego, California. Abstract 2723, 2009.
23. STEPHANIE KORN , MARISA HUBNER, MATTHIAS JUNG , MARIA BLETTNER ROLAND BUHL . *Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and Deficiency* . Respiratory Research 2013, 14, 25