

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМСКОТО НИВО НА ВИТАМИН Д СО ВКУПНИОТ СЕРУМСКИ ИГЕ КАЈ ДЕЦА СО АСТМА

Весна Мицевска^{1,3}, Татјана Јаковска Марети^{2,3}, Илија Кировски^{1,3}, Оливера Јорданова¹¹ Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија² Институт за белодробни заболувања кај деца "Козле, Скопје, Република Северна Македонија³ Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Северна Македонија

Извадок

Цитирање: Мицевска В, Јаковска Марети Т, Кировски И, Јорданова О. Корелација на серумското ниво на витамин Д со вкупниот серумски ИГЕ кај деца со астма. Arch J Здравје 2020;12(2):37-45 DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.4069>

Клучни зборови: астма, витамин Д дефицит, вкупен ИГЕ, деца

***Кореспонденција:** Весна Мицевска, Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: vesnamicevska@yahoo.co.uk

Примено: 22-ное-2019; **Ревидирано:** 7-мај-2020; **Прифатено:** 20-мај-2020; **Објавено:** 15-јун-2020

Печатарски права: ©2020 Весна Мицевска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Астмата е хронична болест на дишните патишта која се карактеризира со реверзибилна бронхоопструкција, клеточна инфилтрација и инфламација на дишното стебло. Последните неколку децении се бележи зголемен интерес на медицинската наука за значењето на витаминот Д во развојот на астмата и другите алергиски заболувања. Цели на овој труд беа: споредба на вредноста на серумското ниво на витамин Д кај децата со астма и здрави деца и одредување на корелацијата на нивото на витамин Д во серум со нивото на серумското вкупно ИГЕ. Материјал и методи: Оваа проспективна студија вклучи испитувана група од 32 (23 машки и 9 женски) пациенти на возраст од 2 до 14 години и контролна група од 38 пациенти (23 машки и 15 женски), здрави деца (пациенти без астма) на иста возраст. Во двете групи беше одредено нивото на серумскиот витамин Д, а кај испитуваната група и вредностите на серумско ИГЕ. Резултати: Во испитуваната група со витамин Д со дефицит беа 28%, инсуфициентни 50% и со нормални вредности 22% од децата. 18% од пациентите во контролната група беа со дефицитни (<20 ng/ml), 45% со инсуфициентни (20-30 ng/ml) и 37% со нормални вредности (>30 ng/ml) на витамин Д. Средната вредност на нивото на серумскиот витамин Д во контролната група изнесуваше 27,83 ng/ml +/- 10,24, а во испитуваната 20,9 +/- 10,72, со статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (p < 0,05). Средните вредности во подгрупите од двете групи според возраст (2-5 год и над 5 год), не покажаа статистички сигнификантна разлика додека статистички сигнификантно намалена средна вредност се доби кај женските деца од испитуваната група. Во испитуваната група деца беше анализирана и корелацијата на нивото на серумските вредности на 25OHD и вкупниот ИГЕ како еден од најважните параметри во дијагностичкиот протокол за астма, при што беше добиена негативна корелација на испитуваните параметри (r = -0,55). Заклучок: Со одредувањето на серумското ниво на витамин Д кај пациенти со астма се покажува директната зависност на развојот на симптомите на болеста од степенот на неговиот дефицит.

CLINICAL SCIENCE

CORRELATION BETWEEN VITAMIN D SERUM LEVEL AND TOTAL IgE IN ASTHMATIC CHILDREN

Vesna Micevska^{1,3}, Tatjana Jakjovska Maretti^{2,3}, Ilija Kirovski^{1,3}, Olivera Jordanova¹,¹ University clinic of children's diseases, Skopje, Republic of North Macedonia² Institute for respiratory diseases in children "Kozle", Skopje, Republic of North Macedonia³ Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Micevska V, Jakjovska Maretti T, Kirovski I, Jordanova O. Correlation between vitamin D serum level and total IgE in asthmatic children. Arch Pub Health 2020; 12 (2): 37-45 (Macedonian) DOI: <https://doi.org/10.3889/aph.2020.4069>

Key words: asthma, 25OHD deficiency, total IgE, children

***Correspondence:** Vesna Micevska, University clinic for children's diseases, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: vesnamicevska@yahoo.co.uk

Received: 22-Nov-2019; **Revised:** 7-May-2020; **Accepted:** 20-May-2020; **Published:** 15-Jun-2020

Copyright: ©2020. Vesna Micevska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Asthma is a chronic disease of the airways characterized by reversible obstruction of the bronchi and airway inflammation. In recent decades, the scientific interest of the vitamin D system and its role in development of asthma and other allergic diseases has been increased. The aims of this study were to measure and compare the serum level of 25 OHD in asthmatic and healthy children and correlate the level of 25OHD and total IgE in asthmatic children. Materials and methods: This prospective study included 70 children at the age between 2 and 14, of which 32 (23 male and 9 female) were children with diagnosed asthma and 38 (23 male and 15 female) healthy children. In both groups the serum level of 25OHD was measured and total IgE level in the children with asthma. Results: 18% of the healthy children (C) and 28% of the asthmatic children (E) had 25OHD deficiency (<20 ng/ml), 45% of C and 50% of E were insufficient (20-30 ng/ml) and 37% of C / 22% of E were with normal (>30 ng/ml) 25 OHD serum level. The mean level of 25OHD in C was 27.83 +/- 10.24 and in E 20.9 ng/ml +/- 10.72. There were statistically significant differences between the mean levels in both groups with a p-value < 0.05. According to age, no statistically significant difference was found in both groups. There was a statistically significantly decreased serum level of 25 OHD in asthmatic girls. In the examined group there was a negative linear correlation (association) of the level of 25OHD and total IgE serum level with r = -0.55. Conclusion: Vitamin D serum level measurements in asthma patients gives the possibility for discovering the connection between its deficiency and development of asthma symptoms.

Вовед

Астмата е хронична болест на дишните патишта која се карактеризира со реверзибилна бронхоопструкција, клеточна инфилтрација и инфламација на дишното стебло. Во патогенезата на болеста учествуваат генетски фактори и фактори на надворешната средина како и активација на голем број клетки од имунолошкиот систем вклучувајќи ги маст клетките и еозинофилите³. Астмата претставува главен светски проблем кој напаѓа над 3 милиони луѓе во светот. Според Центарот за контрола и превенција на болестите (CDC) епидемијата на астма расте во светски рамки заедно со растот на материјалните трошоци (за САД над 54 билиони долари годишно), отсуствата од училиште и работното место, зголемените медицински трошоци и раната смрт^{1,2}.

Последните неколку децении постои зголемен интерес на медицинската наука за значењето на витаминот Д во развојот на астмата и другите алергиски заболувања. Витаминот Д е хормон кој има голема улога во регулација на хомеостазата на калциумот и активноста на голем број елементи од имунолошкиот систем⁴⁻⁶.

Имунолошкиот систем кај човекот се состои од два дела: вроден и стекнат. Постојат голем број докази кои укажуваат на влијанието на витаминот Д како врз вродениот, така и врз стекнатиот дел на имуниот систем. Посебно значење за откривањето на имуномодулаторната улога на витаминот Д има откривањето на витамин Д рецепторите (ВДР). ВДР се наоѓаат во многу ткива и клетки во човечкиот организам вклучувајќи

ги речиси сите клетки на имунолошкиот систем (Т и Б лимфоцити, неутрофили, макрофаги и дендритични клетки). Изложени се неколку различни механизми на влијанието на витаминот Д врз вродениот имунитет. Тој ја инхибира експресијата на TLR (toll-like receptors) на моноцитите, ја инхибира продукцијата на проинфламаторните цитокини и ја индуцира синтезата на антимицробните пептиди. Познато е влијанието на витаминот Д врз стекнатиот имунитет и тоа преку влијанието врз активацијата на Т-лимфоцитите и антиген-презентиращките клетки. Постојат и студии кои укажуваат на учеството на витаминот Д во намалување на секрецијата на Т-лимфоцитните цитокини и инхибиција на Т-клеточната пролиферација^{5,6}. Постојат сознанијата за двојното дејство врз експресијата на Т2 клеточните цитокини (IL-4, IL-5, IL-10) на клеточни култури на клетки на периферна крв кај возрасни. Оттука и произлегува клучната улога на Th1-Th2 рамнотежата што претставува релевантен фактор во развој на алергиските заболувања^{5,6}. Витаминот Д постојано ја инхибира синтезата на Th1 асоцираните цитокини на култури како и на анимални модели. Сепак ефектот на Th2 одговорот значаен за алергиските болести и астмата се покомплексни но многу значајни поради фактот дека Th2 цитокините играат централна улога во синтезата на ИгЕ⁷⁻⁹. Во согласност со овие факти, една од поголемите (најрани) кохортни студии¹⁰, кои ја испитуваат врската помеѓу нивото на 25(OH)D со нивото на вкупното серумско ИгЕ, укажува дека зголемено ниво на ИгЕ се забележува само при ниски нивоа

на 25(OH)D. Во поголем број други (од понов датум) студии кои ја испитуваат врската на серумското ниво на 25OH D и вкупниот ИгЕ укажуваат на постоење на нивна негативна корелација^{7,8,9}.

ВДР се присутни и на клетките на респираторниот епител како и на мазномускулните клетки во бронхијалното стебло. Тоа ја објаснува и изразената улога на витаминот Д во белодробниот имунитет¹¹.

Целите на овој труд беа: споредба на вредноста на серумското ниво на витамин Д кај децата со астма и здрави деца и одредување на корелацијата на нивото на витамин Д во серум со нивото на серумското вкупно ИгЕ.

Материјали и методи

Проспективна студија е спроведена на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје и во неа беа вклучени: испитувана група од 32 пациенти на возраст од 2 до 14 години кај кои беше дијагностицирана астма според стандардните протоколи за дијагноза на болеста, и контролна група пациенти од 38 здрави деца (пациенти без астма) на иста возраст.

Испитуваната и контролната група дополнително беа поделени на две подгрупи според возраста-подгрупа деца на возраст од 2-5 и 5-14 годишна возраст, со оглед на разликите во дијагностичките протоколи за дијагноза на астма кај деца на возраст од 2 до 5 год и од 5 до 14 год¹².

Дијагнозата на астматската болест кај пациентите беше дијагностицирана со користење на стандардните протоколи за дијагноза на астма во детската во-

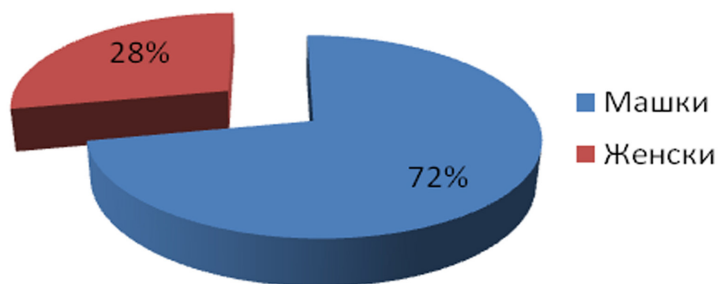
зраст^{3,12}. Тие опфатија позитивна лична анамнеза за рецидивни опструктивни напади, постоење на атопија во потесното семејство, покачена вредност на вкупното серумско ИгЕ, одредување на нивото на специфично ИгЕ со RIDA (radioimmune diffuse essay), позитивен кожен тест на инхалаторни и/или нутритивни алергени, како и тестови за белодробна функција (спирометрија и бронходилататорен тест) кај пациентите над 5-годишна возраст.

Серумското ниво на витамин Д се одредува со имунолошки метод на CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) на автоматизиран апарат Architect i1000, Abbott (ng/ml). Нормални вредности на серумско ниво на витамин Д се оние над 30 ng/ml, инсуфициентни/намалени од 20-30 ng/ml и дефициентни или ниски вредности под 20 ng/ml^{15,17}. Кај пациентите со астма мерењата на нивото на витамин Д во серум беа направени во периодот на дијагностицирање на болеста.

За статистичка обработка се користеше статистичкиот пакет Statistica 7, (методи од дескриптивна статистика и тоа одредување на аритметичка средина и стандардна девијација, Студентов Т-тест и Pearson-ов коефициент на линеарна корелација).

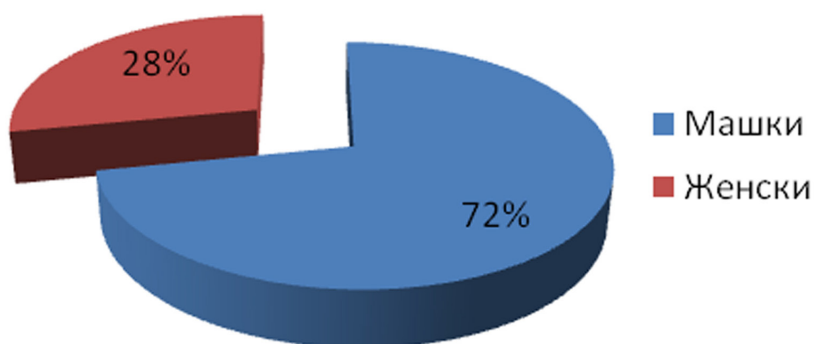
Резултати

Во трудот беа анализирани вкупно 70 деца. Испитуваната група опфати 32 деца со дијагностицирана астма, од кои 23 (72%) машки и 9 (18%) женски (графикон 1).



Графикон 1. Полова застапеност кај испитуваната група

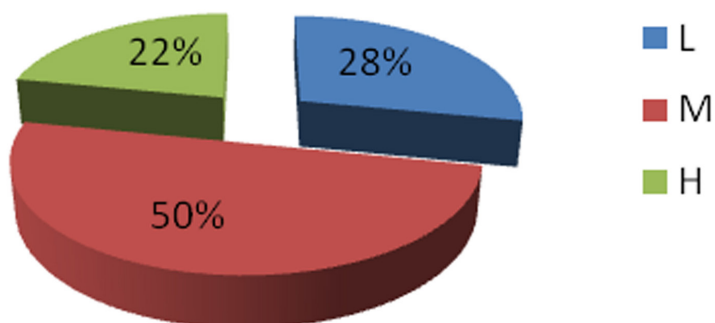
Контролната група опфати 38 деца на возраст од 2 до 14 години од кои 61% или 23 деца беа машки а 39% или 15 женски (графикон 2).



Графикон 2. Полова застапеност кај контролната група

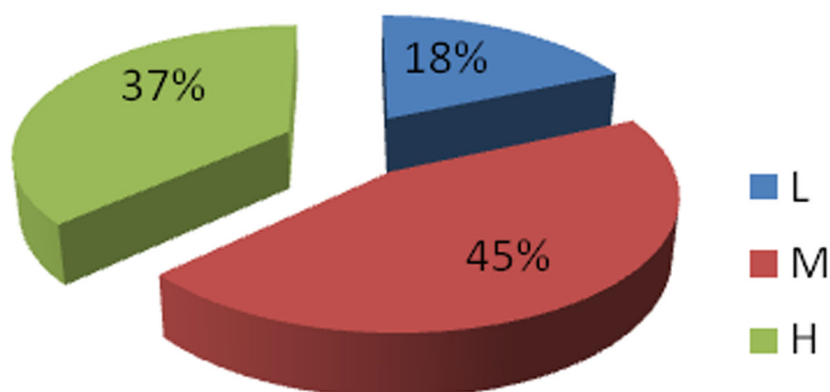
Во двете групи беше одредена нивната застапеност според нивото на витамин Д и тоа дефицитни (L), инсуфициентни (M) и нормални (H) вредности.

Во испитуваната група со витамин Д дефицитни беа 28%, инсуфициентни 50% и со нормални вредности 22% од децата (графикон 3).



Графикон 3. Ниво на витамин Д во испитуваната група

Во контролната група 18% од децата беа со дефицит, 45% со инсуфициентни вредности и 37% со нормални вредности на витамин Д во крвта (графикон 4).



Графикон 4. Ниво на витамин Д во контролната група

Добиените резултати укажуваат на фактот дека најголем број од децата (половината од вкупниот број) во двете групи припаѓаат на подгрупата со инсуфициентно ниво на 25ОНД во крвта. Средната вредност на нивото на серумскиот витамин Д во испитуваната група изнесуваше $20,9 \text{ ng/ml} \pm 10,72$, а во контролната група $27,83 \text{ ng/ml} \pm 10,24$,

од што може да се забележи дека средната вредност во двете групи се движеше во рамките на инсуфициентните.

Добиените резултати укажуваат дека постои статистички сигнификантна разлика на средните вредности на нивото на 25ОНД на испитуваната во однос на контролната група со $p < 0,05$ (табела 1).

Табела 1 Средна вредност со SD на серумското ниво на витамин Д кај испитаниците

| | Испитувана група со астма | Контролна група | p |
|----------------------------|---------------------------|-------------------|--------|
| Серумско ниво на витамин Д | $20,9 \pm 10,71$ | $27,83 \pm 10,24$ | 0,05 * |

Добиените резултати во нашето испитување се совпаѓаат со резултатите од голем број изработени студии кои ја испитувале поврзаноста на намаленото ниво на витамин Д со појавата на астма во детската возраст^{15,16,17,18}. Во испитуваната група средната вредност на серумскиот 25ОНД кај женските деца изнесуваше $20,31 \text{ ng/ml} \pm 6,35$, а кај машките $27,98 \text{ ng/ml} \pm 11,23$ со статистичка

сигнификантност од $p < 0,05$, а во контролната група средната вредност на серумскиот 25ОНД кај женските деца изнесуваше $28,20 \text{ ng/ml} \pm 10,13$, а кај машките $27,59 \text{ ng/ml} \pm 10,09$ со статистички несигнификантна разлика. Средните вредности на 25 ОНД во подгрупите според возраста од двете групи испитаници не покажаа статистички сигнификантна разлика (табела 2).

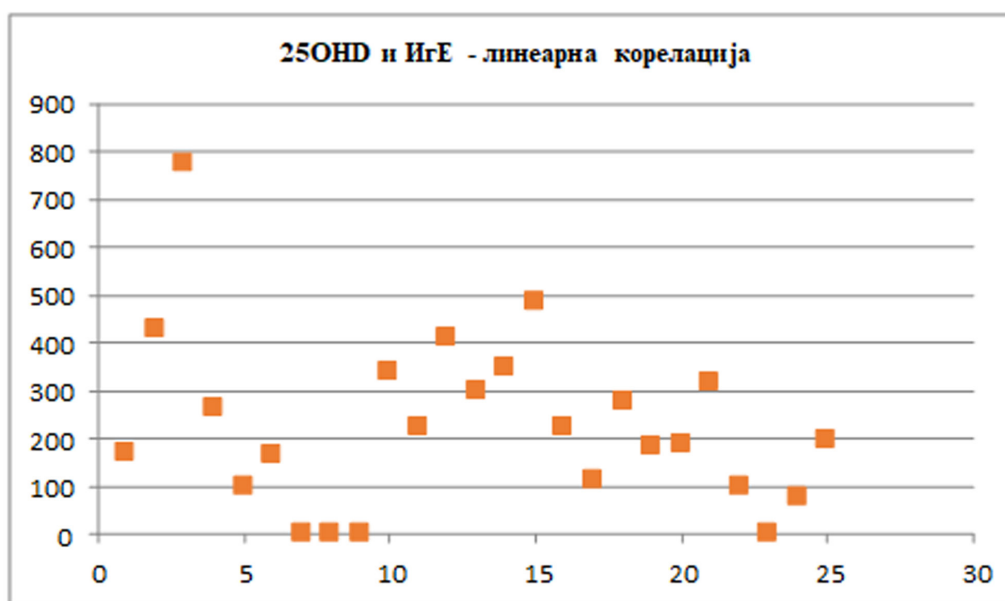
Табела 2. Средни вредности со SD за 25ОНD според возраст и пол

| | машки | женски | p-value | 0-5 години | 6-14 години | p-value |
|------------------|--------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------|
| Испитувана група | 27,98±11,23 | 20,31±6,35 | P<0,05* | 23,0±10,4 | 20,77±10,33 | p>0,05 |
| Контролна група | 27,59 ±10,09 | 28,20±10,13 | p>0,05 | 30,28±11,73 | 25,63±7,15 | p>0,05 |

*статистички сигнификантно

Во испитуваната група деца (деца со астма) беше анализирана и корелацијата на нивото на серумските вредности на 25ОНD и вкупниот ИгЕ како еден од најважните параметри во дијагностичкиот протокол за астма. Од анализата за линеарна

корелација добиена со Pearson-овиот коефициент на линеарна корелација, беа добиени резултати за постоење на негативна линеарна корелација на испитуваните параметри, $r = -0,55$ (графикон 5).



x,y (25ОНD, t.IgE)

Графикон 5. Pearson-ова линеарна корелација ($r = -0,55$)

Дискусија

Одредувањето на серумското ниво на витамин Д кај пациенти со астма го овозможува откривањето на врската помеѓу неговиот дефицит и развојот на симптомите на болеста. Откриениот дефицит и негови-

от третман кај пациентите со астма дава дополнителни сознанија за можното подобрување на контролата на болеста^{13,14}.

Постојат голем број студии кои ја испитувале врската помеѓу нивото на витамин Д и појавата на астма. Анализата на неколку кохортни сту-

дии¹⁵⁻¹⁸ ја утврдила асоцијацијата на дефицит на витамин Д во серумот со развојот на симптоми на астма. Постојат бројни студии во Европа и САД на помали групи испитаници кои ги анализирале разликите на нивото на витамин Д кај здрави и пациенти болни од астма¹⁹⁻²¹. Тие не покажале статистички сигнификантна разлика во двете испитувани групи. Резултатите од нашата студија покажаа статистички сигнификантна разлика на нивото на серумскиот 25ОНД во групата на деца со астма и групата со здрави деца. За одбележување е фактот дека најголемиот број испитаници од двете групи имаа инсуфициентно серумско ниво на витамин Д. Наспроти големиот број студии кои укажуваат на слични резултати кај здрави индивидуи, во нашата група здрави деца не постоеше статистички значајна разлика во средните вредности на 25 ОНД помеѓу машките и женските деца²²⁻²⁵. Во најголем број од анализите за влијанието на возраста врз серумскиот витамин Д не постои значајна разлика во групите деца од претшколска и школска возраст²²⁻²⁵.

Според научните сознанија за улогата на витаминот Д во Th2 системот на имунолошки одговор поточно постоењето на врска помеѓу намалените вредности на витамин Д и зголемената синтеза на ИгЕ, добиените резултати во нашата испитувана група покажаа постоење на негативна линеарна корелација помеѓу нивото на 25ОНД и вкупниот ИгЕ во крвта⁸⁻¹⁰.

Заклучоци

Од добиените резултати во овој труд произлегоа следниве заклучоци:

- ♦ половината од вкупниот број

деца анализирани во двете групи припаѓаат на подгрупата со инсуфициентно ниво на 25ОНД во крвта,

- ♦ постоеше статистички сигнификантна разлика на средните вредности на нивото на 25ОНД на испитуваната во однос на контролната група ($p < 0,05$)
- ♦ постоеше негативна линеарна корелација на нивото на серумските вредности на 25ОНД и вкупниот ИгЕ како еден од најважните параметри во дијагностичкиот протокол за испитуваните параметри за астма ($r = -0,55$).

Референци:

1. Most Recent Asthma Data. CDC Centre for Disease Control and Prevention, February 2017; <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm>
2. Global Burden of disease due to asthma. The Global Asthma Report 2014; Global Asthma Network; www.globalasthmareport.org/2014/burden/burden.php
3. Nestorovic B. Pedijatriska pulmologija. 2011, Beograd
4. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. Clin Ther 2017;39(5):917-929
5. Hoxha M, Zoto M, Deda L, Vyshka G. Vitamin D and its role as a protective factor in allergy. Hindawi Publishing Corporation, International Scholarly Research Notices 2014; Article ID 951946.
6. Giustina AD, Landi M, Bellini F, Bosoni M, Ferrante G, Travaglini MOA, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. World Allergy Organization Journal 2014, 7:27

7. Pfeffer PE, Mann EH, Hornsby E, S. Chambers E, Chen Y, Rice L, Hawrylowicz CM. Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(5):S314–S321.
8. James J, Weaver V, Cantorna MT. Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B cell intrinsic and extrinsic mechanisms. *Immunol* 2017;198(3):1164-1171.
9. Kannan S, Perzanowski MS, Ganguri HB, Acevedo-Garcia D, Acosta LM, Spatcher M et al. Complex relationships between vitamin D and allergic sensitization among Puerto Rican 2-year-old children. 2017; American College of Allergy, Asthma & Immunology 2018;120(1):84-89.
10. Hyppönen E1, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64(4):613-620.
11. Iqbal SF, Freishtat RJ. The Mechanism of action of Vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med* 2011;59(8):1200–1202.
12. GINA report 2018. Global Initiative for Asthma 2018; Global Strategy for Asthma Management and Prevention
13. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J* 2011;38:1320–1327.
14. Joshi VB, Dyke B, Rahman T, Townshend C, Patil V, Kurukularchy R. Vitamin D deficiency in the difficult asthma population; findings from a difficult asthma clinic. *Thorax* 2012; 67: A67.
15. Rajabbik AH, Lotfi T, Alkhaled L, Fares M, El-Hajj Fuleihan G, Mroueh S, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. *Asthma & Clinical Immunology* 2014;10:31.
16. El-Hajj Fuleihan G. Vitamin D Deficiency in the Middle East and its health consequences. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009; 7:77–93.
17. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy paediatric population: A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6):692–701.
18. Van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:784–793.
19. Sjoukes A, Gupta A, Oates T, Bush A, Saglani S. Vitamin D and airway remodeling in paediatric severe therapy resistant asthma. *Thorax* 2011;66:A18.
20. Sathyamurthy R, Manney S, Wood A, Perkins G, Webster C, Krishna MT, et al. Does Vitamin D axis have an effect on the severity of asthma? *Thorax* 2010; 65 (4):P14.
21. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane library of systematic review*.
22. Al-Ghamdi MA, Susan A Lanham-New SA, Kahn JA. Differences in vitamin D status and calcium metabolism in Saudi Arabian boys and girls aged 6 to 18 years: effects of age, gender, extent of veiling and physical activity with concomitant implications for

- bone health. *Public Health Nutrition* 2012; 15(10):1845-53.
23. Kim S, Oh M, Namgung R. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. *Public health nutrition* 2014; 17(1) 122-130.
 24. Karagüzel G, Dilber B, Çan G. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58(5): 654-660.
 25. Gorter EA, Oostdijk W, Felijs A, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in pediatric fracture patients: Prevalence, risk factors, and Vitamin D supplementation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8(4):445-451.