



POVEZANOST SERUMSKOG NIVOA VITAMINA D SA TEŽINOM ASTME, FUNKCIJOM PLUĆA I MARKERIMA TIP 2 INFLAMACIJE

SERUM VITAMIN D LEVELS IN RELATION TO ASTHMA SEVERITY, LUNG FUNCTION, AND TYPE 2 INFLAMMATORY BIOMARKERS

Stefan Šajnović*, Desa Nastasijević Borovac^{*,†}, Borislav Božanić*, Nikola Rančev*, Jelena Aleksić*, Kristina Jović*, Dragana Stojiljković*, Ivana Stanković^{*,†}

SAŽETAK **Uvod:** Vitamin D ima značajne imunomodulatorne efekte i potencijalno učestvuje u patofiziologiji astme, ali njegova uloga u kliničkom toku bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Cilj rada bio je da ispita povezanost između serumskog nivoa vitamina D i težine astme, funkcije pluća, kontrole bolesti i markera tip 2 inflamacije. **Metode:** Prospektivno ispitivanje obuhvatilo je 60 pacijenata sa astmom, podeljenih u grupu sa teškom ($n=30$) i blagom do umerenom astmom ($n=30$). Analizirani su serumski nivo vitamina D, FEV_1 , ACT skor, eozinofili u perifernoj krvi i ukupni IgE. **Rezultati:** Pacijenti sa teškom astmom imali su značajno niže vrednosti vitamina D ($p=0,008$), niži FEV_1 i ACT skor, kao i veći broj eozinofila. Deficit vitamina D bio je značajno češći u ovoj grupi (83,3% vs 56,7%; $p=0,047$; $OR=3,82$). Utvrđena je pozitivna korelacija između vitamina D i FEV_1 ($p=0,306$; $p=0,018$), kao i ACT skora ($p=0,368$; $p=0,004$), dok povezanost sa eozinofilima i IgE nije bila statistički značajna. **Zaključak:** Niži nivo vitamina D povezan je sa težom astmom, lošijom funkcijom pluća i slabijom kontrolom bolesti. Vitamin D može imati ulogu modifikatora bolesti, ali su potrebna dalja istraživanja radi potvrde uzročne povezanosti. **Ključne reči:** vitamin D, astma, FEV_1 , kontrola astme, eozinofili, imunoglobulin E.

UVOD

Astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva koju karakterišu varijabilni respiratorni simptomi i reverzibilna opstrukcija disajnih puteva. Prema smernicama Globalne Inicijative za Astmu (GINA - *Global Initiative for Asthma*), težina astme definiše se retrospektivno, na osnovu nivoa terapije potrebne za postizanje i održavanje kontrole bolesti. Teška astma predstavlja podskup astme teške za lečenje koja ostaje nekontrolisana uprkos maksimalno optimizovanoj terapiji visokim dozama inhalacionih kortikosteroida uz dodatnu terapiju, kao i adekvatnom lečenju komorbiditeta, ili zahteva ovakav nivo terapije radi održavanja kontrole bolesti. (1,2).

U patofiziologiji astme centralnu ulogu ima tip 2 inflamacija, koju karakterišu eozinofilija i povišeni nivoi imunoglobulina E (IgE). Ovi biomarkeri povezani su sa težim fenotipovima bolesti, slabijom kontrolom i povećanim rizikom od egzacerbacija, te predstavljaju važan cilj savremene terapije (3,4).

Vitamin D, pored svoje uloge u metabolizmu kalcijuma, ima i značajne imunomodulatorne efekte. Njegov status se procenjuje određivanjem serumskog nivoa 25-hidroksivitamina D (25(OH)D). Novija istraživanja ukazuju da vitamin D može uticati na regulaciju imunološkog odgovora, uključujući modulaciju T-limfocita i inflamatornih puteva uključenih u tip 2 inflamaciju (5,6).



Dosadašnje opservacione studije i meta-analize ukazuju na potencijalnu povezanost između niskih nivoa vitamina D i nepovoljnih kliničkih ishoda kod astme, uključujući slabiju kontrolu bolesti, smanjenu plućnu funkciju i povećan rizik od egzacerbacija, iako rezultati ostaju heterogeni (7–9). Zbog toga uloga vitamina D u patofiziologiji i kliničkom toku astme ostaje predmet daljih istraživanja.

CILJ RADA

Primarni cilj ovog rada bio je da proceni povezanost između serumskog nivoa vitamina D i težine astme. Sekundarni ciljevi bili su analiza odnosa serumskog nivoa vitamina D i funkcije pluća, kontrole astme, trajanja bolesti i markera tip 2 inflamacije, uz analizu korelacije ovih parametara.

METODE

Prospektivno kliničko ispitivanje je obuhvatilo 60 ispitanika sa dijagnozom astme, koji su evaluirani u specijalističkoj ambulanti Klinike za pulmologiju Univerzitetskog Kliničkog centra (UKC) Niš, u šestomesečnom periodu od 1. oktobra 2025. do 31. marta 2026. godine. Kriterijumi uključivanja u ispitivanje bili su starost preko 18 godina, postavljena dijagnoza astme u skladu sa važećim smernicama GINA, dostupni kompletni klinički i laboratorijski podaci. Kriterijumi isključivanja iz ispitivanja bili su postojanje drugih hroničnih bolesti pluća (hronična opstruktivna bolest pluća, bronhiektazije, intersticijska bolest pluća), akutna infektivna i inflamatorna stanja, maligniteti, bolesti koje utiču na metabolizam vitamina D (hronično oštećenje jetre, hronična bubrežna slabost, malapsorpcioni sindrom), suplementacija vitamina D u prethodna 3 meseca i trudnoća. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, pri čemu je I grupu činilo 30 ispitanika sa dijagnozom teške astme, definisano kao

nekontrolisana astma uprkos maksimalnoj standardnoj terapiji (GINA korak 5) koji su ispunjavali uslove za uključivanje biološke terapije, dok je komparativnu grupu činilo 30 ispitanika sa dijagnozom blage do umerene astme koji su bili na terapiji niskim ili srednjim dozama inhalacionih kortikosteroida (GINA korak 1-3).

Kod svih ispitanika prikupljeni su socio-demografski podaci (pol i godine starosti u toku ispitivanja), starost pri dijagnozi astme i trajanje bolesti. Podaci o spirometrijskom funkcionalnom ispitivanju pluća na *MasterLab Jaeger* aparatu izraženi su kao procenat predviđene vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV₁%), dok je kontrola bolesti procenjena pomoću upitnika za kontrolu astme (ACT - *Asthma Control Test*). Prikupljeni su podaci laboratorijskih analiza tip 2 markera inflamacije (apsolutni broj eozinofila u perifernoj krvi i ukupni serumski nivo IgE) i serumskog nivoa vitamina D. Za potrebe dodatne analize, ispitanici su podeljeni u dve grupe prema klinički relevantnoj graničnoj vrednosti za deficit vitamina D (<20 ng/mL).

Statistička analiza je urađena korišćenjem standardnih programa za obradu podataka - MS EXCEL i programskog paketa SPSS verzija 26.0. Ispitivani parametri su kontinualne i diskontinualne varijable, te su predstavljene apsolutnim brojevima, procentima, srednjim vrednostima ($\bar{x}$) i standardnim devijacijama (SD). Vrednosti parametara između grupa poređane su Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka. Razlike u distribuciji kategorija između grupa analizirane su pomoću hi-kvadrat testa, odnosno Fisher-ovog egzaktnog testa kada su očekivane frekvencije bile manje od 5. Korelacija između parametara procenjena je korišćenjem Spearman-ove korelacije. Vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Niš.



REZULTATI

Ispitivanje je obuhvatilo 60 ispitanika, 6 muškaraca (10%) i 54 žena (90%), pri čemu je I i II grupu činilo po 30 ispitanika (3 muškarca i 27 žena). Grupe su bile homogene prema polu, s obzirom da ne postoji statistički značajna razlika između pola i stepena težine astme ($\chi^2=0$, $p=1,0$), kao i prema godinama starosti. Ispitanici sa teškom astmom bili su statistički značajno mlađi u trenutku postavljanja dijagnoze astme sa dužim trajanjem bolesti u odnosu na komparativnu grupu. Pacijenti sa teškom astmom imali su značajno niže vrednosti vitamina D u serumu, FEV₁ i ACT skor, kao i značajno veći apsolutni broj eozinofila u perifernoj krvi, dok je vrednost ukupnog IgE ostala bez statističke značajnosti (Tabela 1).

Kada su ispitanici podeljeni prema prisustvu deficita vitamina D (<20 ng/mL), deficit je bio prisutan kod 83.3% pacijenata sa teškom astmom i 56.7% pacijenata sa blagom do umerenom astmom, što je statistički značajno. Pacijenti sa teškom astmom imali su 3.82 puta veću verovatnoću za deficit vitamina D u odnosu na komparativnu grupu (Tabela 2).

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između nivoa vitamina D i FEV₁ ($p = 0,306$; $p = 0,018$), kao i između vitamina D i ACT skora ($p = 0,368$; $p = 0,008$). S druge strane, uočena negativna korelacija između nivoa vitamina D i broja eozinofila, kao i ukupnog IgE, nije dostigla statističku značajnost (Tabela 3).

DISKUSIJA

Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na značajnu povezanost između nižih serumskih nivoa vitamina D i većeg stepena astme, kao i lošije plućne funkcije i slabije kontrole bolesti. Pacijenti sa teškom astmom imali su značajno niže vrednosti vitamina D, veću prevalencu deficita vitamina D i gotovo četvorostruko veću verovatnoću za pojavu deficita vitamina D u poređenju sa ispitanicima sa blagom do umerenom astmom. Ovi nalazi su u skladu sa

savremenim opservacionim studijama koje ukazuju da deficit vitamina D može biti povezan sa nepovoljnijim kliničkim fenotipovima astme (9,10).

Pozitivna korelacija između nivoa vitamina D i FEV₁, kao i ACT skora, sugerise da vitamin D može imati potencijalnu ulogu u očuvanju plućne funkcije i modulaciji kliničkog toka bolesti. Slični rezultati opisani su u novijim sistematskim pregledima i meta-analizama, gde je viši nivo vitamina D povezan sa boljom kontrolom astme i smanjenim rizikom od egzacerbacija (7,8,10,11). Ipak, stepen korelacije u našem ispitivanju bio je umeren, što ukazuje da je uticaj vitamina D deo kompleksne, multifaktorske patofiziologije astme koja uključuje genetske, imunološke i spoljašnje faktore.

U našem ispitivanju nije potvrđena statistički značajna povezanost između nivoa vitamina D i markera tip 2 inflamacije (eozinofili i ukupni IgE), iako je uočen trend negativne korelacije. Literatura u ovom domenu ostaje heterogena. Eksperimentalni i literaturni podaci ukazuju da vitamin D može modulisati Th2 odgovor, regulatorne T ćelije i produkciju citokina, ali se ovaj efekat ne mora uvek direktno reflektovati na periferne biomarkere poput eozinofila i IgE (5,6,12). Nedostatak konzistentnosti može biti posledica razlika u populaciji, fenotipu astme i metodologiji studija.

Važno je istaći da su pacijenti sa teškom astmom u našem istraživanju imali raniji početak bolesti i duže trajanje astme, što može ukazivati na kumulativni efekat hronične inflamacije i remodelovanja disajnih puteva. Takođe, faktori poput smanjene fizičke aktivnosti, gojaznosti i manje izloženosti sunčevoj svetlosti mogu doprineti nižim nivoima vitamina D kod ovih pacijenata (13), što je u skladu sa visokom prevalencom deficita vitamina D u opštoj populaciji odraslih (14).

Uprkos činjenici da pojedine meta-analize ukazuju da suplementacija vitamina D može smanjiti rizik od egzacerbacija, posebno kod pacijenata sa deficitom, rezultati randomizovanih studija ostaju nekonzistentni (7,8,15). Prema savremenim preporukama,



uključujući GINA izveštaje, vitamin D se ne preporučuje rutinski kao deo standardne terapije astme, ali može imati potencijalnu ulogu kao modifikator bolesti u odabranim populacijama (1,17).

Ograničenja ovog ispitivanja uključuju relativno mali uzorak, presečni dizajn koji ne omogućava donošenje uzročno-posledičnih zaključaka, kao i nedostatak podataka o sezonskim varijacijama vitamina D, indeksu telesne mase i životnim navikama. Takođe, nije analiziran uticaj savremenih terapijskih opcija, uključujući biološku terapiju, koje mogu značajno modifikovati inflamatorni profil i tok bolesti (3,4,18).

Uprkos navedenim ograničenjima, rezultati ovog istraživanja podržavaju koncept vitamina D kao potencijalnog "modifikatora bolesti" u astmi i ukazuju na njegovu povezanost sa klinički relevantnim parametrima, posebno u populaciji pacijenata sa teškom astmom. Međutim, zbog presečnog dizajna, nije moguće isključiti obrnutu uzročnost, odnosno mogućnost da teži oblici astme utiču na niže nivoje vitamina D, a ne obrnuto.

Ovi rezultati dodatno naglašavaju potrebu za personalizovanim pristupom u proceni pacijenata sa astmom, uzimajući u obzir potencijalnu interakciju između nutritivnih, imunoloških i kliničkih faktora.

ZAKLJUČAK

Niži serumski nivo vitamina D značajno je povezan sa većom težinom astme, lošijom funkcijom pluća i slabijom kontrolom bolesti. Deficit vitamina D je učestaliji kod pacijenata sa teškom astmom i može predstavljati marker nepovoljnog kliničkog toka.

Iako povezanost sa markerima tip 2 inflamacije nije dostigla statističku značajnost, uočeni trendovi ukazuju na moguću imunomodulatornu ulogu vitamina D u patofiziologiji astme.

Određivanje nivoa vitamina D može imati značaj u proceni pacijenata sa astmom,

posebno kod težih oblika bolesti. Dalja longitudinalna i intervencionna istraživanja su neophodna radi razjašnjenja uzročnih odnosa i definisanja potencijalne uloge suplementacije vitamina D u terapiji astme.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 update.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *EurRespir J*. 2020;55(1):1900588.
3. Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW, et al. A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma. *EurRespir J*. 2020;55(6):1902073.
4. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14–44.
5. El Abd A, Abdelmaksoud A, El-Sayed MH, et al. Vitamin D and immune modulation in asthma. *Front Immunol*. 2024;15:1335968.
6. Ullmann N, Mirra V, Di Marco A, et al. Vitamin D and asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2021;14:385–401.
7. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):e59–e60.
8. Williamson A, Martineau AR, Jolliffe DA. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;9:CD011511.
9. Dong L, Li Y, Zhang Y, et al. Association between vitamin D deficiency and asthma control outcomes: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2025;13:1717912.
10. Sutherland ER. Vitamin D and asthma: new insights into pathophysiology and clinical implications. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20:123–30.
11. Luo J, Liu D, Liu CT. Vitamin D deficiency and asthma control: a meta-analysis of observational studies. *Respir Med*. 2022;191:106709.
12. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma



- exacerbations: individual participant data meta-analysis. *Thorax*. 2019;74:650–8.
13. GINA Scientific Committee. GINA report: Global strategy commentary and updates. 2024.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
15. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:144–55.
16. Busse WW, Holgate ST, Kerwin E, et al. Randomized trial of biologics for severe asthma: mechanisms and clinical outcomes. *N Engl J Med*. 2021;384:102–13.
17. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor knockout mice and human genetics. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:709–20.
18. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:123–38.

PRILOZI

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike u ispitivanoj populaciji

Parametar	Teškaastma $\bar{x} \pm SD$	Blaga do umerenaastma $\bar{x} \pm SD$	t	p
Starost (godine)	52,67 $\pm$ 11,77	55,43 $\pm$ 11,67	-0.914	0.364
Starostpridijagnozi	35,37 $\pm$ 11,45	44,9 $\pm$ 12,72	-3.05	0.003
Trajanjeastme (godine)	17,3 $\pm$ 7,62	11,73 $\pm$ 8,21	2.72	0.009
FEV ₁ (% predv.)	63,73 $\pm$ 19,78	91,96 $\pm$ 20,45	-5.43	<0,001
ACT skor	11,8 $\pm$ 4,34	21,2 $\pm$ 2,66	-9.98	<0,001
Eozinofili ($\times 10^9/L$)	389,57 $\pm$ 255,2	215,3 $\pm$ 156,3	3.18	0.002
Ukupni IgE (IU/mL)	407,62 $\pm$ 746,02	120,22 $\pm$ 196,55	1.67	0.100
Vitamin D (ng/mL)	14,96 $\pm$ 8,23	20,86 $\pm$ 8,44	-2.74	0.008

FEV₁: forsiraniekspirijumskivolumen u prvojsekundi; ACT - test kontroleastme; IgE - imunoglobulin E.

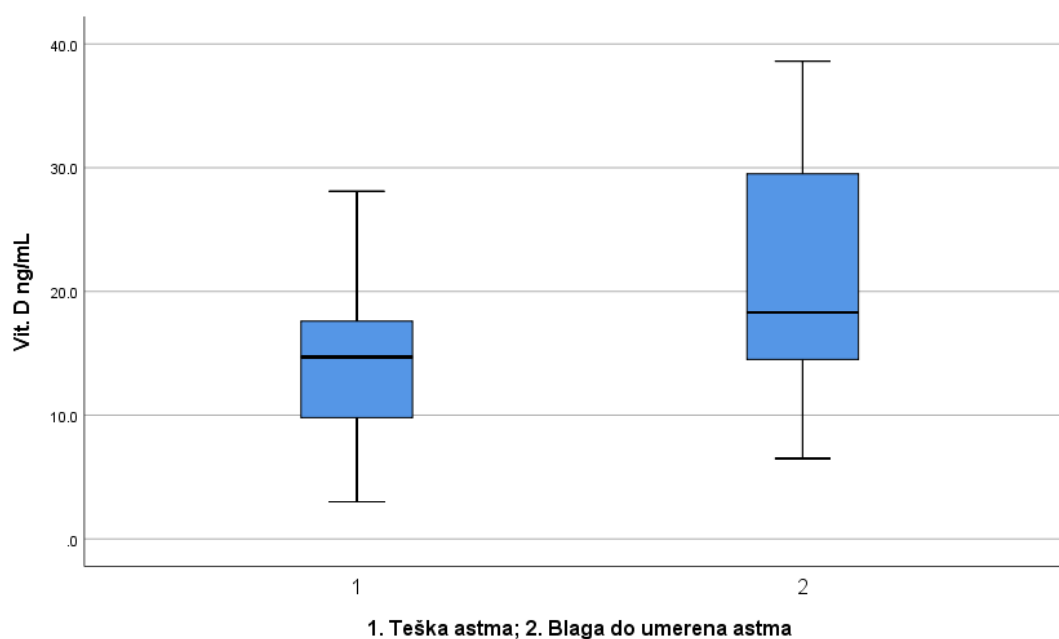


Tabela 2. Distribucija vitamina D kod ispitanika

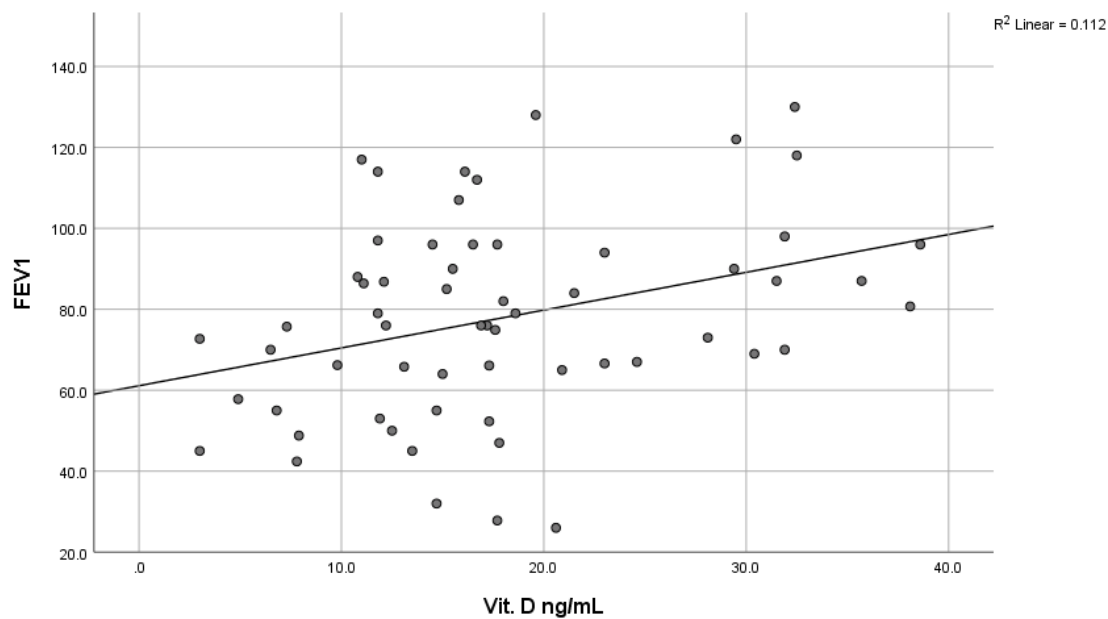
Parametar	Teškaastma	Blaga do umerenaastma	p*	OR (95%)
Deficit (< 20 ng/mL)	25 (83.3%)	17 (56.7%)	0.047	3.82 (1.14-12.8)
≥ 20 ng/mL	5 (16.7%)	13 (43.3%)		
*Fisherovegzaktni test				

Tabela 3. Korelacija vitamina D sa kliničkim parametrima

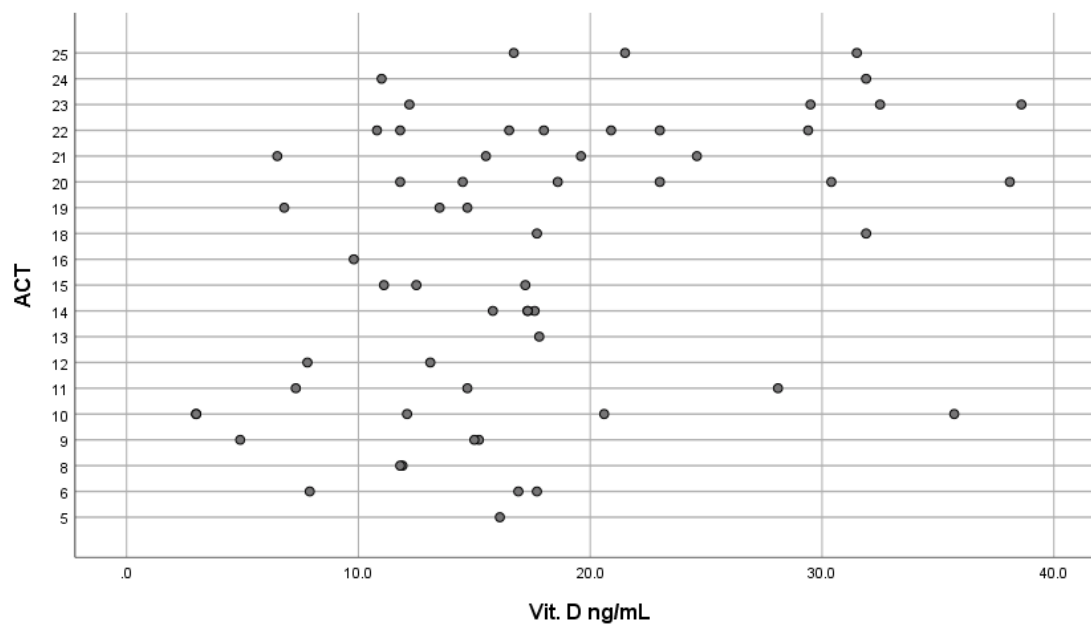
Parametar	ρ (Spearman)	p
FEV ₁ (%)	0.306	0.018
ACT skor	0.368	0.004
Eozinofili	-0.155	0.236
IgE	-0.154	0.295



Slika 1. Serumski nivo vitamina D u grupi ispitanika sa teškom i blagom do umerenom astmom



Slika 2. Korelacija serumskog nivoa vitamina D i vrednosti FEV₁



Slika 3. Korelacija serumskog nivoa vitamina D i vrednosti ACT



ABSTRACT Introduction: Vitamin D has important immunomodulatory effects and may play a role in asthma pathophysiology; however, its impact on clinical outcomes remains unclear. The objective of this study was to evaluate the association between serum vitamin D levels and asthma severity, lung function, disease control, and type 2 inflammatory markers. **Methods:** This prospective cross-sectional study included 60 asthma patients divided into severe ($n=30$) and mild-to-moderate ($n=30$) groups. Serum vitamin D levels, FEV_1 , ACT score, blood eosinophils, and total IgE were analyzed. **Results:** Patients with severe asthma had significantly lower vitamin D levels ($p=0.008$), lower FEV_1 and ACT scores, and higher eosinophil counts. Vitamin D deficiency was significantly more frequent in this group (83.3% vs 56.7%; $p=0.047$; $OR=3.82$). A positive correlation was observed between vitamin D levels and FEV_1 ($p=0.306$; $p=0.018$), as well as ACT score ($p=0.368$; $p=0.004$), while correlations with eosinophils and IgE were not statistically significant. **Conclusion:** Lower serum vitamin D levels are associated with greater asthma severity, impaired lung function, and poorer disease control. Vitamin D may act as a disease modifier, although further longitudinal and interventional studies are needed to clarify causality.

Key words: vitamin D, asthma, FEV_1 , asthma control, eosinophils, type 2 inflammation.

*Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Niš, Srbija

†Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

Autor za korespondenciju:

Stefan Šajnović

E-mail: stefan.sajnovic@yahoo.co