

노인 천식에서 혈중 미량 영양소와 임상 양상의 연관성 분석

이소희,^{1,2} 송우정,¹ 박흥우,¹ 김세훈,³ 박혜경,⁴ 김상현,⁵ 권용은,⁶ 김태범,⁷ 이병재,⁸ 지영구,⁹ 최병휘,¹⁰ 조상현,¹ 김선신^{1,2}¹서울대학교병원 알레르기내과, ²서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터, ³분당서울대학교병원 내과, ⁴부산대병원 내과, ⁵한양대병원 내과, ⁶조선대병원 내과, ⁷서울아산병원 내과, ⁸삼성서울병원 내과, ⁹단국대병원 내과, ¹⁰중앙대병원 내과

Serum micronutrients levels and clinical features of elderly asthmatics

So-Hee Lee,^{1,2} Woo-Jung Song,¹ Heung-Woo Park,¹ Sae-Hoon Kim,³ Hye-Kyung Park,⁴ Sang-Heon Kim,⁵ Yong Eun Kwon,⁶ Tae-Bum Kim,⁷ Byung-Jae Lee,⁸ Young-Koo Jee,⁹ Byoung Whui Choi,¹⁰ Sang-Heon Cho,¹ Sun Sin Kim^{1,2}¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁴Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan; ⁵Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Internal Medicine, Chosun University Medical School, Gwangju; ⁷Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, Seoul; ⁸Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Seoul; ⁹Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Choeran; ¹⁰Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea**Purpose:** The prevalence of asthma in the elderly is rapidly increasing. However, we do not fully understand the pathogenesis of elderly asthma, especially for the roles of micronutrients. This study aimed to evaluate the associations between serum levels of micronutrients, including several vitamins and minerals, and clinical features of the elderly asthmatics.**Methods:** A total of 317 asthmatics aged 65 or older were enrolled. Serum levels of vitamin D, vitamin B₁₂, folate, Mg, and Se were measured and then the associations between serum micronutrient levels and clinical features of elderly asthmatics were evaluated.**Results:** Positive correlations with significance among serum levels of vitamin B₁₂, vitamin D, and folate were found. Serum micronutrients levels showed no difference according to the atopic status and symptom severity. The serum folate level was significantly associated with forced expiratory volume in 1 second, and serum vitamin B₁₂ and folate levels were significantly associated with serum total IgE level. Interestingly, elderly asthmatics with exacerbation history showed significantly lower serum levels of vitamin D and Mg, but significantly higher serum levels of Se.**Conclusion:** Serum levels of micronutrients, such as vitamin D, vitamin B₁₂, Mg, folate, and Se, were significantly associated with some clinical features of elderly asthmatics. Clinical meanings of these associations need to be investigated further. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:223-227)**Keywords:** Elderly, Asthma, Micronutrients

서 론

오늘날 노령화는 전세계적인 추세이다. 노인(65세 이상) 인구는 빠르게 증가하여 2030년에는 현재의 2배로, 2050년에는 전 연령의 25%에 이를 것으로 추정되고 있다.^{1,2} 천식은 과거에는 소아에서 주로 발병하는 질환으로 생각되었으나 급격한 노령화와 더불어 최근 노인 천식 환자가 눈에 띄게 증가하고 있다. 여러 단면 연구들의 결과에 의하면 노인 천식의 유병률은 4.5%~12.7%이고³ 한국에서는 7.1%로 보고되었는데⁴ 이는 전 연령에서의 천식 유병률과 비슷하

나 더 높은 수치이다. 노인 천식 환자들은 젊은 연령에 비해 진단과 치료가 어려워 예후가 좋지 않고 입원율, 사망률이 높아 사회 경제적으로 큰 부담이 되고 있다. 이를 해결하기 위해서 노인 천식의 임상 양상과 천식 조절에 영향을 미치는 위험 인자에 대한 연구가 많이 보고되고 있으나^{5,6} 아직까지 밝혀지지 않은 부분이 많다. 특히 노인에서 영양 상태가 천식의 임상 양상에 미치는 영향에 대해서는 거의 연구된 바가 없다.

따라서 이 연구에서는 노인 천식 환자들에서 비타민, 미네랄 같은 미량 영양소의 혈중 수치와 임상 양상의 연관성을 살펴보고자 했다.

Correspondence to: Sun Sin Kim <https://orcid.org/0000-0002-0664-3256>
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center,
152 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06236, Korea
Tel: +82-2-2112-5642, Fax: +82-2-2112-5794, E-mail: kimss@snu.ac.kr
Received: May 26, 2017 Revised: May 30, 2017 Accepted: June 2, 2017

© 2017 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

대상 및 방법

결 과

1. 대상

한국의 9개 병원이 참여한 노인천식 코호트⁷에 등록된 환자들 중 혈액 채취 미량 영양성분에 대한 혈액검사를 시행한 환자들을 대상으로 하였다. 모든 대상자는 65세 이상이었다. 기관지확장제 반응 검사에서 양성 소견을 보이거나 천식 치료 후 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second; FEV₁)이 기저치의 12% 이상이면서 200 mL 이상 증가하는 경우에 천식으로 진단하였다. 기관지확장제 반응 검사는 salbutamol (Ventolin Evohaler, Galxo-SmithKline, London, UK) 400 µg을 흡입한 후 FEV₁이 기저치의 12% 이상이면서 200 mL 이상 증가하는 경우에 양성으로 판정하였다.

혈액검사에는 비타민 D (vitamin D₃, cholecalciferol), 비타민 B₁₂ (vitamin B₁₂), 엽산(folate), 마그네슘(Mg), 셀레늄(Se)이 포함되었고 심부전 등을 감별하기 위해 나트륨(Na)을 같이 측정하였다. 각 원소의 측정 방법은 vitamin D₃는 chemiluminescence immunoassay, vitamin B₁₂와 folate는 radioimmunoassay, Mg은 colorimetry, Se은 inductively coupled plasma-mass spectrometry 방법으로 측정했다.

이외에도 성별, 연령, 천식 유병 기간, 비만도(body mass index), 아토피 상태, 흡연 상태, 알레르기 질환의 동반 유무, 기관지확장제 흡입 후 측정된 FEV₁, 강제폐활량(forced vital capacity, FVC), FEV₁와 FVC의 비율(ratio of FEV₁ to FVC, FEV₁/FVC), 등록 1년 이내의 천식 악화의 과거력, 월수입, 천식조절검사(asthma control test, ACT)로 평가한 천식조절상태에 대한 정보를 수집하여 같이 분석하였다. 또한 인지 기능과 감정 상태가 노인에서 약제 순응도와 천식 악화 등 노인 천식 임상상에 영향을 미칠 수 있으므로^{8,9} 이에 대한 평가도 시행하였는데 각각 Korean version of the Mini-Mental State Examination (KMMSE)와 Korean version of the Geriatric Depression Scale Short Form (GDSSFK)를 이용하였다. 이 연구의 모든 과정은 서울대학교병원 임상연구 심의위원회의 승인을 받았다(승인번호: 0812-045-266).

2. 통계 분석

통계적 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 연속변수는 평균 ± 표준편차로 표현하였고 필요한 경우 범위를 함께 표시하였다. 성별, 연령별, 아토피 유무에 따른 그룹 간 비교 분석에서는 Mann-Whitney test와 t-test를 수행하였다. 각 영양소 간 또는 영양소와 여러 임상 양상의 연관성 분석에는 이변량 상관분석과 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

1. 대상 환자

총 317명의 노인 천식 환자들이 분석에 포함되었는데 평균 연령은 73.8세였고 여자가 147명(46.3%), 남자가 170명(53.6%)이었다. 이 중 142명(44.8%)의 환자들은 65세 이후에 천식 증상이 시작되었고 아토피가 있는 환자는 77명(24.3%)으로 이전 연구 결과와 유사하였다.⁷ 대부분의 환자에서 비타민 D, 비타민 B₁₂, 엽산, 마그네슘, 셀레늄의 혈중 수치는 모두 참고치 이내로 정상 소견이었다. 환자들의 기본 특성과 검사 결과는 Table 1에 요약하였다.

2. 성별, 연령별, 아토피 유무에 따른 그룹 간 비교 분석

미량 영양소를 성별에 따라 분석하였을 때에는 비타민 B₁₂가 남성에서 유의하게 낮았고(555.9 ± 235.5 pg/mL vs. 693.1 ± 416.5 pg/mL, P=0.001) 비타민 D는 여성에서 유의하게 낮아(38.5 ± 18.0

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n=317)

Characteristic	Value
Age (yr)	73.8 ± 4.9 (66–94)
Male sex	170 (53.6)
Body mass index (kg/m ²)	24.3 ± 3.3
Atopy	77 (24.3)
Onset of asthma symptom (≥ 65 yr)	142 (44.8)
Duration of asthma (yr)	7.9 ± 10.9
Chronic rhinosinusitis	79 (24.9)
Current or ex-smoker	141 (44.5)
Previous exacerbation	46 (14.5)
Postbronchodilator % predicted FEV ₁	79.4 ± 23.8
Postbronchodilator FEV ₁ /FVC	70.8 ± 14.7
Serum total IgE (IU/mL)	417.8 ± 988.5
Serum Na (mmol/L)	142.5 ± 2.9
Serum vitamin B ₁₂ (pg/mL)	626.1 ± 342.9
Serum folate (ng/mL)	8.63 ± 8.0
Serum vitamin D ₃ (ng/mL)	35.5 ± 17.3
Serum Mg (mg/dL)	3.1 ± 8.0
Serum Se (µg/L)	98.0 ± 20.5
KMMSE*	27.3 ± 3.0
GDSSFK [†]	20.0 ± 3.9
ACT score	20.5 ± 4.0

Values are presented as mean ± standard deviation (range), number (%), or mean ± standard deviation.

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; KMMSE, Korean version of the Mini-Mental State Examination; GDSSFK, Korean version of the Geriatric Depression Scale Short Form; ACT, asthma control test.

Reference value of micronutrients: Na (135–145 mmol/L), vitamin B₁₂ (160–970 pg/mL), folate (> 1.5 ng/mL), vitamin D₃ (7.6–75.0 ng/mL), Mg (1.5–2.5 mg/dL), Se (75–205 µg/L).

*24 ≤ KMMSE: normal, 20 ≤ KMMSE < 24: mild dementia, 10 ≤ KMMSE < 20: moderate dementia, 10 > KMMSE: severe dementia. [†]Maximal score: 30, higher means more depressed.

ng/mL vs. 32.3 ± 15.7 ng/mL, $P=0.001$) 성별에 따른 차이를 보였다. 그러나 모든 영양소에서 연령과 아토피 유무에 따른 차이는 관찰되지 않았다.

3. 미량 영양소별 상관관계 분석

각 영양소 간에는 강한 양의 상관관계를 보였는데 비타민 D, 비타민 B₁₂, 엽산, 마그네슘, 셀레늄 다섯 가지 영양소의 가능한 조합 총 10개 중 5개의 조합에서 통계적으로 유의한 상관관계가 확인되었다(Table 2).

영양소와 사회경제적 요인(월수입), 인지 기능(KMMSE score), 우울 상태(GDSSF score)와의 연관성 분석을 시행하였을 때, 엽산과 비타민 B₁₂의 경우, 월수입($r=0.140, P=0.042; r=0.157, P=0.023$) 및 인지 기능($r=0.148, P=0.009; r=0.259, P<0.001$)과 유의한 양의 상관관계를 보였다. 즉 월수입이 낮을수록, 인지 기능이 낮을수록 엽산과 비타민 B₁₂의 혈청 수치가 낮은 것으로 나타나 사회 경제적 또는 심리적 요인이 영양 상태와 관련됨을 확인할 수 있었다.

위 결과에 따라 성별, 연령, 월수입, 인지 기능(KMMSE score)을 보정하여 각 영양소와 폐기능(FEV₁, FVC, FEV₁/FVC), 혈청 총 IgE, ACT score, 급성 악화 병력의 상관관계를 분석하였다. 폐기능과의 분석에서는 엽산과 FEV₁만이 유일한 양의 상관관계를 나타내었으며 나머지 영양소는 관련성을 보이지 않았다(Table 3). 혈청 총 IgE는 비타민 B₁₂ 및 엽산과 유의한 양의 상관관계를 보였고

ACT score는 모든 영양소와 상관관계를 보이지 않았다(Table 3). 급성 악화 병력이 있었던 군에서는 급성 악화가 없었던 군에 비해 비타민 D와 마그네슘 수치가 유의하게 낮았고 셀레늄은 반대로 유의하게 높은 결과를 보였다(Table 4).

고 찰

천식은 매우 다양한 표현형과 위험 인자를 가지는 복잡한 질환으로 그 병태생리가 완전히 밝혀지지 않았다. 특히 노인에서의 천식은 증상에 대한 자각이 떨어지고 여러 만성 질환들이 동반되어 진단과 치료가 더 어려운데 미국의 한 연구에 의하면 2009년 조사에서 노인의 33.7%가 적절한 치료를 받지 못하고 있었다.¹⁰ 또한 많은 연구에서 노인에서 천식 조절, 중증도와 예후에 영향을 미치는 인자들이 보고되었는데 대표적인 인자들로는 동반질환의 수, 비부비동염의 동반, 비만, 흡연, 만성폐쇄성폐질환의 동반, 우울증, 늦은 연령에서의 천식 발병 등이 있다.

노인들은 미각의 변화, 치아 손실, 소화흡수력 저하, 여러 가지 동반질환, 이로 인한 약물복용, 활동량 감소, 경제적 어려움 등으로 인해 영양소를 충분히 섭취하지 못하는 경우가 많다. 2001년 우리나라 국민건강영양조사 결과 65세 이상 노인 남자의 20.7%, 노인 여자의 30.5%가 갈슘, 철분, 비타민 A, 리보플라빈 등의 미량 영양소의 섭취 부족이 심각한 것으로 확인되었는데 이로 인한 영양 불균형이 만성 질환에 좋지 않은 영향을 미칠 것은 분명하다. 그러나 노인에서 천식의 임상 양상과 영양소와의 연관성에 대해서는 밝혀진 바가 거의 없다.

Table 2. Correlation among micronutrients

Variable	r*	P-value
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)		
Folate	0.197	<0.001
Se (µg/L)	0.197	<0.001
Folate (ng/mL)		
Mg (mg/dL)	0.265	<0.001
Se	0.289	<0.001
Vitamin D ₃ (ng/mL)		
Se	0.126	0.024

*Pearson correlation.

Table 4. Difference in micronutrients according to previous exacerbation history 1 year prior to the enrollment

Variable	AE (+) (n=46)	AE (-) (n=271)	P-value
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	707.8±317.2	600.9±294.9	0.498
Folate (ng/mL)	9.12±8.07	8.70±8.36	0.8085
Vitamin D ₃ (ng/mL)	34.74±13.58	35.27±18.04	0.031
Mg (mg/dL)	2.15±0.153	3.32±9.01	<0.001
Se (µg/L)	100.5±13.20	97.29±19.59	0.003

AE, acute exacerbation history.

Table 3. Association between lung function/total IgE/ACT score and micronutrients

Variable	Vitamin B ₁₂ (pg/mL)		Folate (ng/mL)		Vitamin D ₃ (ng/mL)		Mg (mg/dL)		Se (µg/L)	
	Estimate	P-value	Estimate	P-value	Estimate	P-value	Estimate	P-value	Estimate	P-value
FEV ₁ (%)	<0.001	0.453	0.009	0.044	-0.002	0.225	<0.001	0.957	<0.001	0.780
FVC (%)	0.000	0.311	0.004	0.435	-0.002	0.372	-0.003	0.681	-0.002	0.411
FEV ₁ /FVC	-0.001	0.714	0.170	0.115	-0.057	0.208	0.065	0.641	0.065	0.131
ACT score	<0.001	0.131	-0.008	0.109	-0.001	0.807	0.001	0.917	0.001	0.780
Total IgE (IU/mL)	0.747	0.047	37.575	0.021	5.961	0.243	-12.328	0.526	-4.815	0.131

ACT, asthma control test; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced expiratory capacity.

미량 영양소 중 천식과의 연관성에 대해 가장 많이 연구가 진행된 것은 비타민 D이다. 많은 연구에서 비타민 D가 조절 T 세포의 기능을 촉진하고 Th2 분화를 억제하는 등 면역반응 조절 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있어 비타민 D 결핍이 천식 유병률의 증가에 기여했다는 주장들이 많이 제기되고 있다.¹¹ 특히 비타민 D 부족 현상은 정상인에 비해 천식 환자에서 더 흔하고, 조절이 잘 안되는 중증 천식일수록 심하게 나타나는데,¹² 노인 천식 환자의 79%에서 비타민 D가 정상보다 낮음이 확인되었다.¹³ 많은 연구 결과들은 비타민 D가 낮을수록 폐기능이 낮고 천식 증상이 심하며 급성 악화가 증가한다고 보고하였는데 이러한 연관성은 성인보다는 소아에서 주로 유의하게 나타나며 성인에서는 폐기능과 비타민 D의 연관성에 대해 상반된 결과가 보고되었다.^{14,15} 이 연구에서는 비타민 D와 폐기능은 상관관계가 없었고 급성 악화 병력이 있는 환자들에서 비타민 D가 유의하게 낮았는데, 성인 천식에서 천식의 급성 악화와 비타민 D 결핍이 연관성이 있다는 이전 연구 결과와 일치했다.¹⁶

이 연구에서는 급성 악화 병력이 있는 군에서 비타민 D와 더불어 마그네슘도 유의하게 낮았는데 한 연구에서도 마그네슘 결핍이 비타민 D 결핍과 연관되어 같이 나타나고 천식의 중증도와 비례한다는 결과를 보고하였다.¹⁷ 마그네슘 결핍은 기관지과민성을 증가시키고 기관지 근육 수축을 유발할 수 있다고 알려져 있다.¹⁷

엽산, 비타민 B₁₂, 셀레늄과 천식의 연관성에 대한 연구들은 아직까지 상반된 결론을 나타내고 있다.

셀레늄은 항산화제로서 면역반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 셀레늄은 selenoprotein이라고 불리는 단백질과 결합하여 작용을 나타내는데 selenoprotein 중 하나가 glutathione peroxidase라는 잘 알려진 강력한 항산화 효소이고 기도 염증과 기도과민성을 줄이는 효과가 알려져 있다.¹⁸ 몇몇 연구들에서는 혈청 셀레늄 농도가 낮을수록 천식의 유병률이 증가하고 중증도가 악화된다고 보고하고 있다.¹⁹⁻²¹ 그러나 성인 천식 환자군과 대조군의 혈청 셀레늄 농도를 비교한 연구 결과들은 일관되지 않고 한 동물 연구에서는 셀레늄 농도가 낮은 군과 높은 군 모두에서 중간 군에 비해 천식 조절이 나빴다는²² 연구 결과도 있어 셀레늄 농도와 천식에 미치는 영향은 더 복잡한 것으로 생각한다.

엽산은 수용성 비타민 B로서 DNA 구성 요소인 purine과 pyrimidine의 합성, 아미노산 합성, DNA methylation에 관여함으로써 생체 과정에 필수 요소로 알려져 있고 비타민 B₁₂는 DNA 합성과 DNA methylation 과정에서 엽산의 보조 인자 역할을 한다고 알려져 있다.²³ 엽산의 결핍이 심한 천식 악화와 연관성이 있다고 보고한 연구에서는 이들의 결핍 상황에서 DNA methylation이 감소되고 특히 면역 조절 물질들의 유전자 발현을 증가되어 천식을 악화시킬 수 있다고 설명하고 있다.²⁴ 이 연구에서는 폐기능(FEV₁)과 혈청 엽산 수치, 혈청 총 IgE와 엽산, 비타민 B₁₂ 수치 사이에 유의한 양의 상관관계를 보여 천식과 관련된 여러 가지 임상 양상과 이들

영양소가 연관성이 있음을 확인할 수 있었다.

이 연구의 한계점으로는 단면적 연구로 혈청 영양소 수치가 환자들이 천식의 안정기에 방문하여 1회 채혈한 결과이므로 급성 악화와 연관성 분석 및 인과관계 설명에 한계가 있다. 이에 대해서는 향후 반복적인 채혈을 통한 추적 관찰에 대한 후속 연구가 필요하다.

결론적으로 저자들은 이번 연구를 통해 노인 천식 환자들에서 비타민 D, 비타민 B₁₂, 마그네슘, 엽산, 셀레늄 같은 미량 영양소의 혈청 수치와 천식의 여러 임상 양상과의 연관성을 확인할 수 있었다. 그러나 이러한 연관성과 영양소 보충 치료의 임상적 의미에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al. Asthma in the elderly: current understanding and future research needs—a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3 Suppl):S4-24.
- Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J* 2014;7:8.
- Song WJ, Cho SH. Challenges in the management of asthma in the elderly. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:431-9.
- Park J, Kim TB, Joo H, Lee JS, Lee SD, Oh YM. Diseases concomitant with asthma in middle-aged and elderly subjects in Korea: a population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:16-25.
- Ban GY, Trinh TH, Ye YM, Park HS. Predictors of asthma control in elderly patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:237-43.
- Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)* 2016;12:18-28.
- Park HW, Song WJ, Kim SH, Park HK, Kim SH, Kwon YE, et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:18-22.
- Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006;130:1039-47.
- Carvalho NS, Ribeiro PR, Ribeiro M, Nunes Mdo P, Cukier A, Stelmach R. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *J Bras Pneumol* 2007;33:1-6.
- Lee JA, L Reed P, Berg JP. Asthma characteristics among older adults: using the California health interview survey to examine asthma incidence, morbidity and ethnic differences. *J Asthma* 2014;51:399-404.
- Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of data from the past 5 years. *Clin Ther* 2017;39:917-29.
- Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013;14:25.
- Columbo M, Panettieri RA Jr, Rohr AS. Asthma in the elderly: a study of the role of vitamin D. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:48.
- Jolliffe DA, Kilpin K, MacLaughlin BD, Greiller CL, Hooper RL, Barnes NC, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Nov 5 [Epub]. pii: S0960-0760(16)30300-4. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.11.004>.
- Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, Camargo CA Jr, Chen Y,

- Romundstad PR, et al. Vitamin D and lung function decline in adults with asthma: The HUNT Study. *Am J Epidemiol* 2016;183:739-46.
16. Salas NM, Luo L, Harkins MS. Vitamin D deficiency and adult asthma exacerbations. *J Asthma* 2014;51:950-5.
 17. Shaikh MN, Malapati BR, Gokani R, Patel B, Chatriwala M. Serum magnesium and vitamin D levels as indicators of asthma severity. *Pulm Med* 2016;2016:1643717.
 18. Fabian E, Pölöskey P, Kósa L, Elmadfa I, Réthy LA. Nutritional supplements and plasma antioxidants in childhood asthma. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:309-15.
 19. Rubin RN, Navon L, Cassano PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:393-8.
 20. Kocyigit A, Armutcu F, Gurel A, Ermis B. Alterations in plasma essential trace elements selenium, manganese, zinc, copper, and iron concentrations and the possible role of these elements on oxidative status in patients with childhood asthma. *Biol Trace Elem Res* 2004;97:31-41.
 21. Qujeq D, Hidari B, Bijani K, Shirdel H. Glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in intrinsic asthmatic patients. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:200-2.
 22. Bishopp A, Sathyamurthy R, Manney S, Webster C, Krishna MT, Mansur AH. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: A Prospective Case-Control Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118:445-51.
 23. Sharma S, Litonjua A. Asthma, allergy, and responses to methyl donor supplements and nutrients. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1246-54.
 24. Blatter J, Brehm JM, Sordillo J, Forno E, Boutaoui N, Acosta-Pérez E, et al. Folate deficiency, atopy, and severe asthma exacerbations in puerto rican children. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:223-30.