
POSSIBLE CORRELATION BETWEEN LOW 25-OH VITAMIN D LEVELS AND ALLERGIC RHINITIS

POSSIBILE CORRELAZIONE TRA BASSI LIVELLI DI 25-OH VITAMINA D E RINITE ALLERGICA

Mancin stefano¹, Melina Marianna², Vecchio Francesca¹

¹IRCCS Humanitas Research Hospital Rozzano (MI)

² Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Polichinico Milano (MI)

Contact author: stefano.mancin@humanitas.it

Abstract

Background: Allergic rhinitis is a symptomatic disorder of the nasal passages, induced by a hyper-activation of the immune system towards allergens present in the air, resulting in an immunoglobulin E (IgE) mediated response. Triggers can be attributed to domestic allergens such as mites and insects or external allergens of plant origin, including pollen and mold. Various substances such as latex, tobacco smoke, exhaust gases and nitric oxide are additional triggers for allergic rhinitis. Several studies have shown a preventive role of vitamin D in the treatment of various autoimmune diseases, in the modulation of the immune system and the production of antimicrobial peptides on the respiratory epithelium, limiting the inflammatory response.

Methodology: A total of 11 studies (cross-sectional study, cohort and case control studies and a previous review) were analyzed through a systematic review of the literature, carried out according to the PRISMA statement guidelines, CONSORT guidelines and STROBE guidelines. systematic of the literature in order to evaluate a possible correlation between low levels of vitamin D and the prevalence of allergic rhinitis.

Results: All the studies analyzed, except two, showed a correlation between low levels of 25-OH vitamin D and the presence of allergic rhinitis in the sample taken into consideration. Three studies also demonstrated a strong association between low 25-OH Vitamin D levels, nasal polyposis and allergic rhinitis. To demonstrate these results, one of the studies analyzed showed an increased risk of developing allergic rhinitis equal to 33% [OR 1.33 (1.03-1.72)] comparing subjects with blood levels below 20 ng / ml of 25-OH Vitamin D compared to the remaining sample with higher blood levels.

Conclusions: The data available in the literature indicated that there is a significant relationship between low blood levels of 25 OH Vitamin D and the incidence of allergic rhinitis. The association between the levels of Vitamin D also affects the severity of this pathology and an increase in total eosinophils and IgE.

Riassunto

Background: La rinite allergica è un disturbo sintomatico delle vie nasali, indotto da un iperattivazione del sistema immunitario verso allergeni presenti nell'aria, determinando una risposta mediata da immunoglobuline E (IgE). Fattori scatenanti possono essere riconducibili ad allergeni domestici come acari e insetti o allergeni esterni di origine vegetale, inclusi pollini e muffe. Diverse sostanze come lattice, tabacco fumo, gas di scarico e ossido di azoto sono ulteriori fattori scatenanti la rinite allergica. Diversi studi hanno dimostrato un ruolo preventivo della Vitamina D nella cura di varie malattie autoimmuni, nella modulazione del sistema immunitario e produzione di peptidi antimicrobici sull'epitelio respiratorio, limitando la risposta infiammatoria.

Metodologia: Attraverso una revisione sistematica della letteratura, effettuata secondo i criteri PRISMA statement guidelines, linee guida CONSORT e linee guida STROBE, sono stati analizzati un totale di 11 studi (cross-sectional study, studi di coorte e studi caso controllo) e una precedente revisione sistematica della letteratura al fine di poter valutare una possibile correlazione tra bassi livelli di vitamina D e prevalenza di rinite allergica.

Risultati: Tutti gli studi analizzati, salvo due, hanno mostrato una correlazione tra bassi livelli di 25-OH Vitamina D e presenza di rinite allergica nel campione preso in considerazione. Tre studi hanno dimostrato anche una forte associazione tra bassi livelli di 25-OH Vitamin D, poliposi nasale e rinite allergica. A dimostrazione di questi risultati uno degli studi analizzati ha mostrato un aumento del rischio di sviluppo di rinite allergica pari al 33% [OR 1,33 (1,03-1,72)] comparando i soggetti con livelli ematici inferiori a 20 ng/ l di 25-OH Vitamina D rispetto al restante campione con livelli ematici superiori.

Conclusioni: I dati reperibili in letteratura hanno indicato che esiste una relazione significativa tra bassi livelli ematici di 25-OH Vitamina D e incidenza di rinite allergica. L'associazione tra i livelli di Vitamina D incide inoltre sulla gravità di tale patologia con aumento degli eosinofili e IgE totali.

Key words : Vitamin D level, Allergic rhinitis, polyposis

INTRODUZIONE

La rinite allergica è un disturbo sintomatico delle vie nasali, indotto da un'iper-attivazione del sistema immunitario verso allergeni presenti nell'aria, determinando una risposta mediata da immunoglobuline E (IgE)¹. Segni e sintomi di questa condizione possono includere rinorrea con secrezione nasale acquosa associata a congestione nasale, starnuti, prurito al naso e al palato, prurito alle orecchie e infiammazione oculare².

Questa patologia può portare a disturbi del sonno, affaticamento, umore depresso e compromissione cognitiva compromettendo la qualità della vita. I pazienti affetti da rinite allergica possono inoltre sviluppare sinusite, polipi nasali e infezione dell'orecchio³.

Fattori scatenanti possono essere riconducibili ad allergeni domestici come acari e insetti o allergeni esterni di origine vegetale, inclusi pollini e muffe. Diverse sostanze come lattice, tabacco fumo, gas di scarico e ossido di azoto sono ulteriori fattori scatenanti la rinite allergica⁴. La prevalenza di questa patologia è stimata attorno al 10-30% della popolazione mondiale.

La vitamina D è una vitamina liposolubile e un ormone che svolge un ruolo centrale nel mantenimento dell'equilibrio calcio/fosforo e dell'omeostasi ossea in stretta interazione con l'ormone paratiroideo; essa agisce su tessuti bersaglio classici, quali: ossa, reni, intestino e ghiandole paratiroidei. Tuttavia, il sistema endocrino, regolando diversi geni (circa il 3% del genoma umano) è in grado di esercitare effetti pleiotropici su tessuti extrascheletrici, come il sistema immunitario, apparato cardiovascolare, cellule endocrine pancreatiche, muscoli e tessuto adiposo. Diversi studi hanno dimostrato il ruolo preventivo della vitamina D attraverso

l'integrazione nella cura di varie malattie autoimmuni, attivazione del sistema immunitario, miglioramento del metabolismo, funzione muscolare e del tessuto adiposo⁹. Da questo emerge come nella comunità scientifica internazionale siano emerse supposizioni e ricerche atte a dimostrare un ruolo attivo di questa vitamina come possibile terapia adiuvante nella modulazione del sistema immunitario.

Fisiologia e metabolismo della vitamina D

L'apporto nutrizionale derivante da cibi animali e vegetali garantisce una razione giornaliera in grado di coprire circa il 20% del fabbisogno giornaliero di vit.D¹⁰, sotto forma di vitamina D2 (ergocalciferolo) e vitamina D3 (colecalciferolo), la restante quota viene prodotta a livello endogeno grazie all'irradiazione solare che converte il 7-deidrocolesterolo in previtamina D3 e successivamente in vitamina D3, grazie alla temperatura corporea.

La vitamina D3, si lega quindi a un alfa-globulina nota come vitamin D binding protein (DBP) e viene trasportata al fegato, dove subisce un'idrossilazione in posizione 25 ed è rilasciata come 25-idrossivitamina D3 [25 (OH) vitamina D3]. È necessaria una idrossilazione aggiuntiva per l'attivazione della vitamina D, in C1a, a livello renale. L'idrossilazione su C25 è catalizzata da diversi enzimi, tra cui il più importante è CYP2R1, noto anche come vitamina D 25-idrossilasi¹¹ e nel tubulo prossimale renale ad opera dell'enzima CYP27B1, attività identificata anche nei cheratinociti, macrofagi e altri tessuti⁹.

Una volta attiva la vitamina D, sotto forma di 1,25 (OH) 2 D è in grado di andare a interagire con il recettore nucleare VDR¹²

(vitamin D receptor) andando a indurre modificazioni e attivando effetti di tipo classico, ossia il controllo del metabolismo osseo attraverso un'azione diretta su rene, intestino, paratormone, calcitonina e IGF1, inoltre essa esercita anche effetti di tipo non classico detti effetti pleiotropici poiché viene espressa da diversi tessuti tra cui: endotelio vascolare, muscolo liscio e cardiomiociti, giocando un importante ruolo regolatore nella fisiologia del sistema immunitario, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, metabolismo, pelle, sistema cardiovascolare, riproduttivo e funzioni neuro-cognitive, insieme alla modulazione della proliferazione cellulare.^{13,14}

Vitamina D e sistema immunitario

Tutte le cellule immunitarie esprimono il recettore VDR, in particolare le cellule APC (cellule presentanti l'antigene), le quali sono in grado di produrre 1,25 (OH) 2D3 attraverso lo stesso enzima espresso a livello renale, ma solo a seguito di uno stimolo immunitario, come IFN-alfa.

La vitamina D esercita la sua azione sul sistema immunitario innato così come sul sistema immunitario acquisito, anche se con effetti opposti.

Per quanto riguarda l'immunità innata, la vitamina D e i suoi metaboliti stimolano la differenziazione dei macrofagi e una dieta carente di vitamina D3 mostra una compromissione di IL-6, TNF e IL-1 compromettendo l'attività antimicrobica¹⁵, viceversa stimoli infettivi che mediano

l'espressione dei Toll Like Receptor sulla superficie dei macrofagi vanno a stimolare l'espressione del recettore VDR.

È interessante notare che uno studio sul *Mycobacterium tuberculosis*⁹ ha dimostrato che gli individui afro-americani, noti per avere aumentata suscettibilità alla tubercolosi, presentano livelli bassi di 25 (OH) D3, un risultato che supporta la presenza di un potenziale legame tra TLR e vitamina D regolando l'immunità innata.

Ciò suggerisce che le diverse suscettibilità alle infezioni microbiche tra le varie popolazioni umane potrebbero essere basate su differenze interrazziali di capacità per produrre vitamina D.

Viceversa, a livello dell'immunità acquisita 1,25 (OH) 2D3 inibisce l'espressione superficiale di MHC di classe II e molecole di co-segnalazione sulle cellule presentanti l'antigene, diminuendo l'attività delle cellule Th1 e Th17, e up-regola le cellule T regolatorie (T-regs) inibendo la produzione di citochine¹⁶.

La vitamina D inoltre, stimola la produzione di peptidi antimicrobici sull'epitelio respiratorio e in particolare è in grado di ridurre l'attivazione a cascata promossa dall'angiotensina 2, promuovendo l'espressione dell'enzima ACE2 e limitando la risposta infiammatoria.

Vitamina D e rinite allergica

La vitamina D riveste un importante ruolo nella modulazione del sistema immunitario inibendo la proliferazione delle cellule T e inducendo un passaggio linfocitario da Th1 a Th2 e migliorando lo sviluppo delle cellule Th2. Inoltre facilita l'induzione di cellule Foxp3+ Treg e sopprime la differenziazione,

la bio-attività e la trascrizione delle cellule Th17¹⁷.

Studi recenti indicano che le cellule Th17 e T-reg sono importanti durante il decorso della rinite allergica⁵ e, sulla base di questi dati in questi ultimi anni diversi autori hanno ipotizzato un possibile relazione tra questa vitamina e diverse patologie, tra cui la rinite allergica.

MATERIALI E METODI

L'analisi della letteratura per l'elaborazione della revisione sistematica, è stata condotta nelle banche dati di Pubmed e Medline utilizzando criteri di revisione sulla base delle linee guida PRISMA statement redatte dall'Ottawa Hospital Research Institute per la revisione delle systematic review con ultimo aggiornamento avvenuto nel 2015⁶, linee guida CONSORT⁷ per la valutazione degli studi RCT e linee guida STROBE⁸ per la valutazione dei restanti studi.

Parole chiave utilizzate sono state:

Vitamin D level, Allergic rhinitis, polyposis

Obiettivo dello studio

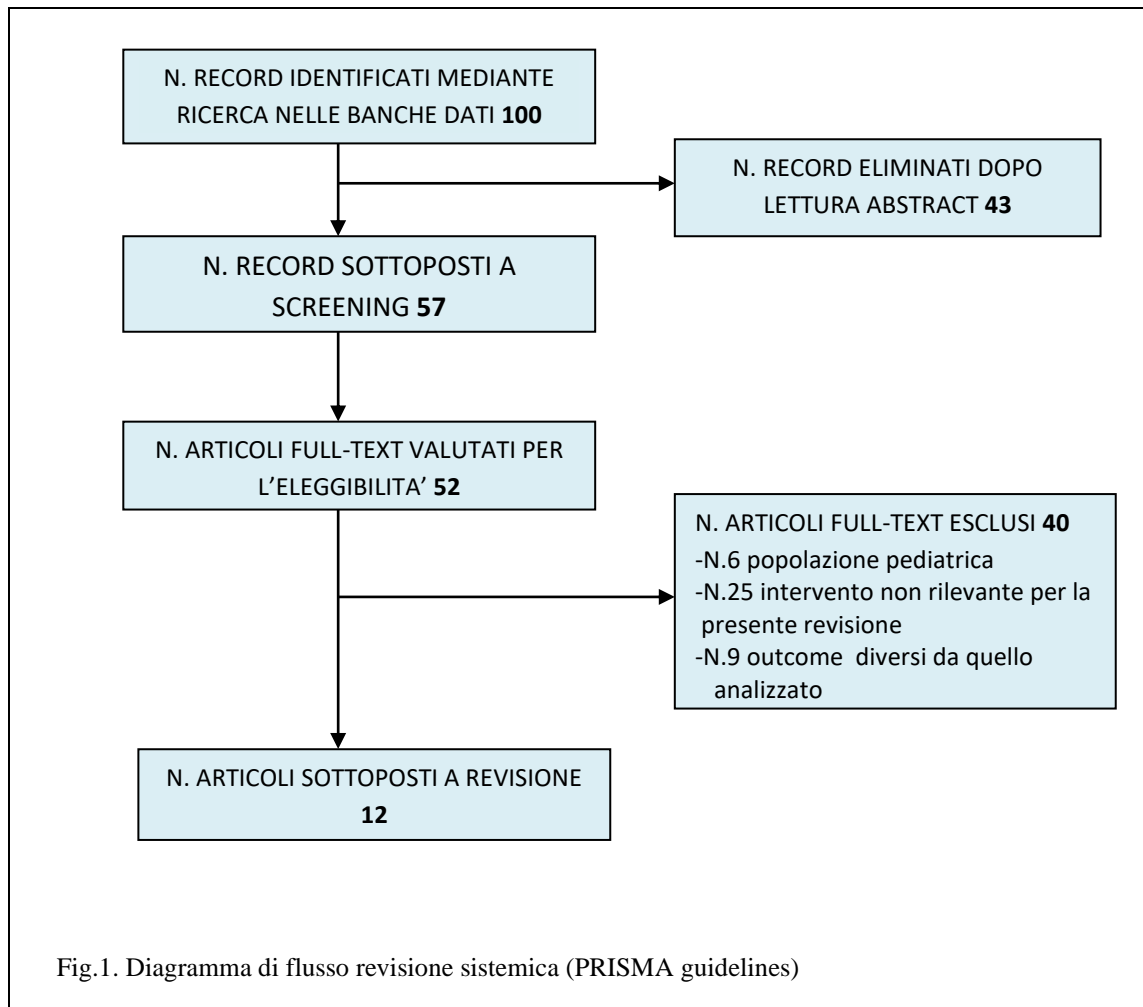
Valutazione della possibile correlazione tra bassi livelli di 25-OH Vitamina D e prevalenza di rinite allergica.

Valutazione della possibile correlazione tra numero di IgE totali e livelli di Vitamina D.

Ricerca bibliografica

La presente ricerca bibliografica, ha considerato i dati reperibili sul motore di ricerca di Pubmed-Medline producendo 100 risultati iniziali, sono stati successivamente selezionati 57 articoli dopo un'analisi degli abstract, selezionandone in seguito a lettura del full-text 12 (Fig.1)

Criteri d'inclusione utilizzati sono stati: popolazione con età superiore a 19 anni, articoli reperibili in full text, studi osservazionali, studi condotti come trial clinici e randomized control trial, Review e systematic review.



RISULTATI

La presente revisione della letteratura ha considerato 11 studi (cross-sectional study, studi di coorte e studi caso controllo mostrati in tab.1) e una revisione sistemica precedentemente pubblicata.

Tutti gli studi analizzati, salvo due^{23,25}, hanno mostrato una correlazione tra bassi livelli di 25-OH Vitamina D e presenza di rinite allergica nel campione preso in considerazione.

Tre studi hanno dimostrato anche una forte associazione tra bassi livelli di 25-OH Vitamina D, poliposi nasale e rinite allergica^{19,21,22}.

La sensibilizzazione dei soggetti e l'aumento del numero di eosinofili è stato valutato in soli tre studi sul totale degli articoli analizzati mostrando anche in questo caso una correlazione con bassi livelli ematici di Vitamina D^{19,20,23}.

A dimostrazione di questi risultati uno degli studi analizzati ha mostrato un aumento del rischio di sviluppo di rinite allergica pari al 33% [OR 1,33 (1,03-1,72)] comparando i soggetti con livelli ematici inferiori a 20 ng/ml di 25-OH Vitamina D rispetto al restante campione con livelli ematici superiori²⁶.

Due studi, non hanno dimostrato una correlazione tra livelli ematici di Vitamina D e prevalenza di rinite allergica. Il primo studio riguarda una survey dell'Istituto di Sanità Coreano che ha considerato un campione pari a 1512 adulti dal 2008 al 2010 ha concluso che livelli inferiori di 25-OH Vitamina D mostrano una correlazione con la dermatite atopica, ma non con rinite allergica, sensibilizzazione alle IgE e asma²³.

Il secondo studio è stato svolto in Norvegia e riguarda uno studio di coorte (HUNT study) che ha arruolato un campione di 1351 adulti producendo risultati discordanti²⁵. Nella popolazione maschile bassi livelli di 25-OH Vitamina D sono correlati alla presenza di rinite allergica, mentre nella popolazione femminile questa correlazione non viene dimostrata.

In letteratura è stata reperita anche una revisione sistematica, che ha mostrato risultati simili alla nostra revisione della letteratura, la quale ha analizzato sette articoli (quattro studi prospettici e tre retrospettivi), per un totale di 539 pazienti, concludendo che livelli di Vitamina D significativamente più bassi erano presenti nei pazienti con rinite allergica

associata a fenotipi polipoidi rispetto ai controlli sani e, inoltre bassi livelli di Vitamina D erano spesso associati a un aumento del grado di infiammazione (aumento IgE totali e conta degli eosinofili)²⁸.

Conclusioni

I dati reperibili in letteratura hanno indicato che esiste una correlazione significativa tra bassi livelli ematici di 25-OH Vitamina D e incidenza di rinite allergica. L'associazione tra i livelli di Vitamina D incide inoltre sulla gravità di tale patologia e aumento degli eosinofili e IgE totali.

Bisogna comunque precisare che non è possibile ad oggi dimostrare un potenziale utilizzo di tale vitamina come terapia farmacologica per la cura della rinite allergica e servirebbero trial clinici condotti su un adeguato campione di soggetti per avere maggiori risultati a sostegno dei risultati emersi in questa revisione e degli studi analizzati.

AUTORE	TIPOLOGIA DI STUDIO	CAMPIONE RA (Rinite all.) CTR (controlli)	LIVELLI 25-OH VIT.D RINITE ALLERGICA	LIVELLI 25-OH VIT. D CONTROLLI	CONCLUSIONI
Tan J.Y. et al	CASO-	(80) RA	29,4±4,7 ng/ml	30,9±5,9 ng/ml	La carenza di 25-OH

Possible correlation between low 25-oh vitamin D levels and allergic rhinitis

2018 ¹⁸	CONTROLLO	(65) CTR.			Vit. D è associata a RA da moderata a grave. La somministrazione di Vit D potrebbe avere effetti benefici verso RA.
Ozkara S et al 2011 ¹⁹	CASO-CONTROLLO	(30)RA-poliposi (40)CTR.	12,61±7,54 ng/ml	26,51±13,59 ng/ml	I livelli di 25-OH Vit. D sono più bassi nel gruppo con rinite allergica associata a poliposi nasale. I Bassi livelli di 25-OH Vit D sono correlati con aumento delle IgE, e IL-4.
Demir M. 2018 ²⁰	CASO-CONTROLLO	(125) RA (131) CTR.	25,57± 3,74 ng/ml	31,58 ±3,85 ng/ml	Livelli minori di 25-OH vit. D sono associati a rinite allergica e a un aumento delle IgE
Alper Y et al 2015 ²¹	CROSS SECTIONAL	(42) RA-poliposi (35) CTR.	7,33 ng/ml (3,17-13,68)	13,37 ng/ml (33,32-38,50)	I soggetti con rinite allergica associata a poliposi nasale hanno livelli di 25-OH Vit. D inferiori rispetto ai controlli sani
Bavi F., et al ²²	CROSS SECTIONAL	(166) RA-poliposi (172) CTR.	12,11 mg/dl (11,15-13,07)	35,90 ng/ml (33,32-38,50)	I livelli di 25-OH vit D sono inferiori nel gruppo con rinite allergica associata a poliposi. La gravità di malattia viene dimostrata dall'indagine endoscopica e clinica correlata inversamente a livelli ematici di Vit D.
Cheng HM. Et al 2013 ²³	CROSS SECTIONAL	Survey su un campione di 1512 pz. dal 2008-2010 dell'istituto di sanità Coreano	N.R	N.R	Livelli più bassi di 25-OH Vit D mostrano una correlazione con la dermatite atopica, ma non con rinite allergica, sensibilizzazione alle IgE e asma.
Bukhari a., et al 2020 ¹⁷	CROSS SECTIONAL	(55) RA	≤ 20ng/ml (74,5%)	N.R	La maggior parte del campione di soggetti con rinite allergica mostra livelli di 25-OH Vit. D ≤20ng/ml e un aumento di IgE plasmatiche ed eosinofili rispetto al restante campione.

Filho J. et al 2018 ²⁴	CROSS SECTIONAL	669 adulti	N.R	N.R	Una carenza di 25-OH Vit. D ≤ 20 ng/ml è correlata a rinite allergica, poliposi nasale e aumento della conta eosinofila. Gli autori ipotizzano un possibile ruolo della Vit. D nella cura di tale patologia.
Mai X et al 2014 ²⁵	COORTE	1351 adulti	N.R	N.R	Risultati discordanti. Nella popolazione maschile bassi livelli di 25-OH Vit. D sono correlati alla presenza di rinite allergica. Nella popolazione femminile questa correlazione non viene dimostrata
Ayesha N. et al 2015 ²⁶	COORTE	3291 adulti National Health examination survey USA 2001-2006 (15,8%) RA	N.R	N.R	Livelli di 25-OH Vit. D ≤ 20 ng/ml mostrano una correlazione con rinite allergica. OR 1,33 (1,03-1,72) dalla comparazione tra soggetti con livelli di Vit. D inferiori-superiori a 20 ng/ml.
Frieri M., Valluri A. 2011 ²⁷	COORTE	4979 adulti survey USA	N.R	N.R	Livelli di 25-OH Vit. D ≤ 10 ng/ml sono correlati con rinite allergica

Tab.1: riassunto degli studi analizzati tra correlazione dei livelli ematici di 25-OH Vit. D e Rinite allergica, poliposi nasale e incremento di IgE totali e conta eosinofila

BIBLIOGRAFIA

1. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al.: Clinical practice guideline: allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015, 152:S1-43.
2. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, Mesbah K, Bousquet J: Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. Int Arch Allergy Immunol. 2013, 160:393-400. 10.1159/000342991
3. Settipane RA, Schwindt C: Chapter 15: Allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2013, 27:S52-55. 10.2500/ajra.2013.27.3928

4. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO: Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013, 131:412-420. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.056
5. Osguthorpe JD. Pathophysiology of and potential new therapies for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:384-92.
6. Moher D., Liberati A, Tetzlaff J. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement (2015). *Evidence Volume 7 Issue 6* e1000114
7. Schulz F., Moher D., Altman G. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c332> (Published 24 March 2010)
8. STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies. © ISPM - University of Bern 2009
9. Caprio M, Infante M, Calanchini M.(2016) Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord* (2017) 22:27–41. DOI 10.1007/s40519-016-0312-6
10. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF (1990) An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 51:1075–1081
11. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW (2004) Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:7711–7715. doi:10.1073/pnas.0402490101
12. Khammissa R, Fourie J., Motswaledi M. et Al. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Research International* Volume 2018 |Article ID 9276380 | <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
13. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, Binderup L, Bartek J (2001) Inhibitory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol* 15:1370–1380. doi:10.1210/mend.15.8.0673 *Eat Weight Disord* (2017) 22:27–41 37 123
14. Santoro D, Sebekova K, Teta D, De NL (2015) Extraskeletal Functions of Vitamin D. *Biomed Res Int.* doi:10.1155/2015/294719
15. Kankova M, Luini W, Pedrazzoni M, Riganti F, Sironi M, Bottazzi B et al (1991) Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet. *Immunology* 73:466–471
16. Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac’h N. et Al. Vitamin and inflammation (2020) *Joint Bone Spine* 77 (2010) 552–557. doi:10.1016/j.jbspin.2010.09.018

17. Bukhari a., Felebam M., Halem H. *Cureus* 12(8): e9762. 2020. DOI 10.7759/cureus.9762
18. Tan Jingyi, Liu Tao, Zhang Lixia. Clinical study on serum 25(OH)D level in patients with moderate to severe allergic rhinitis. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery* 2017. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.03.015
19. Ozkara S., Keles E., Ilhan N. The relationship between Th1/Th2 balance and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2012) 269:2519–2524 DOI 10.1007/s00405-012-1967-x
20. Demir M. Comparison of 1 α -25-dihydroxyvitamin D3 and IgE Levels between Allergic Rhinitis Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018;22:428–431. and Healthy People
21. Alper Yenigun, Zeynep Dadaci, Mufide Oncel. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino-conjunctivitis with positive skin prick test. *American Journal of Rhinology & Allergy* March–April 2015, Vol. 29, No. 2
22. Bavi F., Movahed F., Salhei F. Chronic rhinosinusitis with polyposis and serum vitamin D levels. *ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA* 2019;39:336-340; doi: 10.14639/0392-100X-2439.
23. Cheng H., Kim S., Park G. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1048-55. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.055. Epub 2013 Dec 31.
24. Filho J., Andrade A., Ribeiro F. et al. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* (2018) 11, 25– 29
25. Mai X., Cheng Y., Camargo C. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and self-reported allergic rhinitis in Norwegian adults - The HUNT Study. *Allergy* 2014 Apr;69(4):488-93. doi: 10.1111/all.12365. Epub 2014 Jan 28.
26. Ayesha N., Karim S., Ladha U. Association of Vitamin D Status and Acute Rhinosinusitis. *Medicine* Volume 94, Number 40, October 2015.
27. Frieri M., Valluri A. Vitamin D deficiency as a risk factor for allergic disorders and immune mechanisms. *Allergy Asthma Proc* Nov-Dec 2011;32(6):438-44. doi: 10.2500/aap.2011.32.3485.
28. Stokes P. The Relationship between Serum Vitamin D and Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. January 2016 *American Journal of Rhinology and Allergy* 30(1):23-28 DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4267