



## ضرورت مصرف ویتامین D در پیشگیری از ابتلا به بیماری کووید-۱۹

شیلر خالدی: گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران  
شمس‌الدین احمدی: دانشیار، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران (\*نویسنده مسئول) sh.ahmadi@uok.ac.ir

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

ویتامین D،  
کووید-۱۹،  
التهاب،  
سیستم ایمنی،  
درمان پیشگیرانه

بیماری کووید-۱۹ در اواخر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین شروع و به سرعت به یک همه‌گیری جهانی تبدیل شد اما تاکنون درمان اختصاصی برای آن ارائه نشده است. در این بیماری، با حمله یک نوع کرونا ویروس جدید به نام SARS-CoV2 به سلول‌های پوششی ریه و تخریب آن‌ها، مشکلات حاد تنفسی ایجاد می‌شود. تحریک بیش از حد سلول‌های ایمنی در اثر عفونت ویروسی موجب طوفان سایتوکینی نیز می‌شود که عوارض آن همراه با مشکلات حاد تنفسی از عوامل اصلی وخیم شدن وضع بیمار و بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه هستند. با وجود استفاده از داروهای ضد ویروسی و ضدالتهابی، در بعضی از موارد اقدامات پزشکی نیز موثر نبوده و به مرگ بیمار منجر می‌شود. مطالعات مختلفی نقش مثبت ویتامین D را در جلوگیری از ابتلای به بیماری کووید-۱۹ و نیز کاهش اثرات وخیم ناشی از بیماری را گزارش کرده‌اند. ویتامین D علاوه بر نقش در هومئوستازی کلسیم و متابولیسم استخوان، در تقویت و تنظیم سیستم ایمنی نیز اهمیت زیادی دارد. بنابراین ویتامین D با تقویت سیستم ایمنی و افزایش تولید عوامل آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی، می‌تواند نقش موثری در پیشگیری از ابتلای به کووید-۱۹ داشته باشد. همچنین این ویتامین با تعدیل فعالیت و افزایش کارایی سلول‌های ایمنی طبیعی و اختصاصی و نیز کاهش التهاب ناشی از تحریک بیش از حد آن‌ها، می‌تواند در کاهش علائم بیماری کووید-۱۹ موثر باشد. بنا به دلایل مختلف اقلیمی، فرهنگی و اعتقادی، بخش بزرگی از جمعیت ایران به ویژه زنان با کمبود ویتامین D مواجه هستند. بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D و جبران کمبودهای احتمالی این ویتامین می‌تواند در پیشگیری و مقابله با بیماری کووید-۱۹ موثر باشد. هدف از این مطالعه بررسی عوامل موثر در تولید ویتامین D، نقش و مکانیسم‌های عملکرد این ویتامین در پیشگیری از ابتلای به کووید-۱۹ و کاهش عوارض ناشی از آن در مبتلایان به این بیماری می‌باشد.

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۹/۱۱

تاریخ چاپ: ۰۰/۰۱/۲۳

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Khaledi S, Ahmadi S. The need to take vitamin D in prevention of COVID-19. Razi J Med Sci. 2021;28(1):95-108.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Review Article

## The need to take vitamin D in prevention of COVID-19

**Shiler Khaledi:** Department of Biological Science, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

**Shamseddin Ahmadi:** Associate Professor, Department of Biological Science, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran (\*Corresponding author) sh.ahmadi@uok.ac.ir

### Abstract

After its occurrence in December 2019 in Wuhan, China, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) rapidly became a pandemic, but there is still no effective treatment for the disease (1). The novel coronavirus known as SARS-CoV2 destroys the lung epithelial cells and results in acute respiratory problems. A cytokine storm after overactivation of immune cells due to the virus infection along with acute respiratory distress are the major causes of adverse conditions of hospitalized patient in the intensive care units (3). Despite using antiviral and anti-inflammatory drugs for patients, at least in some cases, the medicinal efforts are not effective and the disease leads to death. Therefore, it is necessary to propose novel treatment options with immunomodulatory effects. Vitamin D is a critical regulator of the immune system that increases the production of antioxidants and antimicrobial factors (11). A growing body of reports indicates that vitamin D not only is a useful supplement for the prevention of COVID-19 complications but also may have therapeutic effects in the patients (18, 19, 48). The seasonal prevalence of particular viral diseases such as influenza along with decreased serum levels of vitamin D in the winter season suggests an association between vitamin D deficiency and the increased risk of viral respiratory diseases (44).

Beyond its classic role in calcium homeostasis and bone metabolism, vitamin D has an important role in boosting and regulating the immune system (11, 12). The active form of vitamin D (1,25-dihydroxy vitamin D) is produced from 25-hydroxy vitamin D by action of an enzyme known as 1-alpha hydroxylase, which along with vitamin D receptors are present in all cells of the innate immune system. By activation of macrophages, 1-alpha hydroxylase enzyme is activated and turns vitamin D into its active form. The increased amount of vitamin D in macrophages leads to the release of a large number of antimicrobial agents such as cathelicidin and defensin, which in turn enhance the microbicidal effects of macrophages and monocytes (12). Vitamin D receptors are absent in inactive B and T lymphocytes but by activation, they will express these receptors. Therefore, the release of vitamin D from macrophages also affects the function of surrounding lymphocytes, which in turn will be effective in defense against viruses (12). Vitamin D also exerts its anti-inflammatory effects through various mechanisms. First, vitamin D inhibits prostaglandins production by inhibiting the enzyme cyclooxygenase 2, and therefore, exerts an anti-inflammatory effect. Prostaglandins facilitate the migration of immune cells into the tissue and increase the symptoms of inflammation due to increasing the permeability of postcapillary venules. Second, vitamin D through activation of the enzyme phosphatase-5 inhibits the phosphorylation and activation of the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, which is a specific pathway for the production of inflammatory cytokines. Further, vitamin D also reduces the transcription of inflammatory cytokine genes by inhibiting the

### Keywords

Vitamin D,  
COVID-19,  
Inflammation,  
Immune system,  
Preventive medicine

Received: 01/12/2020

Published: 12/04/2021

nuclear factor kappa B (NFκB) (13). The antioxidant role of vitamin D is attributed to the increased expression of enzymes that produce antioxidants such as superoxide dismutase 1 and 2, thioredoxin reductases, and glutathione (13). Taken together, vitamin D via modulating and improving the function of innate and adaptive immune cells, and also reducing the inflammation caused by the overactivation of the immune cells could decrease the COVID-19 symptoms.

According to different studies, a sufficient amount of serum levels of vitamin D should be more than 30 ng/ml and the optimal amount is between 40 and 60 ng/ml (11, 18). Vitamin D is synthesized in the skin under the influence of sunlight UV radiation (23, 25). However, due to the special climatic conditions and religious and cultural beliefs, most of the population especially women in Iran are at a higher risk of vitamin D deficiency (28, 36). Iran's geographical location is between 25- and 40-degrees north latitude of the equator, and therefore the northern half of Iran is faced with a lack of sunlight needed to produce a sufficient amount of vitamin D in most seasons (37). Also, in large urban areas with high levels of nitrogen dioxide, people receive less UV radiation that is not enough for adequate vitamin D synthesis in the skin (37).

Considering the current COVID-19 pandemic condition, it can be suggested that measuring the serum level of vitamin D, and compensation of the possible deficiencies via dietary and drug supplementation can be effective in preventing COVID-19. This study aimed to review the factors involved in vitamin D production, the role and underlying mechanisms of action of this vitamin in preventing COVID-19 and decreasing the severe symptoms of the disease in the patients..

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### **Cite this article as:**

Khaledi S, Ahmadi S. The need to take vitamin D in prevention of COVID-19. *Razi J Med Sci.* 2021;28(1):95-108.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

در دسامبر ۲۰۱۹، کرونا ویروس (Corona virus; CoV) جدیدی در شهر ووهان چین شیوع پیدا کرد که سیستم تنفسی تحتانی را درگیر می‌کرد و نوعی بیماری سندرم حاد تنفسی ایجاد می‌نمود (۱). این ویروس به سرعت در تمام جهان گسترش پیدا کرد و بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی پس از گذشت حدود ۱۳ ماه از شروع بیماری (از اوایل دی ۱۳۹۸ تا اوایل بهمن ۱۳۹۹ معادل ۲۳ دسامبر ۲۰۲۰ تا ۳۱ ژانویه ۲۰۲۱)، با ابتلای بیش از ۱۰۰ میلیون نفر موجب مرگ بیشتر از دو میلیون نفر در سراسر جهان شده است (۲). کرونا ویروس سال ۲۰۱۹ هفتمین کرونا ویروس انسانی است که شناسایی شد و به دلیل مشابهت زیاد آن با کرونا ویروس عامل بیماری سارس یا سندرم حاد تنفسی (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) که در سال ۲۰۰۳ شیوع پیدا کرد، کرونا ویروس جدید را SARS-CoV2 نام‌گذاری کردند و بیماری ناشی از آن به کووید-۱۹ (Corona Virus Disease 2019; COVID-19) مشهور شد (۳). قابلیت انتقال این ویروس از یک فرد به سایر افراد بسیار زیاد است و پزشکان بیشترین راه انتشار این ویروس را از طریق قطرات تنفسی منتشر شده در هوای بازدمی و سرفه افراد بیمار و یا ناقل بیماری می‌دانند (۴). بر اساس شواهد کلینیکی مشخص‌ترین علائم بیماری کووید-۱۹ شامل سردرد شدید، درد عضلانی، سرفه خشک، ضعف و بی‌حالی و همچنین تغییر در حس بویایی و چشایی هستند. دلیل اصلی احتمال مرگ و میر در ابتلای به کووید-۱۹ این است که این ویروس به سلول‌های دستگاه تنفسی تحتانی شامل نایژه‌ها و کیسه‌های هوایی ریه بیمار حمله می‌کند و منجر به آسیب جدی به ریه و ایجاد ذات‌الریه حاد می‌شود که می‌تواند کشنده باشد. همچنین حمله ویروس به دستگاه تنفسی موجب تحریک شدید سلول‌های ایمنی و تولید بیش از حد سایتوکین‌های التهابی می‌شود که به طوفان سایتوکینی (Cytokine Storm) مشهور است (۳). این طوفان سایتوکینی موجب آسیب بیشتر به مجاری هوایی ریه و تشدید عوارض تنفسی در بیماران می‌شود. بنابراین در بیماری کووید-۱۹ علاوه بر مشکلات تنفسی ناشی از آسیب به ریه، پاسخ انفجاری

بدن به عفونت ویروسی با تولید بیش از حد سایتوکین‌ها، وضعیت بیماری را وخیم‌تر می‌سازد (۴). کرونا ویروس جدید از یک آنزیم غشایی به نام (Angiotensin Converting Enzyme 2; ACE2) به عنوان گیرنده برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند (۵). این گیرنده در غشاء سلول‌های بسیاری از اندام‌های بدن از جمله ریه، قلب، کلیه، مغز، سینه و بیضه وجود دارد (۸-۶) و بنابراین کروناویروس می‌تواند بسیاری از اندام‌های حساس بدن را درگیر کند. آنزیم ACE2 به طور طبیعی مسیر رنین - آنژیوتانسین را که در تنظیم فشار خون نقش دارد، تنظیم می‌کند. این آنزیم پس از فعال شدن، هورمون آنژیوتانسین-۲ را که در مسیر رنین - آنژیوتانسین تولید می‌شود و موجب انقباض رگ و افزایش فشار خون می‌شود، تجزیه می‌کند و موجب کاهش فشار خون می‌شود و به این ترتیب ACE2 اثر محافظتی در بیماری‌های قلبی-عروقی و ریوی دارد (۹). با توجه به عملکرد فیزیولوژیک ACE2، اتصال کرونا ویروس به آن و کاهش بیان این آنزیم در سلول‌های آلوده به ویروس، از اثرات محافظتی این گیرنده می‌کاهد و موجب آسیب ریوی و قلبی می‌گردد (۱۰).

در دو دهه اخیر مشخص شده است که ویتامین D نه تنها برای تنظیم کلسیم و فسفات و حفظ سلامت استخوان و دندان بلکه در بسیاری از عملکردهای مهم داخل سلولی در کودکان و بزرگسالان اهمیت دارد. مطالعات زیادی نیز گزارش کرده‌اند که ویتامین D در تنظیم سیستم ایمنی از اهمیت خاصی برخوردار است (۱۱ و ۱۲). در سال‌های اخیر نقش کمبود ویتامین D در بیماری‌های مختلفی مانند سرطان، دیابت و مالتیپل اسکلروزیس و درد نوروپاتی گزارش شده است (۱۶-۱۳). همچنین ویتامین D با کنترل تولید سایتوکین‌های التهابی می‌تواند به عنوان یک عامل ضد التهابی مفید برای کنترل فرآیند آسیب به سلول‌های عصبی در دوران پیری و بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد (برای مرور بیشتر این موضوع به (۱۷) رجوع شود).

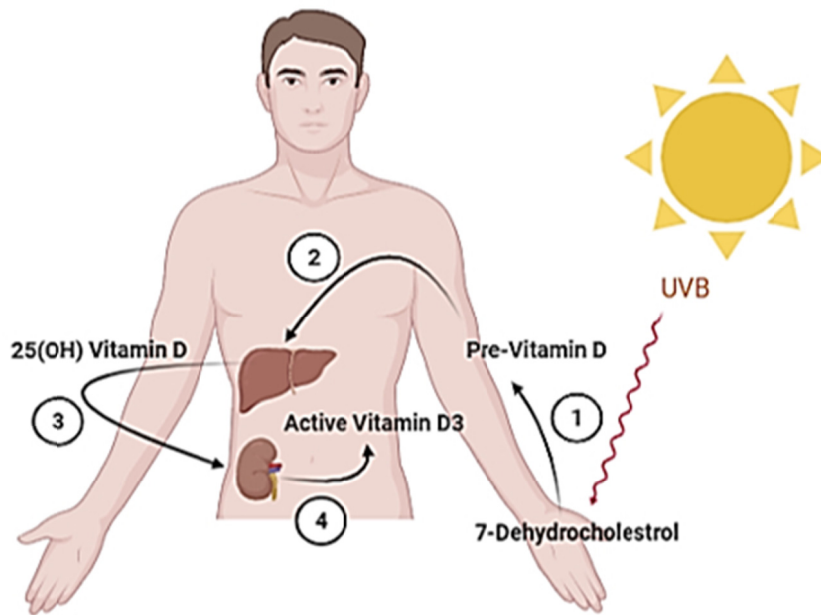
در طول دوره همه‌گیری جهانی کووید-۱۹، گزارش‌های مختلفی در رابطه با اثرات مفید ویتامین D در جلوگیری از ابتلا به این بیماری و نیز کاهش وخامت

می‌شود و D3 یا کوله‌کلسیفرول در اثر تابش اشعه ماورابنفش به پوست ساخته می‌شود. در اثر تابش اشعه ماورابنفش خورشید بر اپیدرم یا لایه بیرونی پوست، ۷-دهیدروکلسترول موجود در سلول‌های پوست به پیش‌ساز ویتامین D تبدیل می‌شود. پیش‌ساز ویتامین D ساخته شده در پوست و همچنین ویتامین D موجود در منابع غذایی از لحاظ زیستی غیرفعال هستند و برای تبدیل به شکل فعال این ویتامین، طی دو مرحله به ترتیب در کبد و کلیه، دو گروه هیدروکسیل (OH-) به آن اضافه شده و به شکل فعال ویتامین D تبدیل می‌شود. در ابتدا پیش‌ساز ویتامین D در کبد پس از اضافه شدن یک گروه هیدروکسیل به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D یا  $[25(OH)D3]$  تبدیل می‌شود. این شکل از ویتامین D، فراوان‌ترین شکل ویتامین D موجود در گردش خون بوده و به دلیل نیمه عمر بالای آن در خون (۱۵ روز)، به عنوان شاخص اندازه‌گیری وضعیت ویتامین D در سرم افراد، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷). سپس ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در کلیه که دارای آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز است، با اضافه شدن یک گروه دیگر هیدروکسیل به ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D یا  $[1,25(OH)2D3]$  که همان شکل فعال ویتامین D است، تبدیل می‌گردد (شکل-۱) (۲۸). متابولیسم ویتامین D در دوران بارداری و شیردهی نیز افزایش می‌یابد. اندام جفت در هفته چهارم حاملگی تشکیل می‌شود و از این زمان تا موقع زایمان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D از جفت به جنین منتقل می‌شود، بنابراین غلظت ویتامین D خون بند ناف نوزاد در هنگام تولد منعکس کننده غلظت ویتامین D مادر نیز هست. لازم به ذکر است که فرم فعال ویتامین D به آسانی از جفت به جنین منتقل نمی‌شود و کلیه‌های جنین و اندام جفت فرم فعال ویتامین D را برای جنین فراهم می‌کنند (۲۹). گزارش‌ها نشان می‌دهند کمبود ویتامین D در دوره جنینی و یا دوره نوزادی با ابتلا به برخی بیماری‌های خود ایمن مانند دیابت نوع یک، مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis-MS)، آسم و آرتریت روماتوئید (التهاب مفاصل) در بزرگسالی در ارتباط است (۲۹). هورمون پاراتیروئید که در هنگام کمبود کلسیم بدن ترشح می‌شود، فعال کننده آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز است و در نتیجه عامل افزایش تولید

بیماری در افراد مبتلا گزارش شده است (۱۸ و ۱۹). ویتامین D می‌تواند بر روی فعالیت سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی اثر داشته باشد و با تنظیم فعالیت سلول‌های ایمنی، تولید عوامل ضد میکروبی را افزایش دهد و میزان تولید سایتوکین‌های التهابی و آنتی‌بادی ترشحی را تعدیل نماید (۲۲-۲۰). امروزه بخش بزرگی از جمعیت جهان با خطر کمبود ویتامین D مواجه هستند (۲۳ و ۲۴) و با توجه به گزارش‌هایی که در مورد ارتباط ویتامین D با بیماری کووید-۱۹ اشاره شد، مطالعه بیشتر درباره اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک ویتامین D بیش از پیش ضروری به نظر می‌رسد. ما در این مطالعه اطلاعات لازم در مورد تولید ویتامین D لازم برای بدن و اثرات فیزیولوژیک آن در ارتباط با تنظیم کلسیم و میزان مورد نیاز این ویتامین در سنین مختلف را مرور خواهیم کرد. در ادامه، آخرین یافته‌ها در مورد مکانیسم‌های اثر ویتامین D در پیشگیری از ابتلا به بیماری کووید-۱۹ و نیز نقش آن در بهبود سریع‌تر مبتلایان به این بیماری را بررسی خواهیم نمود و ضرورت مصرف ویتامین D به شکل یک مکمل غذایی و دارویی را توضیح خواهیم داد.

## ویتامین D مورد نیاز بدن چگونه تامین می‌شود؟

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که بیشترین مقدار آن در داخل بدن در اثر تابش اشعه ماورابنفش نور خورشید به پوست تشکیل می‌شود. برآورد شده است که اگر میزان تابش نور خورشید و زاویه تابش آن مناسب باشد، ۱۰ تا ۱۵ دقیقه قرار گرفتن در معرض نور خورشید به مدت چند بار در هفته می‌تواند تمام ویتامین D مورد نیاز بدن را تامین می‌کند. مواد غذایی مانند ماهی چرب، ماهی تن، روغن کبد ماهی، زرده تخم مرغ، آب پرتقال، غلات صبحانه و محصولات لبنی از جمله شیر نیز حاوی مقدار مناسبی ویتامین D هستند (۲۳ و ۲۵). همچنین این ویتامین به صورت افزودنی به برخی مواد غذایی افزوده می‌شود و در شرایط کمبود شدید، مکمل‌های دارویی نیز می‌توانند تامین کننده ویتامین D بدن باشند (۲۶). پیش‌ساز ویتامین D در طبیعت به دو شکل D2 و D3 وجود دارد. D2 یا ارگوکلسیفرول در گیاهان ساخته



**شکل ۱-** مسیر ساخته شدن ویتامین D فعال در اثر تابش اشعه ماوراء بنفش خورشید به پوست بدن. در مرحله اول ۷-دهیدروکلسترول موجود در پوست در اثر برخورد نورخورشید، به پیش‌ساز ویتامین D تبدیل می‌شود و در مرحله دوم از طریق گردش خون به کبد منتقل می‌شود. در مرحله سوم، پیش‌ساز ویتامین D در کبد تحت تاثیر آنزیم ۲۵-هیدروکسیلاز به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود که به کلیه منتقل شده و در مرحله چهارم تحت تاثیر آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز در کلیه به ۱ و ۲۵ دی-هیدروکسی ویتامین D یا ویتامین D فعال تبدیل می‌شود (۲۸).

بدن و وضعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است، میزان کافی ویتامین D سرمی باید بیشتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر باشد و میزان مطلوب بین ۴۰ تا ۶۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر است (۱۱ و ۱۸). باید یادآوری شود که ویتامین D محلول در چربی است و مقدار مازاد نیاز آن به راحتی از بدن دفع نمی‌شود، بنابراین مقادیر بیشتر از ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر از ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرمی برای بدن، سمی در نظر گرفته می‌شود و دارای اثرات نامطلوب مانند کلسیفیه شدن (Calcification) استخوان‌ها، بافت‌های نرم و رگ‌های خونی و بروز عوارضی مانند افزایش فشار خون است. بر این اساس مصرف بی‌رویه و بیش از حد نیاز ویتامین D ممکن است اثرات نامطلوبی را نیز برای افراد به دنبال داشته باشد.

### میزان نیاز روزانه افراد سنین مختلف به ویتامین D

میزان دریافت روزانه ویتامین D برای افراد سنین مختلف و میزان مورد نیاز برای جبران کمبود این ویتامین در هر یک از این سنین در جدول ۲- خلاصه

ویتامین D به حساب می‌آید. اما افزایش کلسیم بدن با کاهش دادن هورمون پاراتیروئید منجر به کاهش تولید ویتامین D می‌شود. علاوه بر هورمون پاراتیروئید، هورمون‌های دیگری مانند کلسی‌تونین، گلوکوکورتیکوئیدها مانند کورتیزول، هورمون رشد و استروئیدهای جنسی نیز تولید ویتامین D را تنظیم می‌کنند و اختلال در هر یک از این هورمون‌ها می‌تواند منجر به اختلال در میزان ویتامین D بدن شود (۳۰).

### غلظت سرمی ویتامین D

بیشتر محققان حوزه سلامت معتقدند سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D که برای نیازهای بدن کافی باشد، باید بیشتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر باشد اما عده‌ای دیگر معتقدند که این مقدار باید بیشتر از ۳۰ و حتی ۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر باشد (۲۴). در جدول ۱- غلظت سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D که شاخص اندازه‌گیری این ویتامین است، بر اساس آخرین یافته‌های علمی در شرایط مختلف کمبود، میزان کافی و سطح سمی این ویتامین در بدن آورده شده است. بر اساس مطالعاتی که در زمینه ارتباط میزان ویتامین D

**جدول ۱- غلظت سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و اثر آن بر وضعیت سلامتی فرد (۱۸ و ۳۱)**

| ردیف | غلظت سرمی ویتامین D<br>(نانوگرم/میلی لیتر) | وضعیت ویتامین D<br>بدن | اثرات آن بر سلامت فرد  |
|------|--|------------------------|--|
| ۱    | کمتر از ۱۲                                 | کمبود شدید             | موجب نرمی استخوان در کودکان، پوکی استخوان در بزرگسالان و تضعیف سیستم ایمنی می‌شود. |
| ۲    | ۱۲ تا ۲۰                                   | کمبود                  | خطر کمبود کلسیم و بیماری‌های مرتبط با کمبود ویتامین D و کلسیم وجود دارد.           |
| ۳    | ۲۰ تا ۲۹                                   | مقدار ناکافی           | احتمال خطر برای سلامت عمومی بدن و ضعف در سیستم ایمنی وجود دارد.                    |
| ۴    | مساوی و بیشتر از ۳۰                        | مقدار کافی             | کافی برای تامین میزان کلسیم بدن و تقویت سیستم ایمنی                                |
| ۵    | ۴۰ تا ۶۰                                   | مقدار مطلوب            | وضعیت مطلوب برای تامین میزان کلسیم بدن و تقویت سیستم ایمنی را موجب می‌شود.         |
| ۶    | بیش از ۱۰۰                                 | مقدار بیش از حد نیاز   | دارای اثرات نامطلوب مانند کلسیفیه شدن رگ و افزایش فشار خون است.                    |

**جدول ۲- میزان نیاز گروه‌های سنی مختلف به ویتامین D و نحوه جبران آن در شرایط کمبود این ویتامین (۳۳)**

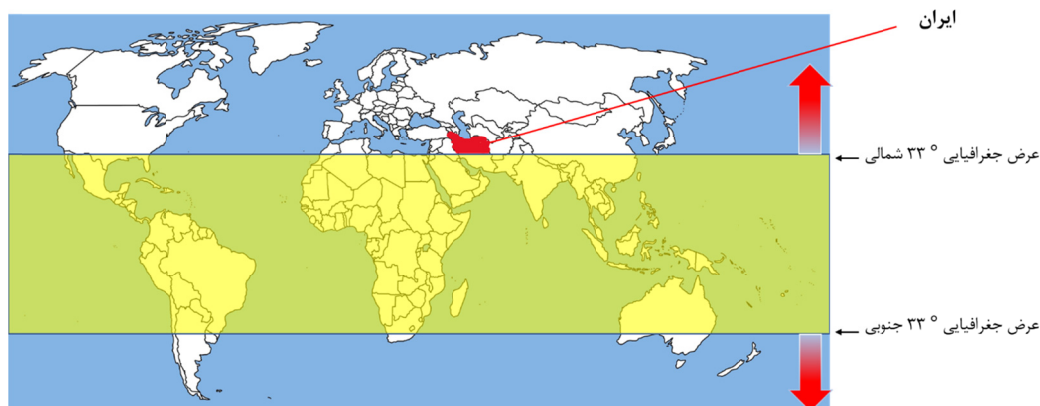
| ردیف | گروه‌های سنی (سال)                                      | نیاز روزانه<br>(واحد) | درمان برای بیماران با کمبود ویتامین D   |
|------|---|-----------------------|---|
| ۱    | کمتر از یک  | ۴۰۰                   | دریافت ۲۰۰۰ واحد در روز یا ۵۰۰۰۰ واحد در هفته به مدت ۶ هفته تا غلظت سرمی ویتامین D به بیشتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر برسد. بعد از آن تامین نیاز روزانه ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد از ویتامین کافی است.      |
| ۲    | یک تا ۱۸  | ۶۰۰                   | دریافت ۲۰۰۰ واحد در روز یا ۵۰۰۰۰ واحد در هفته به مدت ۶ هفته تا غلظت سرمی ویتامین D به بیشتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر برسد. بعد از آن به تامین نیاز روزانه ۶۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد از ویتامین ادامه دهید. |
| ۳    | بیشتر از ۱۸   | ۱۵۰۰                  | دریافت ۶۰۰۰ واحد در روز یا ۵۰۰۰۰ واحد در هفته به مدت ۸ هفته تا غلظت سرمی ویتامین D به بیشتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر برسد. بعد از آن به نیاز روزانه ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد از ویتامین ادامه دهید.      |
| ۴    | بیماران چاق، بیماران کلیوی و کبدی، افراد دچار سوء تغذیه | ۴۰۰۰ و ۶۰۰۰           | دوز ویتامین باید ۲ تا ۳ برابر شود.  |

می‌اندازند. برخی از قرص‌های کلسیم نیز دارای ۲۰۰ واحد ویتامین D هستند بنابراین دریافت یک قرص از مولتی ویتامین یا دو تا سه قرص کلسیم و یا یک قرص ویتامین D ۱۰۰۰ واحدی در روز برای تامین ویتامین D مورد نیاز بدن کافی است (۳۲).

### عوامل موثر در تولید ویتامین D

تولید پیش‌ساز ویتامین D در پوست به وسیله عوامل مختلفی مانند عرض جغرافیایی (Latitude) محل زندگی، میزان رنگدانه پوست، سن، استفاده از ضد آفتاب، طول روز، فصل، شغل افراد و آلودگی هوا تحت تاثیر قرار می‌گیرد. به استثناء ماه‌های تابستان، میزان سنتز ویتامین D در فصول سرد سال کاهش پیدا می‌کند (۳۴). مایل بودن زاویه تابش خورشید در زمستان و نیز در اوایل صبح و بعدازظهر در سایر فصول

شده است. میزان دریافت روزانه ویتامین D باید ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد باشد. البته در موارد کمبود شدید ممکن است این مقدار بیشتر شود اما باید مطمئن بود که دریافت روزانه ویتامین D از ۲۰۰۰ واحد بیشتر نباشد. اگر در مناطق با تابش مناسب آفتاب زندگی می‌کنید و بخش زیادی از طول روز را در بیرون می‌گذرانید و یا اینکه از غذاهای غنی از ویتامین D مانند ماهی چرب، شیر و غلات غنی شده با ویتامین D استفاده می‌کنید، نیاز روزانه شما به این ویتامین تامین می‌شود. در غیر این صورت باید از مکمل‌های دارویی ویتامین D استفاده شود. اغلب مولتی ویتامین‌ها دارای ۲۰۰ تا ۴۰۰ واحد از ویتامین D هستند و باید مراقب بود که نباید دوز مصرفی مولتی ویتامین برای دریافت میزان کافی ویتامین D دو برابر شود چون مقدار اضافی از ویتامین‌ها و مواد معدنی دیگر سلامت فرد را به خطر



**شکل ۲-** محدوده مناطق کره زمین در فاصله عرض جغرافیایی ۳۳ درجه شمالی و جنوبی. نوار زرد رنگ مناطقی را در کره زمین نشان می‌دهد که در اطراف خط استوا هستند و تابش مناسب نور خورشید را در بیشتر فصول سال و به ویژه در اواسط روز دریافت می‌کنند. مناطق بالاتر از عرض جغرافیایی ۳۳ درجه شمالی و پایین‌تر از عرض جغرافیایی ۳۳ درجه جنوبی در معرض کمبود تابش نور خورشید به ویژه در فصول سرد سال قرار دارند. موقعیت نیمه شمالی ایران بالاتر از عرض جغرافیایی ۳۳ درجه شمالی است. فلش‌های قرمز رنگ در بالا و پایین عرض جغرافیایی ۳۳ درجه شمالی و جنوبی نشان‌دهنده کاهش تابش نور خورشید با دور شدن از عرض جغرافیایی ۳۳ درجه شمالی و جنوبی است (۳۴ و ۳۶).

این کمبودها توسط مکمل‌های دارویی در این افراد بیشتر است (۲۸ و ۳۶).

هرچه رنگدانه ملانین موجود در اپیدرم پوست بیشتر باشد پوست تیره‌تر و در نتیجه توانایی پوست برای سنتز ویتامین D از نور خورشید کاهش می‌یابد. بنابراین برخلاف تصور عامه مردم، سنتز ویتامین D در افراد با پوست‌های روشن نسبت به افراد با پوست تیره‌تر بیشتر است. کاهش ضخامت پوست و افزایش مدت زمان در خانه ماندن به ویژه برای افراد بالای ۶۵ سال نیز آن‌ها را بسیار مستعد کمبود ویتامین D می‌سازد. بر اساس گزارش‌های موجود، کمبود ویتامین D در جمعیت ایران شیوع بالایی دارد (۳۸). در نیمه شمالی کشور ایران به دلیل کمبود در معرض نور خورشید بودن و مایل بودن زاویه تابش خورشید و در نیمه جنوبی کشور نیز با وجود تابش بیشتر آفتاب ممکن است به دلیل داشتن پوست تیره‌تر، اکثر افراد جامعه به ویژه افراد پیر و سالخورده و به طور خاص زنان با احتمال کمبود ویتامین D روبرو هستند (۳۹). بنابراین مصرف ویتامین D به ویژه در شرایط همه‌گیری کووید-۱۹ به شکل مکمل‌های دارویی بسیار ضروری و حائز اهمیت است. البته بسته به شرایط سنی، تغذیه‌ای، شغلی و جغرافیایی در افراد مختلف میزان کمبود و نیاز به جبران آن متفاوت است و نیازمند انجام مشورت با پزشک و بررسی سطح سرمی ویتامین D است.

نیز موجب طولانی شدن مسیر عبور فوتون‌های ماوراءبنفش از میان لایه اوزون می‌شود و در نتیجه میزان زیادی از آن توسط لایه اوزون جذب می‌شود و مقدار نور رسیده به زمین برای سنتز پوستی ویتامین D کم خواهد بود (۳۵). بر این اساس در مناطقی که تقریباً بالاتر از عرض جغرافیایی ۳۳ درجه شمالی و پایین‌تر از عرض جغرافیایی ۳۳ درجه جنوبی قرار دارند (شکل-۲)، مقدار کمی ویتامین D در اثر تابش نور خورشید در پوست افراد ساخته می‌شود (۳۴ و ۳۶). موقعیت جغرافیایی ایران بین ۲۵ تا ۴۰ درجه عرض شمالی از خط استوا قرار دارد و بنابراین مناطق نیمه شمالی کشور ایران با کمبود تابش نور خورشید مورد نیاز برای تولید ویتامین D کافی در بیشتر فصول سال مواجه هستند (شکل-۲). همچنین در مناطق شهری بزرگ که سطح دی اکسید نیتروژن بالاست، اشعه ماوراءبنفش کمتری به افراد ساکن در این مناطق می‌رسد (۳۷). به علاوه اشعه ماوراءبنفش تور خورشید که از شیشه پنجره عبور می‌کند توسط شیشه جذب می‌شود و بنابراین با نشستن پشت شیشه‌ای که نور خورشید به آن تابیده است، نباید انتظار تولید ویتامین D پوستی داشته باشیم (۳۵). میزان تولید ویتامین D با میزان پوشش افراد در ارتباط است و در زنان که بر اساس موازین اسلامی از پوشش و حجاب استفاده می‌کنند، میزان کمبود ویتامین D بیشتر از مردان است و نیاز به جبران

## مکانیسم اثر ویتامین D بر سلولهای بدن

ویتامین D دارای اعمال ژنومیک و غیر ژنومیک زیادی در سلول است. اعمال ژنومیک این ویتامین از طریق اتصال به گیرنده ویتامین D (Vitamin D Receptor; VDR) که در داخل هسته سلول وجود دارد، انجام می‌شود. مجموعه ویتامین D و گیرنده آن در هسته روی DNA متصل می‌شود و به عنوان یک عامل رونویسی، بیان ۲۰۰ تا ۲۰۰۰ ژن مختلف مرتبط با بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله هومئوستازی کلسیم، کنترل چرخه سلولی، تنظیم سیستم ایمنی و التهاب را کنترل و تنظیم می‌کند (۲۹). گیرنده ویتامین D و آنزیم تولید کننده آن در بسیاری از سلولهای بافت‌های مختلف بدن توزیع شده است (۴۰) و این موضوع نشان دهنده دامنه وسیع اثرات فیزیولوژیک آن بر بدن می‌باشد. لازم به ذکر است که برای ویتامین D اثرات غیرژنومیک نیز گزارش شده است و بر اساس آن شواهد، ویتامین D اثرات غیر ژنومیک خود را از طریق اثر بر گیرنده‌های غشایی اعمال می‌کند تا به طور مستقیم و در زمان کمی مسیرهای پیام رسانی را که از طریق پیامبرهای ثانویه و کانال‌های یونی عمل می‌کنند، تحت تاثیر قرار دهد (۴۱).

## کمبود ویتامین D و بیماری کووید-۱۹

مطالعات زیادی به ارتباط بین کمبود ویتامین D و میزان ابتلا به عفونت‌های مسیر تنفسی اشاره کرده‌اند (۴۲ و ۴۳). شیوع فصلی بیماری‌هایی مانند آنفلوآنزا و همچنین کاهش سطح سرمی ویتامین D در فصل سرد سال نیز می‌تواند نشان‌دهنده ارتباط بین کمبود ویتامین D و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های تنفسی باشد (۴۴). یک مطالعه در فنلاند نشان داده است که غلظت‌های کمتر از ۱۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر ویتامین D با افزایش ابتلا به عفونت تنفسی همراه بوده است (۴۵). اما در مطالعه بر روی ۲۷ کودک هندی که دارای عفونت مسیر تنفسی و کمبود ویتامین D بودند، مشخص شد کودکانی که به مدت شش هفته مکمل ویتامین D دریافت کرده بودند، کاهش قابل توجهی در عفونت تنفسی را نشان دادند (۴۶). بر اساس اطلاعاتی که در طول دوره همه‌گیری کووید-۱۹ در ماه‌های اخیر به دست آمده است، قدرت

بدن در پاسخ به عفونت کووید-۱۹ به عوامل مختلفی مانند ژنتیک، اپی‌ژنتیک و سبک زندگی فرد وابسته است (۳). در بیماری کووید-۱۹، میزان وخامت بیماری در افراد مسن، افراد دارای نقص ایمنی و با سابقه قبلی مشکلات ریوی و همچنین در افراد با فشار خون بالا و دیابتی بیشتر است (۳). به دلیل سرعت تکثیر ویروس در زمان کوتاه و بار ویروسی فراوان در زمان شروع علائم بیماری، ترکیبی از داروهای ضد ویروسی و تقویت کننده‌های سیستم ایمنی احتمالاً بار ویروس را در بدن فرد بیمار کم خواهد کرد و در کاهش شدت بیماری موثر است (۴۷). ویتامین D به عنوان یک تقویت کننده سیستم ایمنی، به احتمال زیاد بتواند خطر عفونت ویروسی و آسیب ریوی را کاهش دهد. در رابطه با نقش مفید ویتامین D در بیماری کووید-۱۹، نتایج یک تحقیق مشترک بین دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز پزشکی بوستون نشان داد که بهبود وضعیت ویتامین D در افراد جامعه و در بیماران بستری شده مبتلا به بیماری کووید-۱۹ می‌تواند به کاهش شدت بیماری و مرگ ناشی از آن کمک کند. بر اساس گزارش این گروه تحقیقاتی، بیمارانی که سطح ویتامین D سرمی آن‌ها حداقل ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود به طور قابل توجهی کمتر دچار بیهوشی، کمبود اکسیژن و مرگ شدند (۱۸). همچنین مطالعات کوهورت بر روی افراد بزرگسال سالم ساکن در انگلستان، نشان داد که افرادی که سطح سرمی ویتامین D آن‌ها ۲۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر یا بیشتر بود، خطر ابتلا به عفونت‌های مسیر تنفسی در آن‌ها ۵۰ درصد کمتر بود (۴۸). همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شده است که خطر مثبت شدن تست ابتلای به بیماری کووید-۱۹ در میان ۴۸۹ مورد بررسی شده در افراد دارای کمبود ویتامین D تا حدود دو برابر بیشتر بود (۱۹).

همچنین عوارض مغزی، نیاز به مراقبت‌های ویژه و مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ در آمریکایی‌های آفریقایی تبار و افراد چاق بیشتر از سایر افراد جامعه گزارش شده است (۴۹). همان‌طور که قبلاً گفته شد افراد با پوست تیره و چاق بیشتر در معرض کمبود ویتامین D هستند (۲۵). بر این اساس می‌توان نتیجه‌گیری نمود که کمبود احتمالی ویتامین D در این افراد باعث عوارض شدیدتر ناشی از بیماری شده باشد.

## تقویت سیستم ایمنی به وسیله ویتامین D در مقابله با کووید-۱۹

گیرنده‌های شبه Toll (Toll Like Receptor; TLR) در ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های پوششی نقش مهمی در پاسخ سیستم ایمنی ذاتی بازی می‌کنند. گیرنده‌های شبه Toll، طیف وسیعی از الگوهای مولکولی مرتبط با عوامل بیماری‌زا (Pathogen-Associated Molecular Pattern; PAMP) شامل لیپوپلی ساکارید، پروتئین و اسید نوکلئیک را شناسایی می‌کنند. این گیرنده‌ها همچنین قادر به شناسایی پروتئین و اسید نوکلئیک ویروس‌ها هستند (۵۴). در حضور عفونت به ویژه عفونت‌های تنفسی ویروسی، سلول‌های مختلفی شامل ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های پوششی مسیر تنفسی به عنوان سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و خط اولیه دفاعی از طریق فعال شدن گیرنده شبه Toll فعال شده و سایتوکین‌های التهابی و اینترفرون گاما ترشح می‌کنند. این سایتوکین‌های التهابی تولید شده به نوبه خود موجب القاء تولید و آزادسازی پپتیدهای ضد میکروبی و رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش کارایی این سلول‌ها در مواجهه با عوامل میکروبی و ویروسی می‌گردد (۵۵). آنزیم فعال کننده ویتامین D و گیرنده آن در همه سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی وجود دارند. با فعال شدن ماکروفاژها، آنزیم آلفا-هیدروکسیلاز در این سلول‌ها فعال می‌شود و با تولید شکل فعال ویتامین D در آن‌ها موجب آزاد شدن مقادیر زیادی عوامل ضد میکروبی مانند کاتلسیدین (Cathelicidin) و دیفنسین (Defensin) و تقویت اثرات ضد میکروبی ماکروفاژها و مونوسیت‌ها و از بین بردن باکتری‌ها و قارچ‌های مهاجم می‌شود. همچنین این عوامل با تخریب پوشش ویروس‌ها، اثرات ضد ویروسی مستقیمی بر علیه بسیاری از ویروس‌های تنفسی دارند. با این وجود، تولید ویتامین D زیاد در ماکروفاژها می‌تواند موجب خروج ویتامین از آن‌ها و ورود به گردش خون شود که به نوبه خود باعث تحریک جذب کلسیم از روده و جدا شدن کلسیم از استخوان گردد. این امر در نهایت موجب افزایش کلسیم خون یا هایپرکلسیمی و دفع مقدار زیادی کلسیم از ادرار خواهد شد. لنفوسیت‌های B و T غیر فعال، فاقد گیرنده ویتامین D هستند اما وقتی

درد شکمی و اسهال که در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ گزارش شده است در اثر از بین رفتن یکپارچگی و اتصالات محکم بین سلول‌های دستگاه گوارش به وسیله آلودگی با ویروس کرونا ایجاد می‌شود (۵۰). شواهدی وجود دارد که ویتامین D در حفظ اتصالات محکم بین سلول‌های پوششی دستگاه گوارش نقش دارد (۵۱). بنابراین، می‌توان پیشنهاد نمود که ویتامین D در بیماری کووید-۱۹ نه تنها تقویت کننده سیستم ایمنی است بلکه در مقابله با حمله ویروس به سلول‌های پوششی دستگاه گوارش مانع از بین رفتن یکپارچگی سلول‌های پوششی شده و از ایجاد اسهال جلوگیری می‌کند.

اگر چه شواهد موجود ارتباط بین کمبود ویتامین D و بروز عوارض شدیدتر بیماری کووید-۱۹ را نشان داده‌اند اما با این وجود روشن شدن دقیق مکانیسم‌های ارتباط بین کمبود ویتامین و این بیماری نیاز به مطالعات و بررسی‌های بیشتری دارد (۵۲ و ۵۳). از آنجایی که حدود ۴۰٪ از کودکان و بزرگسالان دارای ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر هستند و در حدود ۶۰٪ افراد میزان ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر دارند، بنابراین بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که به بیمارستان مراجعه می‌کنند به احتمال زیاد کمبود ویتامین D دارند و منطقی است که حداقل یک دوز ۵۰۰۰۰ واحدی از این ویتامین به صورت مایع برای تمام بیماران بستری شده در بیمارستان و برای بیماران لوله‌گذاری شده تجویز شود (۱۱).

در ایران به دلیل مسائل اعتقادی مانند پوشش اسلامی به ویژه در زنان و کمتر در معرض آفتاب بودن در مناطق نیمه شمالی کشور، کمبود ویتامین D در میان مردم شایع است (۳۸ و ۳۹) و این امر می‌تواند یکی از دلایل شیوع بیماری کووید-۱۹ در کشور باشد. این بیماری به ویژه اثرات شدیدتری در میان اقشار با کمبود شدید ویتامین D دارد که می‌توان با جبران کمبود این ویتامین در درجه اول می‌توان از ابتلای به این بیماری و در درجه دوم عوارض شدید و مرگ و میر ناشی از آن جلوگیری نمود.

فعال می‌شوند گیرنده ویتامین D را بیان می‌کنند. بنابراین خروج ویتامین D از ماکروفاژها عملکرد لنفوسیت‌های اطراف را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۲).

همان طور که ویتامین D، تکثیر لنفوسیت‌های T را مهار و تمایز آن‌ها را افزایش می‌دهد، فعالیت لنفوسیت‌های B را نیز تنظیم می‌نماید. ویتامین D سایتوکین‌های التهابی لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۱ و ۱۷ را کاهش می‌دهد. همچنین از تکثیر لنفوسیت‌های B جلوگیری می‌کند و سایتوکین‌های مترشحه از آن را کاهش می‌دهد اما سایتوکین‌های لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۲ و لنفوسیت‌های T تنظیمی (Regulatory T Lymphocyte; T-reg) را افزایش می‌دهد. بنابراین ویتامین D فعال موجب شیفت وضعیت ایمنی بدن از حالت پیش التهابی به حالت قابل تحمل می‌شود (۱۱).

علاوه بر لنفوسیت‌های T کمکی، آنزیم فعال کننده ویتامین D و گیرنده آن در لنفوسیت‌های T کشنده (Cytotoxic T Lymphocyte; CTL) نیز وجود دارد. مطالعاتی نشان داده‌اند که کاهش نسبت سلول‌های CD4+ به CD8+ (CD4+/CD8+) که شاخص وضعیت فعال شدن سیستم ایمنی است با کاهش سطح سرمی ویتامین D مرتبط است. دادن ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد از ویتامین D با افزایش نسبت CD4+/CD8+ و مهار سیستم ایمنی فعال شده همراه بوده است (۱۱ و ۵۶).

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت به موجب اثرات تعدیل کننده ایمنی توسط ویتامین D، میزان کافی این ویتامین در بدن خطر ابتلا به بیماری‌های عفونی به ویژه بیماری‌های التهابی سیستم تنفسی را کاهش می‌دهد. بر اساس مکانیسم‌های توضیح داده شده، ویتامین D به عنوان یک تعدیل کننده و تقویت کننده سیستم ایمنی می‌تواند استراتژی درمانی موثری برای درمان بیماری‌های عفونی باشد (۱۱).

افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ایجاد حالت استرس اکسیداتیو در شرایط التهابی و عفونت موجب آسیب به غشاء سلول و DNA هسته می‌شود. بسیاری از اثرات مثبت ویتامین D در تقویت سیستم ایمنی مربوط به نقش آن در تولید آنتی‌اکسیدان‌ها برای خنثی کردن اثرات مضر رادیکال‌های آزاد اکسیژن در عفونت‌های تنفسی است. این نقش ویتامین D به افزایش بیان آنزیم‌های تولیدکننده عوامل آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دیسموتاز ۱ و ۲ (Superoxide Dismutase 1 and 2; SOD 1 and 2)، تیوردوکسین ردوکتاز (Thioredoxin reductases; TrxR) و گلوئاتیون (Glutathione; GSH) نسبت داده می‌شود

فعال می‌شوند گیرنده ویتامین D را بیان می‌کنند. بنابراین خروج ویتامین D از ماکروفاژها عملکرد لنفوسیت‌های اطراف را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۲).

همان طور که ویتامین D، تکثیر لنفوسیت‌های T را مهار و تمایز آن‌ها را افزایش می‌دهد، فعالیت لنفوسیت‌های B را نیز تنظیم می‌نماید. ویتامین D سایتوکین‌های التهابی لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۱ و ۱۷ را کاهش می‌دهد. همچنین از تکثیر لنفوسیت‌های B جلوگیری می‌کند و سایتوکین‌های مترشحه از آن را کاهش می‌دهد اما سایتوکین‌های لنفوسیت‌های T کمکی نوع ۲ و لنفوسیت‌های T تنظیمی (Regulatory T Lymphocyte; T-reg) را افزایش می‌دهد. بنابراین ویتامین D فعال موجب شیفت وضعیت ایمنی بدن از حالت پیش التهابی به حالت قابل تحمل می‌شود (۱۱).

علاوه بر لنفوسیت‌های T کمکی، آنزیم فعال کننده ویتامین D و گیرنده آن در لنفوسیت‌های T کشنده (Cytotoxic T Lymphocyte; CTL) نیز وجود دارد. مطالعاتی نشان داده‌اند که کاهش نسبت سلول‌های CD4+ به CD8+ (CD4+/CD8+) که شاخص وضعیت فعال شدن سیستم ایمنی است با کاهش سطح سرمی ویتامین D مرتبط است. دادن ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد از ویتامین D با افزایش نسبت CD4+/CD8+ و مهار سیستم ایمنی فعال شده همراه بوده است (۱۱ و ۵۶).

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت به موجب اثرات تعدیل کننده ایمنی توسط ویتامین D، میزان کافی این ویتامین در بدن خطر ابتلا به بیماری‌های عفونی به ویژه بیماری‌های التهابی سیستم تنفسی را کاهش می‌دهد. بر اساس مکانیسم‌های توضیح داده شده، ویتامین D به عنوان یک تعدیل کننده و تقویت کننده سیستم ایمنی می‌تواند استراتژی درمانی موثری برای درمان بیماری‌های عفونی باشد (۱۱).

## اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی ویتامین D در مقابله با بیماری کووید-۱۹

التهاب حاد و مزمن عامل بسیاری از عفونت‌ها به ویژه عفونت‌های تنفسی مانند کووید-۱۹ است که موجب تخریب پیشرونده بافت از طریق آزاد شدن گونه‌های اکسیژن واکنش گر (Reactive Oxygen Species; ROS) و تولید سایتوکین‌ها در محل التهاب می‌شود (۵۷). ویتامین D اثرات ضد التهابی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلفی انجام می‌دهد. اول ویتامین D از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (Cyclooxygenase; COX2) تولید پروستاگلندین را مهار می‌کند. پروستاگلندین از طریق افزایش نفوذپذیری رگ‌ها موجب سهولت عبور سلول‌های ایمنی به بافت و ایجاد علائم التهاب می‌گردد. دوم اینکه ویتامین D از طریق فعال کردن آنزیم فسفاتاز (Mitogen-Activated Protein Kinase; MAPK Phosphatase-5; MAPKP-5) و جلوگیری از فسفریله شدن و فعال شدن MAPK نوع p38، مسیر پیام‌رسانی p38MAPK را که یک مسیر اختصاصی برای تولید سایتوکین‌های التهابی است، مهار می‌کند. سوم اینکه ویتامین D با مهار کردن فاکتور رونویسی (Nuclear Factor kappa B; NFkB) میزان نسخه‌برداری از ژن‌های التهابی را کاهش می‌دهد. به علاوه نشان داده شده است که ویتامین D واکنش متقابل بین سلول‌های ایمنی و سلول‌های سرطانی را تنظیم می‌کند و بدین وسیله از فعال شدن بیش از حد سلول‌های ایمنی و تولید بیش از حد سایتوکین‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کند (۱۳). با توجه به این نتایج می‌توان پیشنهاد نمود که ویتامین D با تنظیم تعامل بین سلول‌های ایمنی و سلول‌های آلوده به ویروس در بیماری‌های ویروسی مانند بیماری کووید-۱۹ می‌تواند میزان فعال شدن سلول‌های ایمنی و تولید سایتوکین‌های التهابی را تنظیم و تعدیل نماید.

3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.

4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.

5. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):166-9.

6. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703-11.

7. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33238-43.

8. Warner FJ, Lew RA, Smith AI, Lambert DW, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), but not ACE, is preferentially localized to the apical surface of polarized kidney cells. *J Biol Chem*. 2005;280(47):39353-62.

9. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(3):271-6.

10. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J*. 2010;74(3):405-10.

11. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097.

12. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61.

13. Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):20.

14. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and diabetes mellitus. *Front Horm Res*. 2018;50:161-76.

15. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45.

16. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).

17. Khaledi S, Ahmadi S. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D deficiency in aging and Alzheimer's disease. *Shefaye Khatam*. 2020;8(3):97-110. Persian.

18. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D

## نتیجه‌گیری

کمبود ویتامین D یک مشکل جهانی است و با توجه به نوع پوشش اسلامی برگرفته از مسائل اعتقادی و فرهنگی، بخش زیادی از جمعیت ایران به ویژه زنان با کمبود ویتامین D مواجه هستند که عواقب و مشکلات مربوط به آن، سلامت افراد جامعه را به خطر می‌اندازد. خطر کمبود ویتامین D در فصول سرد سال به ویژه در مناطق با عرض‌های جغرافیایی بالاتر از ۳۳ درجه شمالی که میزان تابش نور خورشید کمتر است، افزایش می‌یابد. عفونت‌های تنفسی و ویروسی مانند آنفلوآنزا نیز در بیشتر نقاط جهان در فصل سرد سال که میزان تولید ویتامین D نیز در بدن کم است، بسیار شایع‌تر است. از طرفی مطالعات زیادی در طی همه‌گیری بیماری کووید-۱۹ در سال گذشته نشان دادند که افرادی که دارای سطح سرمی ویتامین D کافی بودند با شدت و آسیب کمتری بیماری کووید-۱۹ را تجربه کردند و میزان مرگ و میر در این افراد نیز کمتر بوده است. کمبود ویتامین D به ویژه در گروه‌های در معرض خطر مانند افراد پیر و دارای بیماری‌های زمینه‌ای، موجب حمله شدیدتر کروناویروس به سیستم ایمنی و ایجاد عفونت شدید در مسیر تنفسی و آسیب به بافت ریه می‌گردد. اثرات تقویت‌کنندگی و تنظیم‌کنندگی ویتامین D بر روی سیستم ایمنی، آن را به عنوان یک عامل غیر تهاجمی موثر در مقابله با بیماری‌های عفونی از جمله بیماری کووید-۱۹ پیشنهاد می‌دهد. بنابراین به منظور حفظ وضعیت ویتامین D کافی در افراد، استفاده از مکمل‌های دارویی ویتامین D به ویژه در این شرایط همه‌گیری بیماری کووید-۱۹ برای پیشگیری از ابتلای به بیماری و نیز برای بهبود سریع‌تر و کاهش علائم در بیماران توصیه می‌شود.

## References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- <https://covid19.who.int/>. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021.

sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PloS one*. 2020;15(9):e0239799.

19. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722.

20. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(1):27-35.

21. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(6):267-77.

22. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med*. 2020;18(1):322.

23. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.

24. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):671-80.

25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

26. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.

27. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Preveraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. *Adv Nutr*. 2017;8(6):947-57.

28. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8.

29. Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.

30. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45.

31. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.

32. <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/time-for-more-vitamin-d>. Time for more vitamin D. 2008.

33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D

deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.

34. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):373-8.

35. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):17-25.

36. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):190-2.

37. Feizabad E, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Ramezani M, Hashemian R, Moattari S. Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):34.

38. Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Iranian population: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Med Sci*. 2018;43(2):125-39.

39. Vatandost S, Jahani M, Afshari A, Amiri MR, Heidari Moghadam R, Mohammadi Y. Prevalence of vitamin D deficiency in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Health*. 2018;24(4):269-78.

40. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):123-33.

41. Cui X, Gooch H, Petty A, McGrath JJ, Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:131-43.

42. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*. 2015;15:487.

43. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.

44. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).

45. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):714-7.

46. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr*. 1994;40(1):58.

47. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):436-43.

48. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088.

49. Chachkhiani D, Soliman MY, Barua D, Isakadze M, Villemarette-Pittman NR, Devier DJ, et al. Neurological complications in a predominantly African American sample of COVID-19 predict worse outcomes during hospitalization. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;197:106173.
50. Namayandeh SM. Vitamin D and coronavirus disease (COVID-19): Is deficiency and maintenance supplementation therapy necessary? *JNFS.* 2020;5(3):187-91.
51. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(4):217-25.
52. Teymoori-Rad M, Marashi SM. Vitamin D and Covid-19: From potential therapeutic effects to unanswered questions. *Rev Med Virol.* 2020:e2159.
53. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020;16(9):e1008874.
54. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200.
55. Brandão SCS, Ramos JOX, Dompieri LT, Godoi E, Figueiredo JL, Sarinho ESC, et al. Is Toll-like receptor 4 involved in the severity of COVID-19 pathology in patients with cardiometabolic comorbidities? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.09.002.
56. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10(11): 1656. DOI: 10.3390/nu10111656.
57. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13.