مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال شانزدهم، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۰، صفحات ۱۳۰-۱۲۱

مقاله مروری

تأثیر ویتامین دی (D) در مقابله با بیماری کووید-۱۹

مونا نورآذران[۱]، رضا یوسفی[۱و۲]، علی اکبر موسوی موحدی[۳]

۱- مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۳- نویسنده مسئول: استاد مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران. پست الکترونیکی:: moosavi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۴/۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۱۱

چکیده

ویتامین دی (D) به دلیل نقشی که در سوخت و ساز کلسیم و سلامت استخوان‌ها دارد، بسیار شناخته شده است. با شیوع بیماری ناشی از ویروس کرونا نقش این ویتامین در تقویت سیستم ایمنی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. تاکنون حدود ۹۰۰ ژن شناسایی شده است که بیان آن‌ها از طریق ویتامین دی کنترل می‌شود و بیشتر این ژن‌ها در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند. ویتامین دی با حفظ اتصالات بین سلولی، مانع نفوذ ویروس‌ها به اعماق یک بافت می‌گردد و این ویژگی ویتامین دی مانع گسترش سریع ویروس کرونا در ریه می‌شود. تحریک تمایز سلول‌های ایمنی، افزایش توان بیگانه خواری ماکروفاژها و افزایش تولید پپتیدهای ضد میکروبی نظیر کاتلیسیدین و بتادفنسین بوسیله ویتامین دی در ریه، قابلیت سیستم ایمنی را برای مقابله با ویروس کرونا افزایش می‌دهد. همچنین ویتامین دی ترشح بیش از حد سیتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد و به این ترتیب می‌تواند از ایجاد وقایع مخرب مولکولی نظیر طوفان سیتوکینی و التهاب کنترل نشده در ریه جلوگیری کند. تنظیم سیستم رنین- آنژیوتانسین و جلوگیری از افزایش شدید آنژیوتانسین ۲ از دیگر عملکردهای ویتامین دی در محافظت از بافت‌ها به ویژه ریه در مقابل ویروس کرونا می‌باشد.

واژگان کلیدی: ویروس کرونا، کووید-۱۹، سیستم ایمنی بدن، ویتامین دی، پپتیدهای ضد میکروبی، طوفان سیتوکین، سیستم رنین- آنژیوتانسین

• مقدمه

ویروس‌های کرونا خانواده بزرگ ویروسی هستند که می‌توانند در انسان و برخی جانوران بیماری ایجاد کنند (۱). این خانواده ویروسی پوشش‌دار بوده و ماده ژنتیکی آن‌ها RNA می‌باشد. تا کنون ۷ ویروس از این خانواده شناخته شده‌اند که می‌توانند در انسان بیماری خفیف تا شدید ایجاد نمایند (۲). تاکنون ۳ بار همه گیری ویروس‌های کرونا در جهان اتفاق افتاده است که اولین همه گیری در سال ۲۰۰۲ با شیوع بیماری سندرم حاد تنفسی توسط ویروس سارس (Severe acute respiratory coronavirus SARS-CoV syndrome) می‌باشد. سپس در سال ۲۰۱۲ بیماری سندرم تنفسی خاورمیانه ای توسط ویروس مرس MERS-CoV (Middle East respiratory coronavirus syndrome) شایع شده است (۳) و بالاخره در سال ۲۰۱۹ سومین همه گیری توسط ویروس کرونای جدید که (Severe SARS–CoV-2 acute respiratory coronavirus 2 syndrome) نام گرفت، آغاز شد و این ویروس به سرعت به تهدیدی جدی علیه سلامت انسان‌ها تبدیل گشت (۴).

ریه یکی از اهداف اصلی ویروس کرونای جدید (کووید-۱۹) می‌باشد، اما این ویروس می‌تواند اندام‌های دیگری مانند قلب، رگ ها، کلیه، روده و مغز را نیز هدف قرار دهد (۵). ایجاد عفونت با ویروس کرونا ممکن است بدون هیچ علامت بالینی باشد و یا بیماری خفیف تنفسی با علائمی همچون تب، سرفه، خستگی و تنگی نفس ایجاد کند. همچنین در مواردی این ویروس عوارض شدیدی مانند سندرم دیسترس حاد تنفس ARDS (Acute respiratory distress syndrome)، سپسیس (واکنش بیش از حد سیستم ایمنی)، واکنش التهابی شدید و نارسایی قلبی ایجاد می‌کند که می‌تواند به مرگ بیمار منجر گردد (۵). برخی محققان بر این باورند که پاسخ التهابی کنترل نشده و شدید (۶) و نیز کاهش قدرت ضد ویروسی

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

سیستم ایمنی می‌تواند موجب تشدید علائم در مبتلایان و وخامت بیماری آنان گردد (۵).

محققان تلاش می‌کنند تا روش‌های موثر برای پیشگیری از ابتلا به کرونا، کاهش شدت علائم و عوارض بیماری و درمان مبتلایان بیابند (۴).

• سیستم ایمنی

روزانه ما در معرض انواع عوامل عفونی بیماری زا قرار داریم ولی به ندرت بیمار می‌شویم. دلیل این پدیده آن است که سیستم ایمنی از ما در برابر انواع عوامل بیماری زا محافظت می‌کند (۱). سیستم ایمنی بدن انسان از دو بخش ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی تشکیل شده است. ایمنی ذاتی از اجزایی نظیر موانع فیزیکی برای جلوگیری از ورود عوامل بیماریزا، پپتیدهای ضد میکروبی و سلول‌های بیگانه خوار مانند ماکروفاژها تشکیل شده است که در برابر همه عوامل بیگانه به صورت عمومی و غیر اختصاصی عمل می‌کنند. از طرف دیگر سیستم ایمنی ذاتی ورود عوامل بیگانه به بدن را به سرعت شناسایی می‌کند و با آن‌ها مقابله می‌کند و این کار را اغلب از طریق فرآیندهای التهابی انجام می‌دهد (۷). سیستم ایمنی اکتسابی که شامل سلول‌های لنفوسیتی و آنتی بادی‌ها می‌باشد، آنتی ژن هر عامل بیگانه را شناسایی می‌کند و در برابر آن‌ها به صورت اختصاصی عمل می‌کند و برای مصونیت آتی در مقابل آنها حافظه ایمنی نیز ایجاد می‌کند. با ایجاد حافظه ایمنی مقابله بدن با عامل عفونی و سرکوب سریع آن آسان می‌شود و به این ترتیب احتمال ایجاد دوباره بیماری توسط عامل عفونی خاص کاهش می‌یابد (۷).

التهاب یکی از بخش‌های مهم پاسخ ایمنی می‌باشد و در زمان ورود عوامل بیگانه به درون بدن، سلول‌های مختلفی شروع به تولید عوامل پیش التهابی می‌کنند که آن‌ها نیز سبب تولید عوامل التهابی نظیر سیتوکین‌ها می‌شوند. التهاب باعث افزایش جریان خون در محل حضور عوامل بیگانه و فراخوان سلول‌های سیستم ایمنی به کانون عفونی در بدن می‌شود. بعد از ایجاد پاسخ ایمنی معمولاً التهاب با تولید عوامل ضد التهابی به سرعت برطرف می‌شود (۷).

ویروس کرونا (SARS-CoV-2) از طریق اتصال به گیرنده ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ ACE2 (angiotensin-2 converting enzyme) وارد سلول‌ها می‌شود (۶) که مشابه سازوکار ویروس مولد سارس (SARS-CoV-1) است (۵)، با این تفاوت که ویروس کرونا اتصال محکم تری با گیرنده غشایی (ACE2) برقرار می‌کند که می‌تواند یکی از علل سرایت و بیماریزایی بیشتر آن باشد (۸). با اتصال ویروس کرونا به گیرنده غشایی‌اش و ورود آن به سلول، حضور عامل بیگانه تشخیص داده شده و آنتی ژن‌های آن شناسایی می‌گردد. به این ترتیب متاثر از حضور ویروس درون سلول سیتوکین‌ها و کموکین‌های التهابی ترشح می‌شوند و این پدیده موجب فراخوان سلول‌های سیستم ایمنی می‌گردد (۹). در ادامه، سلول‌های ایمنی که به کانون عفونی می‌رسند به نوبه خود شروع به ترشح سیتوکین‌های التهابی می‌نمایند تا سلول‌های ایمنی بیشتری در محل عفونت حاضر شوند (۸) و با رسیدن سلول‌های ایمنی به محل حضور ویروس، انواع سازوکارهای ایمنی نظیر تولید پپتیدهای ضد میکروبی، تولید آنتی‌بادی و فرایند بیگانه خواری بر علیه ویروس شکل می‌گیرد. در اغلب افراد، سلول‌های ایمنی ویروس‌های وارد شده به ریه را پاکسازی می‌کنند و عفونت را از بین می‌برند، التهاب کاهش می‌یابد و بیماری رو به بهبودی می‌رود اما در تعدادی از بیماران، ضعف سیستم ایمنی، التهاب کنترل نشده و پاسخ ایمنی ناکارآمد ایجاد می‌کند که باعث گسترش عفونت، آسیب بافت ریوی، اختلال عملکرد و کاهش ظرفیت ریه می‌شود (۱۰).

نقشی که تغذیه در تقویت سیستم ایمنی بدن ایفا می‌کند قبلا به خوبی اثبات شده است. یک رژیم غذایی متعادل حاوی مقادیر کافی پروتئین، ویتامین‌های A، B6، B9، B12، C، D، E، مواد معدنی نظیر آهن، منیزیم، روی و اسیدهای چرب مفید مانند انواع امگا۳ در تقویت سیستم ایمنی بسیار مفید و مؤثر می‌باشد (۷، ۱). در ادامه به ویتامین دی و نقش آن در تقویت سیستم ایمنی می‌پردازیم.

ویتامین دی: ویتامین دی فقط یک ماده مغذی نیست بلکه یک هورمون استروئیدی است که می‌توانند به کمک نور خورشید در بدن انسان تولید گردد (۱۳-۱۱). این ویتامین معمولاً به دلیل نقشی که در سازوکار کلسیم و فسفر و همینطور سلامت استخوان‌ها دارد کاملا شناخته شده است اما نقش‌های متعدد دیگری نیز دارد که از آن جمله می‌توان به افزایش پایداری و نیمه عمر انسولین (۱۴)، تأثیر در ترشح انسولین ، تحریک ترشح هورمون‌های تیروئیدی، مداخله در انقباض و ایجاد ضربان قلب، پیشگیری از بیماری خود ایمنی و تحریک تمایز برخی سلول‌ها نظیر سلول‌های ایمنی اشاره کرد (۱۲، ۴).

در اثر تابش نور خورشید به پوست، ۷- دهیدروکلسترول موجود در پوست، پرتو ماورابنفش B نور خورشید را جذب می‌کند و به ویتامین دی تبدیل می‌شود که در ادامه بوسیله

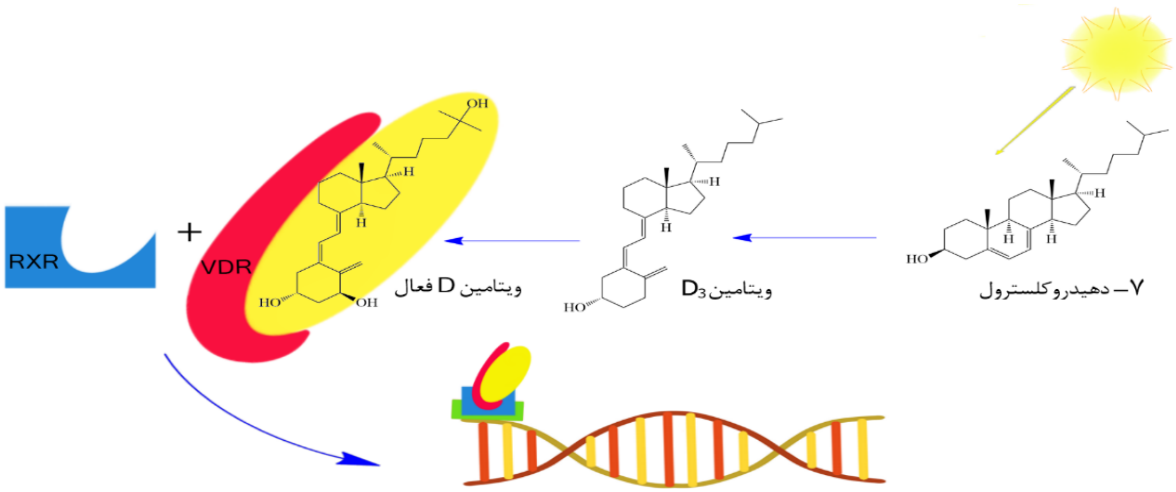
[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

مداخله آنزیم‌های کلیوی و کبدی به سرعت به ویتامین دی فعال تبدیل می‌گردد (۴، ۳). ویتامین دی برای انجام فعالیت‌های زیستی می‌باید در کبد و کلیه هیدروکسیله شود و به ویتامین دی فعال تبدیل گردد که شکل فعال آن کالسی‌تری نامیده می‌شود (۱۶، ۱۵). ویتامین دی فعال به پروتئینی که گیرنده هسته‌ای آن است VDR (Vitamin D receptor) متصل می‌شود، سپس به همراه گیرنده رتینوئیک اسید RXR (Retinoid acid X receptor) یک مجموعه را تشکیل می‌دهد که می‌تواند توالی‌های خاصی از DNA را شناسایی کند و موجب بیان برخی ژن‌ها گردد (شکل۱) (۴، ۳).

تاکنون حدود ۹۰۰ ژن شناسایی شده اند که بیان آن‌ها از طریق ویتامین دی کنترل می‌شود و بیشتر این ژن‌ها در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند. در بسیاری از سلول‌های ایمنی نظیر لنفوسیت‌های B ، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، گیرنده ی VDR به میزان بالایی بیان می‌شود (۴) همچنین میزان تولید این گیرنده در بافت ریه نیز زیاد است (۱۲)، این موضوع نشان دهنده اهمیت ویتامین دی در حفظ سلامت ریه و جلوگیری از مشکلات تنفسی (۱۷) و نیز بهبود سیستم ایمنی می‌باشد، که برخی از سازوکارهای آن در ادامه تشریح می‌شود.

کمبود ویتامین دی می‌تواند احتمال ابتلا به چندین بیماری حاد و مزمن نظیر پوسیدگی دندان، بیماری‌های قلبی عروقی، تنفسی، فشار خون بالا، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های عفونی، بیماری التهاب روده، سرطان (۱۹، ۱۸) و دیابت (۱۴) را افزایش دهد. کمبود ویتامین دی سلامت حدود ۵۰ درصد جمعیت جهان را تهدید می‌کند (۲۰) که می‌تواند ناشی از قرار نگرفتن در معرض نور خورشید و استفاده محدود از مواد غذایی حاوی این ویتامین باشد (۱۸). مواد غذایی حاوی ویتامین دی شامل شیر و لبنیات، زرده تخم مرغ، قارچ‌های خوراکی، ماهی‌های چرب نظیر سالمون، روغن جگر ماهی و نیز غذاهای غنی شده با ویتامین دی است (۱۱، ۵). لازم به ذکر است که ویتامین دی، محلول در چربی می‌باشد و به همین دلیل غنی سازی مواد غذایی کم چرب با ویتامین دی به آسانی امکان پذیر نیست. پروتئین آلفالاکتالبومین که از پروتئین‌های شیر می‌باشد، برهم کنش مناسبی با ویتامین دی برقرار می‌کند و حامل مناسب ویتامین دی برای غنی سازی مواد غذایی کم چرب و نوشیدنی‌های غیر الکلی می‌باشد (۲۱). با توجه به اینکه مواد غذایی کمی به طور طبیعی حاوی ویتامین دی هستند ، مصرف این ویتامین در رژیم غذایی به طور کلی ناکافی است (۲۲) و در بیشتر افراد حدود ۸۰ درصد ویتامین دی از طریق قرار گرفتن در معرض نور خورشید تولید می‌شود (۱۸) و به همین دلیل کاهش میزان ویتامین دی در پایان زمستان رایج تر است (۱۶). میزان تولید ویتامین دی در پوست تحت تأثیر فصل، طول روز، عرض جغرافیایی، میزان رنگدانه‌های پوستی، سن و میزان استفاده از کرم‌های ضد آفتاب قرار دارد (۲۲) به طوریکه استفاده از کرم ضد آفتاب با ضریب محافظت ۳۰ (SPF 30) می‌تواند میزان سنتز ویتامین دی در پوست را تا ۹۵ درصد کاهش دهد (۲۲). ضمنا ماده افزودنی پارابن (Paraben) به کرم‌های ضد آفتاب مشکلات مضاعفی را ایجاد می‌نماید (۲۳).



شکل ۱. چگونگی ساخت ویتامین دی در اثر تابش نور خورشید و نحوه تأثیر آن بر بیان ژن‌ها

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

کمبود ویتامین دی در افراد مسن بیشتر دیده می‌شود، این موضوع به دلایل مختلف اتفاق می‌افتد. با افزایش سن میزان ۷-دهیدروکلسترول در پوست کاهش می‌یابد در نتیجه توان تولید ویتامین دی از طریق نور خورشید کم می‌شود به طوریکه افراد مسن ۲۵ درصد ویتامین دی تولید شده توسط افراد جوان را در مدت زمان یکسان تولید می‌کنند (۲۲). همچنین افراد مسن معمولا زمان کمتری را در معرض نور خورشید قرار می‌گیرند و مصرف داروهای ضد صرع، داروهای ضد فشار خون، ضد التهاب، داروهای غدد درون ریز، آنتی بیوتیک‌ها و برخی داروهای گیاهی مانند گل راعی (هوفاریقون) و گیاه کاوا میزان ویتامین دی را کاهش می‌دهد، مصرف این داروها اغلب در سنین بالا رایج تر است (۲۴)، بنابراین مصرف مکمل‌های ویتامین دی زیر نظر پزشک می‌تواند کمبود ویتامین دی را در این افراد جبران کند. لازم به ذکر است که مسمومیت در اثر بالا بودن غلظت ویتامین دی در خون، با علائمی نظیر حالت تهوع و استفراغ، بی اشتهایی، کم آبی بدن ،درد استخوان‌ها و ضعف عضلات همراه است و مصرف بیش از حد مکمل ویتامین دی کار نادرستی است (۲۵).

ویتامین دی از مسیرهای مختلفی خطر ابتلا به بیماری‌های ویروسی نظیر ویروس کرونا را کاهش می‌دهد که در ادامه توضیح داده می‌شود:

۱- تقویت موانع فیزیکی: این موضوع شامل حفظ اتصالات بین سلولی و یکپارچگی آن‌ها برای جلوگیری از نفوذ ویروس‌ها به بافتهای مستعد عفونت و اعماق یک بافت می‌باشد (۲۷، ۲۶، ۱۹). بسیاری از ویروس‌ها اتصالات بین سلولی و یکپارچگی بافت هدف را تخریب می‌کنند و به این ترتیب موجب گسترش سریع عفونت در بافت می‌شوند (۳). ویتامین دی با تثبیت اتصالات بین سلولی در ریه مانع نفوذ و گسترش سریع ویروس کرونا در اعماق بافت ریه می‌گردد (۲۸).

۲- افزایش بیگانه خواری توسط ماکروفاژها: ماکروفاژها یکی از سلول‌های ایمنی ذاتی می‌باشند که از تمایز مونوسیت‌ها به وجود می‌آیند، ماکروفاژها از طریق عمل بیگانه خواری در بافت ها، ویروس‌ها را پاکسازی می‌کنند. ویتامین دی در تمایز مونوسیت‌ها به ماکروفاژها بسیار مهم می‌باشد. علاوه بر این ویتامین D سبب افزایش توان بیگانه خواری ماکروفاژها می‌گردد (۷، ۱).

۳- افزایش تولید پپتیدهای ضد میکروبی: ویتامین دی از طریق اتصال به گیرنده VDR باعث افزایش بیان پپتیدهای ضد میکروبی می‌گردد و پپتیدهای ضد میکروبی نظیر دفنسین و کاتلیسیدین از بخش‌های بسیار مهم سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند (۱۷، ۱۱). این پپتیدها با طیف وسیعی از میکروب‌ها مانند باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، ویروس‌های پوشش دار و بدون پوشش و قارچ‌ها مقابله می‌کند و با تخریب ساختار میکروب ها، آن‌ها را از بین می‌برند (۲۷، ۳).

با تشخیص حضور ویروس کرونا در ریه، سلول‌های ایمنی ذاتی موجود در ریه نظیر ماکروفاژها شروع به تولید کاتلیسیدین و بتادفنسین می‌کنند، این پپتیدها با تخریب ساختار ویروس ها، تعداد آن‌ها را کاهش می‌دهند و مانع تکثیر و افزایش سریع تعداد ویروس می‌گردند (۴). در صورت وجود مقدار کافی ویتامین دی در اپیتلیوم ریه، تولید این پپتیدها افزایش یافته و قابلیت سیستم ایمنی ذاتی برای مقابله با ویروس نیز افزایش می‌یابد (۱۵).

۴- جلوگیری از التهاب بیش از حد: سیستم ایمنی ذاتی در مواجه با عفونت‌های ویروسی و باکتریایی عوامل پیش التهابی و نیز عوامل ضد التهابی تولید می‌کند، سیتوکین‌های التهابی موجب فراخوان سلول‌های ایمنی به کانون عفونت می‌گردد پس از پاکسازی عفونت توسط سلول‌های ایمنی با ترشح عوامل ضد التهابی، التهاب کاهش می‌یابد (۳). ترشح کنترل نشده و بیش از اندازه سیتوکین‌های التهابی که به طوفان سیتوکینی مشهور می‌باشد می‌تواند موجب التهاب بیش از حد و آسیب به بافت‌ها گردد (۵). شواهد بالینی نشان می‌دهد که ترشح سیتوکین‌های التهابی در بیماران مبتلا به کرونا که در مرحله ی حاد بیماری قرار می‌گیرند زیاد است و طوفان سیتوکین می‌تواند آسیب‌های ریوی را در این بیماران تشدید کند (۶،۱۶). طوفان سیتوکینی می‌تواند موجب ایجاد سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) گردد که یکی از مشکلات رایج برای عفونت کرونا ویروس‌ها می‌باشد (۹). همچنین آسیب به دیواره رگ‌های ریه که در نتیجه ی التهاب بیش از حد به وجود می‌آید می‌تواند مدت زمان بیماری را طولانی تر کند (۸) و به طور کلی طوفان سیتوکینی می‌تواند موجب درگیری شدید و کشنده ریه در مبتلایان به کرونا گردد (۴).

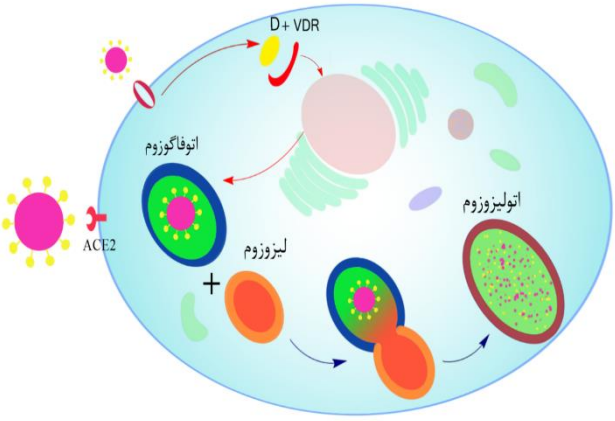
برخی داروهای ضد التهابی، در کنار مهار تولید سیتوکین‌های التهابی می‌توانند تولید پروتئین‌های ضد ویروسی را هم کاهش دهند، بنابراین موجب ضعف سیستم ایمنی گردند (۵) . به عنوان مثال استفاده از کورتون‌ها علیرغم خواص ضد التهابی آن ها، می‌تواند موجب وخیم تر شدن وضعیت بیماران مبتلا به بیماری‌های ویروسی گردد (۲۹).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

ویتامین دی ترشح بیش از حد سیتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد و می‌تواند از ایجاد طوفان سیتوکینی جلوگیری کند (۱۵،۳۰،۳۱). هم چنین این ویتامین موجب افزایش بیان عوامل ضد التهابی می‌گردد (۱۹، ۳). این ویژگی ویتامین دی در درمان بیماری‌های التهابی و خود ایمنی نیز مورد توجه قرار گرفته است (۳۰، ۵). نکته مهم دیگر درباره این ویتامین آن است که علیرغم کاهش پاسخ التهابی موجب سرکوب سیستم ایمنی و کاهش فعالیت ضد ویروسی نمی‌گردد (۱۶).

۵- مهار تکثیر سریع ویروس: مطالعات جدید نشان می‌دهد که ویتامین دی می‌تواند از طریق سازوکارهای مختلف، مانع تکثیر سریع ویروس گردد (۱۷، ۵). القای آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده) و اتوفاژی، در سلول‌های آلوده به ویروس یکی از این سازوکارها می‌باشد. در هنگام تشخیص حضور ویروس، ویتامین دی با القای آپوپتوز و اتوفاژی در سلول‌های آلوده ، مانع تکثیر سریع ویروس در این سلول‌ها می‌شود (شکل۲) (۴).



شکل ۲. اتوفاژی در سلول‌های آلوده به ویروس

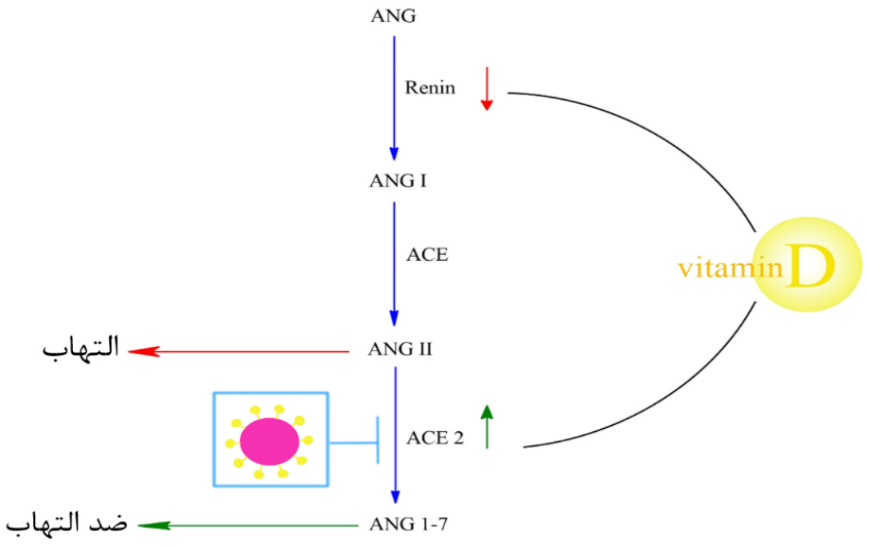
۶- تنظیم سیستم رنین- آنژیوتانسین RAS (renin-angiotensin system): رنین ترشح شده توسط کلیه، آنژیوتانسین پلاسمایی را به آنژیوتانسین ۱ ANG I (Angiotensin I) تبدیل می‌کند (۱۹). ANG I توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین ACE (angiotensin-converting enzyme) به آنژیوتانسین ۲ ANG II (angiotensin II) تبدیل می‌گردد. آنژیوتانسین ۲ که در افزایش فشار خون نقش دارد (۳۲) یکی از عوامل پیش التهابی نیز می‌باشد، در نهایت آنژیوتانسین ۲ توسط آنزیم ACE 2 به آنژیوتانسین ۷-۱ که یک ماده ضدالتهابی است تبدیل می‌شود. آنزیم ACE 2 یک آنزیم غشایی می‌باشد که تقریباً در تمام بافت‌های بدن دیده می‌شود اما بیان آن در ریه، قلب، کلیه، رگ‌های خونی و دستگاه گوارشی بیشتر است. این آنزیم با تبدیل آنژیوتانسین ۲ به آنژیوتانسین ۷-۱، نقش مهمی در جلوگیری از التهاب و کاهش فشار خون ایفا می‌کند (۱۹، ۱۲).

همانطور که پیشتر اشاره شد آنزیم ACE 2 محل اتصال و ورود ویروس کرونا به سلول‌های میزبان می‌باشد. با اتصال ویروس به گیرنده ACE 2، فعالیت این آنزیم مهار می‌شود و در نتیجه آنژیوتانسین ۲ تجمع می‌یابد و غلظت آن تا مقادیر سمی افزایش پیدا می‌کند. آنژیوتانسین ۲ که یک ماده ی پیش التهابی است، با تحریک تولید رادیکال‌های آزاد و سیتوکین‌های التهابی موجب طوفان سیتوکین، التهاب شدید و آسیب ریوی می‌گردد (۱۲،۱۹). در آسیب‌های حاد ریوی نظیر سپسیس، اغلب افزایش غلظت آنژیوتانسین ۲ در ریه دیده می‌شود که می‌تواند به علت مهار عملکرد آنزیم ACE 2 باشد (۳۴، ۳۳، ۲۷).

ویتامین دی از دو طریق بر سیستم رنین-آنژیوتانسین تأثیر می‌گذارد. در مسیر اول ویتامین دی تولید رنین را مهار می‌کند در نتیجه مانع تولید بیش از حد آنژیوتانسین ۲ می‌شود (۳۳، ۱۱). در مسیر دوم ویتامین دی فعال، بیان آنزیم ACE 2 را افزایش می‌دهد و به این ترتیب مانع تجمع آنژیوتانسین ۲ می‌گردد (۳۳، ۱۲). بنابراین ویتامین دی نقش مهمی در تنظیم سیستم رنین-آنژیوتانسین دارد و کمبود آن می‌تواند از طریق این سیستم به بیماری مزمن قلبی عروقی و کاهش عملکرد ریه منجر شود (شکل۳) (۱۷).

تأثیر متقابل ویتامین دی، سیستم رنین- آنژیوتانسین و ویروس کرونا، کمی پیچیده به نظر می‌رسد. از یک طرف افزایش آنزیم ACE 2 به کمک ویتامین دی، حساسیت سلول‌های میزبان به ویروس کرونا و احتمال ورود ویروس به سلول را افزایش می‌دهد و از طرف دیگر به دلیل مهار این آنزیم توسط ویروس کرونا افزایش آنزیم ACE 2 ضروری است و می‌تواند از التهاب و آسیب شدید ریوی جلوگیری کند (۱۹، ۵). آزمایش نمونه‌های حیوانی نیز نشان می‌دهد که ویتامین دی می‌تواند میزان آسیب‌های ریوی را در مبتلایان به سندرم دیسترس حاد تنفسی کاهش دهد (۱۹).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]



شکل ۳. تأثیر ویتامین دی و ویروس کرونا بر سیستم رنین-آنژیوتانسین

• ارتباط بین سطح ویتامین دی و بیماری کرونا

استفاده از ویتامین دی برای مقابله با عفونت‌های دستگاه تنفسی به حدود یک قرن قبل باز می‌گردد. در آن زمان محققین متوجه شدند که کودکان مبتلا به نرمی استخوان بیشتر از سایر افراد مستعد عفونت‌های دستگاه تنفسی مانند سرماخوردگی و سِل می‌باشند. از سال ۱۹۳۰ تا کشف داروهای موثر برای درمان سِل به مدت ۲۰ سال ویتامین دی و روغن کبد ماهی به طور گسترده برای پیشگیری و درمان سل مورد استفاده قرار می‌گرفت (۳۰،۳۵). در فصل زمستان تابش پرتو ماورا بنفش B که مسئول ساخت ویتامین دی در بدن است، در عرض‌های جغرافیایی بالاتر از خط استوا به دلیل فیلتر شدن توسط لایه اوزن اتمسفر کاهش پیدا می‌کند، شیوع و گسترش آنفولانزای فصلی نیز اغلب در زمستان و عرض‌های جغرافیایی بالاتر اتفاق می‌افتد، این همزمانی موجب ایجاد این فرضیه گردید که با کاهش پرتو ماورابنفش B، سطح ویتامین دی در بدن نیز کاهش می‌یابد و این موضوع سبب افزایش ابتلا به آنفولانزا می‌گردد (۳۶). نتایج مطالعات بالینی نیز نشان می‌دهد که کمبود ویتامین دی با خطر ابتلا به بیماری‌های عفونی و ویروسی نظیر عفونت‌های حاد تنفسی، انفولانزا، پاراآنفولانزا وبیماری ایدز ارتباط دارد (۳۷، ۳۰، ۲۸).

با شیوع بیماری کرونا، هم پوشانی قابل توجه بین عوامل خطر برای ابتلای شدید به کرونا و کمبود ویتامین دی، نظیر چاقی، سن بالا، دیابت، نژاد آسیایی و سیاه پوست این فرضیه را ایجاد کرد که شاید کمبود این ویتامین از علل وخامت حال مبتلایان به کرونا باشد (۳۵،۳۸). در مورد تأثیر نژاد بر شدت ابتلا به نظر می‌رسد که نژاد آسیایی و سیاه پوست بیشتر در معرض ابتلای شدید به کرونا قرار دارند اگرچه علت این موضوع هنوز مشخص نیست و ممکن است مجموعه ای از علل فرهنگی و اقتصادی بر آن تأثیرگذار باشد اما ذکر این نکته لازم است که در نژاد آسیایی و سیاه پوست به دلیل بیشتر بودن رنگدانه‌های پوستی تولید ویتامین دی در بدن در اثر نور خورشید کمتر اتفاق می‌افتد (۲۲،۳۹). برای تعیین نقش ویتامین دی در پیشگیری و کاهش شدت ابتلا به کرونا نیاز به مطالعات کوهورت (Cohort studies) و آزمایش‌های بالینی گسترده می‌باشد. همچنین مطالعات گسترده ای در این زمینه آغاز شده است که نتایج آن‌ها هنوز تکمیل و منتشر نگردیده است اما برخی از مطالعات ارتباط بین سطح ویتامین دی و شدت ابتلا به کرونا را نشان می‌دهد. برای نمونه ارتباط بین سطح ویتامین دی و موارد ابتلا به کرونا در یک میلیون نفر از جمعیت کشورهای اروپایی بررسی شده است. این بررسی یک رابطه معکوس بین سطح ویتامین دی و موارد ابتلا به کرونا را نشان می‌دهد اما در این مطالعه ارتباط بین مرگ ناشی از کرونا و میانگین سطح ویتامین دی، رابطه ی معنی داری را نشان نداده است (۱۹). در بلژیک، نتایج یک مطالعه پژوهشی نشان داد که میانگین سطح ویتامین دی در افراد مبتلا به کرونا کمتر از افرادی است که به کرونا مبتلا نشده اند. در اندونزی یک مطالعه کوهورت بر ۷۸۰ نفر نشان داد که کمبود ویتامین دی ارتباط مستقیمی با مرگ ناشی از کرونا دارد (۱۷). نتایج یک بررسی دیگر نیز پیشنهاد می‌کند که احتمال ابتلا به کرونا در افرادی که کمبود ویتامین دی دارند ۴/۶ برابر

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

افرادی است که کمبود این ویتامین را ندارند (۱۸). نتیجه ی برخی از پژوهش‌های بالینی نیز نشان می‌دهد که در مبتلایان مرحله حاد کرونا، سطح ویتامین دی کمتر از افرادی است که به طور خفیف به کرونا مبتلا شده‌اند (۴۰). یک مطالعه بر کودکان مبتلا به کرونا نیز بیان می‌کند که این کودکان میزان ویتامین دی کمتری در مقایسه با کودکانی که مبتلا نشده اند، دارند و کمبود شدید این ویتامین در کودکان مبتلا به کرونا اغلب با تب شدید تر همراه است (۴۱). همچنین مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی تأیید می‌کند که کمبود ویتامین دی با افزایش ریسک ابتلا به ویروس‌های کرونا همراه است (۳۷). از طرف دیگر، در انگلستان یک مطالعه بر روی مبتلایان به کرونا و با استفاده از سوابق پزشکی این افراد در سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۰ انجام شده است و نتیجه این بررسی هیچ ارتباط معنی داری بین سطح ویتامین دی این افراد و شدت بیماری آنان نشان نمی دهد. البته در این بررسی میزان ویتامین دی بر اساس سوابق پزشکی بررسی شده است و میزان ویتامین دی در زمان ابتلای افراد مورد بررسی قرار نگرفته است (۳۵، ۱۷).

در مورد تأثیر ویتامین دی بر بهبود مبتلایان نیز پژوهش هایی صورت گرفته است. یک مطالعه کوهورت در سنگاپور نشان داد که استفاده همزمان از مکمل ویتامین دی، منیزیم و ویتامین B12 در کاهش وخامت حال مبتلایان به کرونا موثر است (۴۲). این در حالی است که نتایج برخی مطالعات دیگر نشان می‌دهد که استفاده از مکمل ویتامین دی بعد از ابتلا و شروع علائم کرونا، تأثیرچندانی بر بهبود بیماران ندارد، اما افرادی که در یک سال گذشته دچار کمبود ویتامین دی نبوده اند و یا به طور منظم مکمل ویتامین دی مصرف می‌کردند، در صورت ابتلا به کرونا، بیماری آنان معمولاً شدید نبوده و زمان بهبود نیز کوتاه تر است. به نظر می‌رسد که تقویت سیستم ایمنی توسط ویتامین دی مدت زمان طولانی را نیاز دارد و استفاده از مکمل ویتامین دی بعد از ابتلا نمی تواند به سرعت در تقویت سیستم ایمنی تأثیرگذار باشد و یا اینکه میزان دریافتی ویتامین دی برای جبران کمبود طولانی مدت آن کافی نیست (۱۹، ۱۶).

نقش ویتامین دی در تقویت سیستم ایمنی و حفاظت از ریه در گزارش‌های علمی به خوبی دیده می‌شود و کمبود آن احتمال ابتلا به عفونت‌های تنفسی را افزایش می‌دهد. برخی محققان استفاده از این ویتامین را برای پیشگیری و درمان بیماری کرونا بررسی و توصیه کرده اند اما مطالعات گسترده تری برای تأیید تأثیر این ویتامین بر بیماری کرونا مورد نیاز است. به همین دلیل تا کنون سازمان بهداشت جهانی، ویتامین دی را به طور ویژه برای پیشگیری یا درمان کرونا معرفی و توصیه نکرده است. با این حال، به دلیل همه گیری کرونا، بسیاری از افراد به ویژه سالمندان بیشتر اوقات را در خانه سپری می‌کنند و مدت زمان کمتری در معرض نور مستقیم خورشید قرار می‌گیرند و احتمال کمبود ویتامین دی در این افراد بیشتر است. همچنین به دلیل نقشی که ویتامین دی در سلامت انسان دارد مصرف بیشتر غذاهای حاوی ویتامین دی توصیه شده است.

سپاسگزاری

از حمایت‌های دانشگاه تهران، صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور، معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری و کرسی یونسکو در تحقیقات بین رشته ای در دیابت تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. BourBour F, Mirzaei Dahka S, Gholamalizadeh M, Akbari ME, Shadnoush M, Haghighi M, et al. Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. Arch Physiol Biochem 2020; 127: 1–10.
2. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Viruses 2020; 12: 244.
3. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020; 12: 988.
4. 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. Journal of Endocrinological Investigation 2021; 44: 27–35.
5. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. Nutrients 2020; 12: 1466.
6. Yousefi R, Moosavi-Movahedi AA. Achilles' heel of the killer virus: the highly important molecular targets for hitting SARS-CoV-2 that causes COVID-19. J Iran Chem Soc 2020; 17: 1257–8.
7. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. Nutrients 2020; 12: 1181.
8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol 2020; 92: 424–32.

9. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal 2020; 10: 102–8.

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

11. Juneja S, Dangore-Khasbage S, Bhowate RR. Role of Vitamin D in prevention of Corona virus infection (COVID-19). Int J Res Pharm Sci 2020; 11: 407–10.

12. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. Rev Med Virol 2020; 30: 1–6.

13. Yousefi R, Hashemnia S, Moosavi-Movahedi AA. vitamin D. In: Conceptual biochemistry. Tehran: Tehran University. Press; 2009. p. 222–5 [in Persian].

14. Soleymani H, Saboury AA, Moosavi-Movahedi AA, Rahmani F, Maleki J, Yousefinejad S, et al. Vitamin E induces regular structure and stability of human insulin, more intense than vitamin D3. Int J Biol Macromol 2016; 93: 868–78.

15. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol 2017; 27: e1909.

16. Alexander J, Tinkov A, Strand tor a, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. Nutrients 2020; 12: 2358.

17. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health 2020; 13: 1373–80.

18. Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. Nutrition. 2021; 84: 111106.

19. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. Nutrients 2020; 12: 3377.

20. Michael F. Holick, M.D. P. Vitamin D deficiency. new Engl J Med Rev 2007; 357: 266–81.

21. Delavari B, Saboury AA, Atri MS, Ghasemi A, Bigdeli B, Khammari A, et al. Alpha-lactalbumin: A new carrier for vitamin D3 food enrichment. Food Hydrocoll 2015; 45: 124–31.

22. 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: 1911–30.

23. Pishkari N, Habibi-Rezaei M, Taghavi F, Amanlou M, Sheibani N, Saso L, et al. The correlation between ROS generation and LPO process as the function of methylparaben concentrations during hemoglobin fructation. J Iran Chem Soc 2020; 17: 1249–55.

24. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. Dermato-endocrinology 2012; 4: 158–66.

25. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. Nutrients 2018; 10: 953.

26. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds—Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evidence-Based Complement Altern Med 2018; 2018: 1–36.

27. Annweiler C, Cao Z, Sabatier J-M. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? Maturitas 2020; 140: 24–6.

28. Isaia G, Medico E. Associations between hypovitaminosis D and COVID-19: a narrative review. Aging Clin Exp Res 2020; 32: 1879–81.

29. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; 395: 473–5.

30. Yamshchikov A V, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for Treatment and Prevention of Infectious Diseases; A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Endocr Pract 2009; 15: 438–49.

31. Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, Matsumoto N, Saito I. Pulmonary activation of vitamin D_3 and preventive effect against interstitial pneumonia. J Clin Biochem Nutr 2019; 65: 245–51.

32. Jahanbani R, Ghaffari M, Vahdati K, Salami M, Khalesi M, Sheibani N, et al. Kinetics Study of Protein Hydrolysis and Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme by Peptides Hydrolysate Extracted from Walnut. Int J Pept Res Ther 2018; 24: 77–85.

33. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin–angiotensin system activation and blood pressure. J Hypertens 2017; 35: 822–9.

34. Yousefi R, Moosavi-Movahedi F. New coronavirus: from prevention and treatment to the mechanism of reproduction and spread in the human body. sciencecultivation 2020; 10: 42–53 [in Persian].

35. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

19: a case to answer? Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 735–6.

36. Cannell JJ, Vieth R, Umahau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 2006; 134: 1129–40.

37. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Ultraviolet and COVID-19 pandemic. J Cosmet Dermatol 2020; 19: 2162–4.

38. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA 2020; 323: 1239.

39. Trivedy C, Mills I, Dhanoya O. The impact of the risk of COVID-19 on Black, Asian and Minority Ethnic (BAME) members of the UK dental profession. Br Dent J 2020; 228: 919–22.

40. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res 2020; 32: 1195–8.

41. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? Pediatr Pulmonol 2020; 55: 3595–601.

42. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). Nutrition 2020; 79–80: 111017.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]

Review Article

Effects of Vitamin D in Fighting COVID-19 Disease

*Nourazaran M[1], Yousefi R[1,2], Moosavi-Movahedi AA[3]**

1- Institute of Biochemistry and Biophysics (IBB), University of Tehran, Tehran, Iran

2- Protein Chemistry Laboratory (PCL), Department of Biology, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

*3- *Corresponding author: Institute of Biochemistry and Biophysics (IBB), University of Tehran, Tehran, Iran*
Email: moosavi@ut.ac.ir

Received 26 Jun, 2021 **Accepted 2 Sept, 2021**

Vitamin D is known for its roles in calcium metabolism and bone health. With the spread of COVID-19 epidemic, roles of this vitamin in strengthening host immune system has received more attention. Nearly 900 genes have been identified, whose expression is controlled by vitamin D. Most of these genes are involved in innate and adaptive immune systems. Vitamin D prohibits the penetration of viruses deep into tissues by maintaining intercellular connections. This characteristic of vitamin D prevents rapid spread of the coronavirus in the lungs. Stimulating immune cell differentiation, increasing killing capacity of macrophages and increasing production of antimicrobial peptides such as cathelicidin and β-defensin by vitamin D increase the immune system ability to fight coronavirus. Moreover, vitamin D decreases over secretion of inflammatory cytokines; thus, prohibiting cytokine storm and uncontrolled inflammation in the lungs. Modulating activity of the renin-angiotensin system and preventing over accumulation of angiotensin 2 are other functions of vitamin D in protecting tissues, especially lungs, against the coronavirus.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Immune system, Vitamin D, Antimicrobial peptides, Cytokine storm, Renin-angiotensin system

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-06-28]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1400.16.4.10.9]