

# تاثیر مصرف ویتامین D در کنترل سندرم حاد تنفسی ناشی از ابتلا به کرونا ویروس COVID-19

## • مقدمه

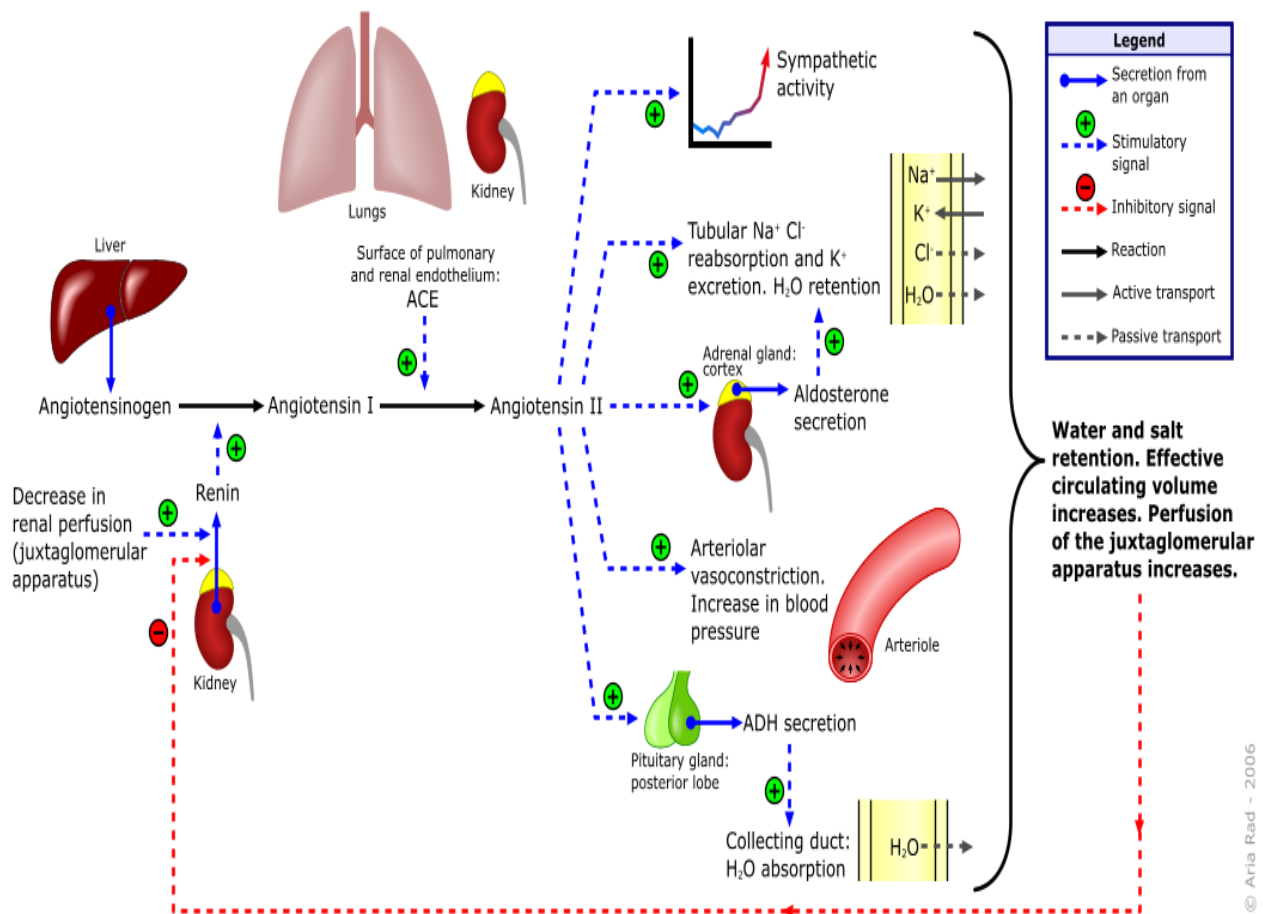
کرونا ویروس جدید (COVID-19) در شهر ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ شیوع یافته و تاکنون باعث مرگ هزاران نفر در چین شده است. شیوع ابتلا به این ویروس به سرعت در حال گسترش در سراسر جهان می باشد. طبق مطالعات انجام شده، این ویروس و ویروس SARS-COV دارای گیرنده مشترک به نام Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) می باشند. نتایج حاصل از آخرین تحقیقات نشان می دهد که گیرنده ACE2 به مقدار زیادی در ریه ها بیان می شوند. از طرفی ثابت شده ویتامین D باعث حفظ تعادل این گیرنده و کاهش التهاب و عفونتهای ریوی می شود. در این مقاله گرد آوری شده توسط تیم تحقیقاتی شرکت توفیق دارو تلاش شده تا آخرین مطالب علمی مستند در این زمینه جهت اطلاع همکاران و محققان محترم بررسی گردد.

## • سیستم (the renin-angiotensin system) یا RAS

سیستم رنین-آنژیوتانسین (renin-angiotensin system) یا به عبارت بهتر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) یک سیستم هورمونی است که فشارخون و تعادل آب (مایعات بدن) را تنظیم می کند. زمانی که حجم خون کم است، سلولهای نزدیک گلومرولی (Juxtaglomerular) در کلیهها، پیشرنین (Prorenin) خود را فعال می کنند و مستقیماً رنین را به گردش خون ترشح می کنند. خود رنین یک آنزیم است، نه یک فعال کننده عروق (Vasoactive). رنین با تأثیر آنزیمی بر یک پروتئین پلاسمایی دیگر که گلوبولینی به نام سوبسترای رنین (آنژیوتانسینوزن) است، باعث ایجاد یک پپتید ۱۰ اسیدآمینهای می شود که آنژیوتانسین I نام دارد. آنژیوتانسین I خصوصیات خفیف منقبض کننده عروق دارد، ولی برای ایجاد تغییرات شدید در عملکرد گردش خون کافی نیست. رنین به مدت نیم تا یک ساعت در خون می ماند و در طول این زمان، مقادیر بیشتری آنژیوتانسین I تولید می کند. ظرف چند ثانیه تا چند دقیقه پس از تولید آنژیوتانسین I، دو اسیدآمین دیگر هم از آنژیوتانسین I جدا می شوند و در نتیجه یک پپتید ۸ اسیدآمینهای به نام آنژیوتانسین II تولید می شود. تقریباً کل این تبدیل که در هنگام عبور خون از مویرگهای کوچک ریه انجام می شود، توسط آنزیمی به نام آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) که در اندوتلیوم عروق ریوی قرار دارد، کatalیز می شود. آنژیوتانسین II علاوه بر این که در ریهها ایجاد می شود، در بافتهای دیگری از قبیل کلیهها نیز به صورت موضعی و هم چنان توسط آنزیم مبدل تولید می شود. آنژیوتانسین II به دو روش باعث افزایش فشار خون

می‌شود. یکی این که آنژیوتانسین II به تنهایی یک منقبض کننده عروق فوق‌العاده قوی است و باعث انقباض عروق به شکل شدید در شریانچه‌ها و با شدت خیلی کم‌تر در وریدها می‌شود که این انقباض باعث افزایش مقاومت محیطی می‌شود. روش دیگر، کاهش دفع نمک و آب از کلیه‌ها است. در روش دوم علاوه بر این که آنژیوتانسین II می‌تواند مستقیماً بر کلیه‌ها اثر کرده و باعث احتباس آب و نمک شود، موجبات ترشح هورمون آلدوسترون از غدد فوق کلیه را نیز فراهم می‌کند. آلدوسترون به نوبه خود، بازجذب نمک و آب توسط توبول‌های کلیوی را افزایش می‌دهد. (شکل ۱)

## Renin-angiotensin-aldosterone system



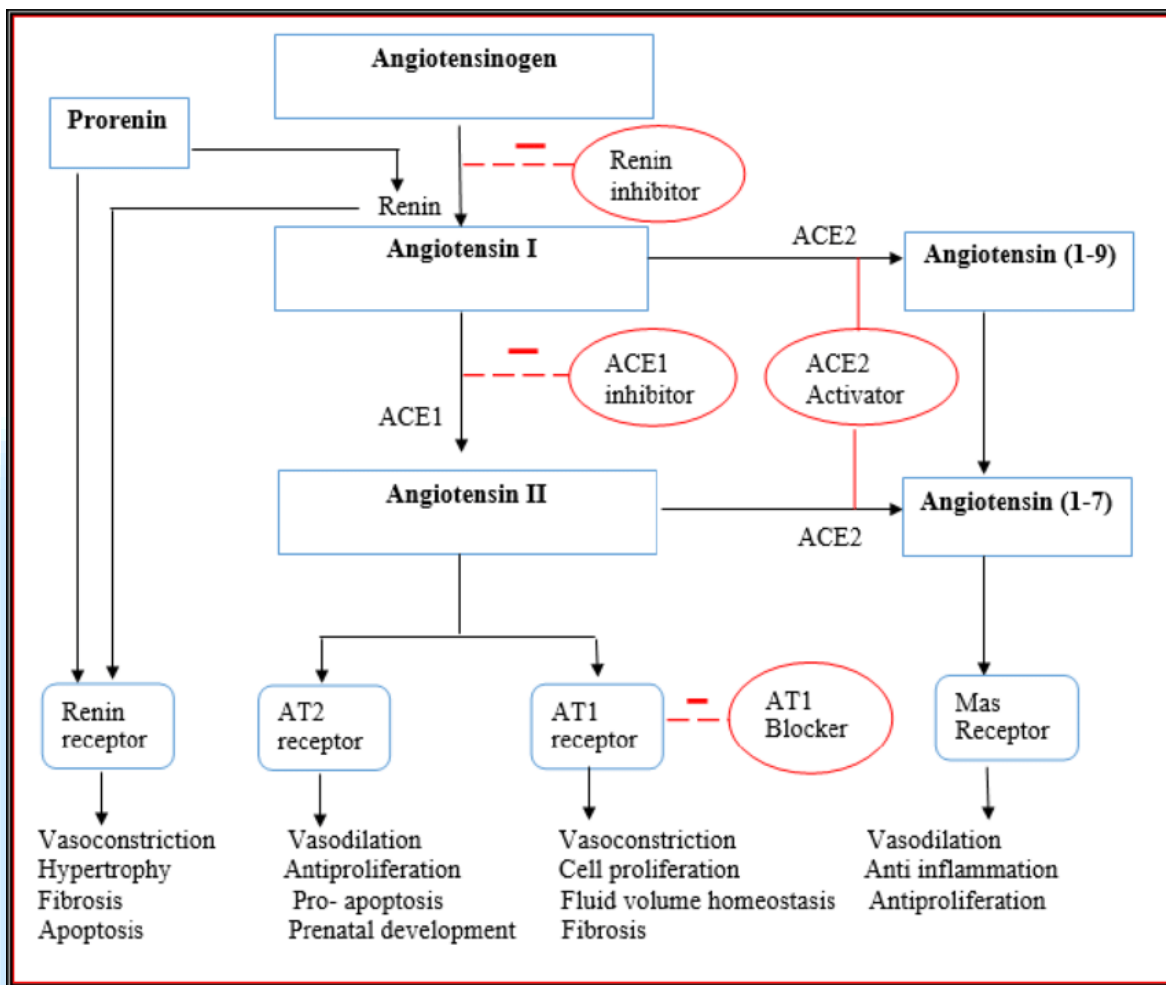
© Aria Rad - 2006

شکل ۱- سیستم RAS (the renin-angiotensin system) یا RAS

به طور کلی renin-angiotensin system شامل ACE – converting enzyme یا ACE و ACE2 می باشد، شبکه پیچیده ای است که نقش مهمی در عملکردهای بیولوژیک متنوع از جمله تنظیم فشار خون و تعادل آب در بدن ایفا مینماید. آنزیم ACE2 همولوگ ACE می باشد و عملکرد آن به عنوان یک تنظیم کننده داخلی ACE از طریق هیدرولیز angII به ang(I-7) به اثبات رسیده است. ACE نیز باعث تبدیل angI به angII می گردد.<sup>۲۱</sup> اتصال angII به AT1R یا angII TYPE 1 RECEPTOR باعث تنگی رگ، التهاب و OPOPTOSIS می گردد. از آنجایی که ang(I-7) در تضاد با اثرات angII از طریق فعل و انفعالات خود با رسپتور خودش است در نتیجه تعادل بین ACE و ACE2 بر نسبت داخلی angII اثر می گذارد. فرایند از کار افتادن یا knock outing آنزیم ACE2 در موشهای مدل باعث آسیب های شدید ریوی از طریق افزایش میزان ادم و vesicular permeability گردیده است.<sup>۹</sup>

ACE2 نقش مهمی در کاهش آسیبهای ریوی ناشی از پلیساکاریدهای میکروبی دارد و مطالعات نشان داده است که ویتامین D اثر تنظیم کننده منفی با ممانعت کننده از بیان RAS به عهده دارد.<sup>۱۵</sup>

به طور کلی ACE2 یا angiotensin converting enzyme 2 یک exopeptidase می باشد که کاتالیز کننده تبدیل angiotensin I به angiotensin 1-9 و یا تبدیل angiotensin 2 به angiotensin 1-7 می باشد (شکل ۲)



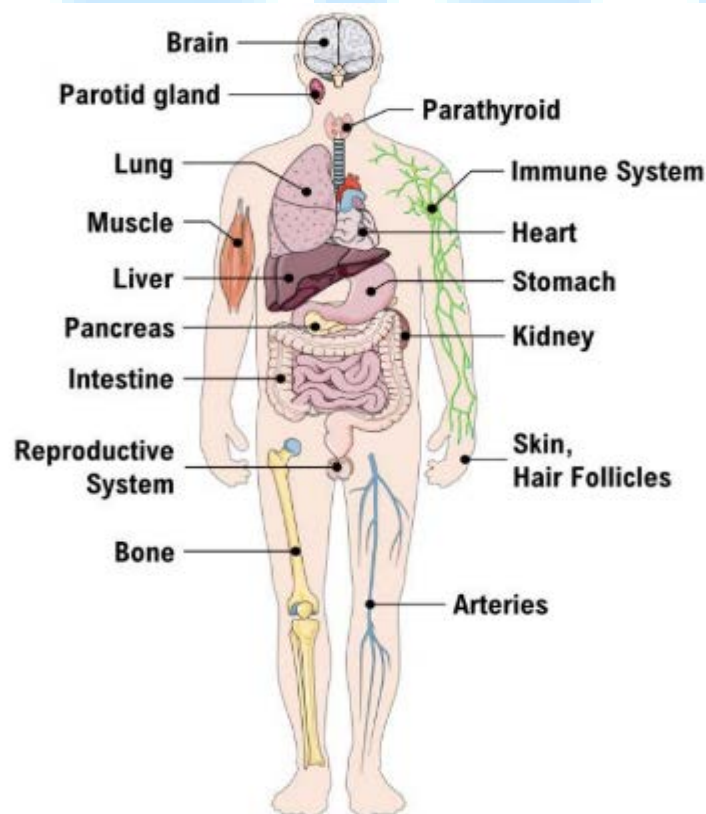
شکل ۲ مکانیسم ACE2

این آنزیم در کلیه و ریه و قلب و در حفره دهانی و زبان<sup>۳۰</sup> موجود می باشد و اثر مستقیمی بر عملکرد قلبی عروقی دارد. نکته قابل ذکر این است که آنزیم ACE2 به داروهای ممانعت کننده ACE که برای درمان HYPERTENSION به کار می رود، هیچ حساسیتی ندارد. **ACE2 به عنوان گیرنده اختصاصی ویروس های SARS و SARS-COV2 و COVID-19 مطرح شده است.**

### • مکانیسم مولکولی ویتامین D در سیستمهای قلبی عروقی

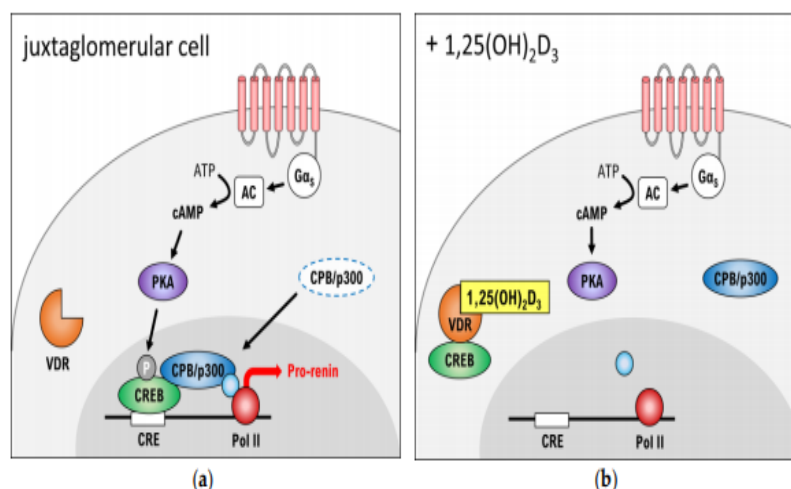
کمبود ویتامین D به عنوان یکی از مشکلات مهم در سلامت بشر مطرح گردیده است. اساساً این ترکیب در پوست با استفاده از دریافت نور خورشید سنتز می گردد. میزان ویتامین D متناسب با شرایط جغرافیایی، تغییرات فصلی و میزان رنگدانه های پوست در افراد متغیر می باشد. متأسفانه کمبود ویتامین D در بیماران کلیوی که از

نارسایی کلیوی رنج می برند به عنوان یک پدیده رایج شناخته شده است. بر طبق شواهد اپیدمیولوژی و بالینی موجود، ارتباط ویتامین D با بیماریهای قلبی عروقی به اثبات رسیده است. به عنوان نمونه در بیماران کلیوی مزمن میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی در بالاترین درجه نسبت به عموم افراد قرار دارد.<sup>۷</sup> تابش پرتوهای UV برای سنتز مستمر ویتامین D امری ضروری به شمار می آید و از آنجایی که با افزایش میزان عرض جغرافیایی، میزان تابش این پرتو کاهش می یابد در نتیجه افزایش عرض جغرافیایی ارتباط تنگاتنگی با فشار خون بالا و سکته دارد.<sup>۸ و ۲۰</sup> در فصل زمستان با کاهش میزان پرتوهای UV فرد در ارتباط مستقیم با ظهور myocardial infarction قرار دارد. همچنین انقباض عروق به دلیل سرما امکان سرعت حرکت سلولهای ایمنی در خون را کاهش میدهد. امروزه اثبات شده است که کاهش میزان ویتامین D فاکتور موثری برای congestive heart failure تلقی می گردد.<sup>۲۸</sup> متآنالیز ۱۸ مطالعه ارتباط بین سطوح ویتامین D و hypertension را به اثبات رسانده است.<sup>۲</sup> لازم به ذکر است که توزیع گسترده گیرنده های ویتامین D در بدن و عملکرد ویژه آن مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است (شکل ۳)



شکل ۳ نحوه توزیع گیرنده های ویتامین D در بدن

سیستم RAS یا (the renin- angiotensin system) نقش تنظیم کننده ای در سیستم های قلبی عروقی ایفا می نماید. عملکرد این سیستم و تاثیر ویتامین D بر روی آن ، ارتباط کاهش ویتامین D با بیماری های قلبی عروقی را به اثبات رسانده است به گونه ای که رابطه معکوسی بین جریان سطح ویتامین D و فعالیت renin پلازما در رابطه با فشار خون طی دو دهه گزارش شده است<sup>۱۹</sup> و<sup>۳</sup>. بر طبق تحقیقات صورت گرفته با افزایش میزان renin پلازما، Ang II و سطوح urinary aldosterone ، میزان فشار خون و polyuria افزایش چشمگیری را از خود نشان می دهند (۱۶،۱۲،۲۶) که خود به دلیل فعال شدن RAS مغز و افزایش سطح renin در سیستم عصب مرکزی است. نقش حیاتی ویتامین D در تنظیم سیستم RAS به گونه ای است که باعث فعالیت renin پلازما در بیماران مزمن کلیوی می گردد. مهار رونویسی ژن های renin توسط ویتامین D به دلیل مورد هدف قرار دادن مسیر سیگنالی AMP توسط ویتامین D است<sup>۱۰</sup>. مسیر سیگنالی AMP نقش اساسی در بیوسنتز renin ایفا مینماید که نتیجه آن پاسخ فاکتورهای فیزیولوژیک متنوع است (۴،۲۷). از این رو ویتامین D و آنالوگ آن به عنوان یک ممانعت کننده از تولید renin جلوگیری می نماید. یکی از مهمترین کاربردهای آنالوگ ویتامین D ، جلوگیری از افزایش renin اجباری است که در سطوح ترجمه در درمان های تلفیقی با ممانعت کننده های کلاسیک سیستم RAS به کار میرود (۱۴،۱۵). (شکل ۴)



**Figure 3.** cAMP-PKA pathway. (a) Signalling in a juxtaglomerular cell in absence of 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>; (b) Signalling in presence of 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>. cAMP: cyclic adenosine monophosphate, CBP: CREB-binding protein, CRE: cAMP-dependent response element, CREB: cAMP response element-binding protein, G<sub>αs</sub>: G<sub>s</sub>-protein alpha subunit, P: phosphate, PKA: protein kinase A, Pol II: RNA polymerase II, VDR: vitamin D receptor. The "+" stands for "JG in presence of".

شکل ۳- مسیر سیگنالی cAMP-PKA ، مسیر سیگنالی در سلول های نزدیک گومرولی (Juxtaglomerular) در کلیه ها بدون حضور ویتامین D (a)، مسیر سیگنالی در حضور ویتامین D

درمان تلفیقی paricalcitol یا doxercalciferol با داروی losartan باعث بلاک شدن cardiac hyper trophy می گردد. این مساله سبب میگردد تا دارو اثر گذاری بهتری نسبت به درمان مجزا از خود نشان دهد.<sup>۱۰</sup> در نهایت ویتامین D به عنوان یک negative endocrine regulator سیستم RAS اثر فیزیولوژیکی بسیار مهمی را از خود نشان می دهد چرا که سیستم vitamin D endocrine باعث هموستازی سیستم های قلبی عروقی از طریق مهار RAS میگردد. کمبود ویتامین D یا میزان ناکافی آن باعث فعال شدن RAS و افزایش خطر ابتلای افراد به بیماری های قلبی عروقی می گردد. آنالوگ ویتامین D نیز به عنوان ممانعت کننده renin ، پتانسیل درمانی بسیاری را برای بیماران قلبی به همراه دارد و درمان تلفیقی آنالوگ ویتامین D با ممانعت کننده های RAS باعث بهبود اثر گذاری پروسه درمانی بیماران قلبی عروقی می گردد.

### • ویتامین D و عفونت های تنفسی در کودکان

مطالعات مختلف نشان می دهد که کمبود ویتامین D امکان ابتلا به عفونت های تنفسی مثل RESPIRATORY TRACT INFECTIONS یا RTIS را افزایش می دهد. داده های موجود در زمینه اثرات ویتامین D نشان می دهد که شانس ابتلا به بیماری هایی مثل pediatric tuberculosis و actue otitis media و برونشیت شدید و حاد در افرادی با کمبود ویتامین D بیشتر است. نقش ویتامین D به عنوان تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی مورد توجه قرار گرفته است<sup>۲۳</sup>. در بسیاری از سلول های ایمنی رسپتور ویتامین D بیان شده است. بیان دو پپتید آنتی میکروبیال با نام های cathelicidin و  $\beta$ -defencin نقش مهمی در فرایند خنثی سازی سموم و chemotactic action ایفا می نماید<sup>۱۳</sup> و<sup>۲۲</sup>. ویتامین D بیان cytokine را از فنوتیپ نوع ۱ به نوع ۲ تغییر می دهد. عفونت های تنفسی در کودکان یکی از دلایل عمده مرگ و میر به شمار می آیند<sup>۱</sup>.

مطالعات گسترده نشان داده است که بین میزان ویتامین D ناکافی و عفونت RTIS در کودکان ارتباط وجود دارد<sup>۱۸</sup>. طی بیست سال گذشته مشخص شده است که کاهش غلظت سرم calcitriol باعث افزایش یا احتمال عفونت های TB می گردد<sup>۲۴</sup> و<sup>۲۵</sup>.

با توجه به اینکه گیرنده اختصاصی ویروس کرونا ACE2 می باشد، افزایش میزان ویتامین D با تاثیر بر گیرنده های اختصاصی ACE2 از اتصال ویروس به گیرنده اختصاصی خود جلوگیری نموده و در نتیجه کاهش میزان عفونت ریوی و ابتلا به عفونت ویروس به عنوان یک عامل پیشگیری مهم تلقی میگردد.



• نقش ویتامین D در حذف و ریشه کنی آسیب‌های ریوی ناشی از لیپوپلی ساکاریدهای پاتوزنی (lipopolysaccharide induced acute lung injury)

اثرگذاری ویتامین D در کاهش این آسیب‌ها مورد بررسی بسیاری از محققین قرار گرفته است. عموماً در آسیب‌های شدید ریوی و ازکار افتادگی سیستم تنفسی دو علائم (ALI) acute lung injury و acute respiratory distress syndrome (ARDS) ظاهر می‌گردند.<sup>۲۹</sup> این دو عارضه نقش مهمی در افزایش تلفات بیماران ایفا مینمایند. امروزه ثابت شده است که ویتامین D با تاثیرات ضد التهابی می‌تواند به گونه‌ای بر روی این شرایط اثر گذار باشد. در هر دو عارضه ویژگی‌های مشابهی از جمله increased alveolar pulmonary edema، pulmonary microvascular endothelial permeability، epithelial fibrosis دیده می‌شود.<sup>۱۷</sup> لیپوپلی ساکاریدهای موجود در غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی به عنوان یک مولکول التهابی عمل نموده و باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی شدید از جمله acute lung injury (ALI) و acute respiratory distress syndrome (ARDS) می‌گردد. این مساله به شکل مستقیم یا غیر مستقیم باعث خسارت به PMVECS یا pulmonary microvascular endothelial cell می‌گردد. ویتامین D و interleukin -2 باعث جلوگیری از تولید inflammatory cytokines می‌گردد که به وسیله سلول‌های T ایجاد می‌شود. نهایتاً تحریک نمو TREG CELL توسط ویتامین D، عملکرد مهمی در درمان acute lung injury (ALI) به شمار می‌آید.<sup>۶</sup>

رسپتورهای ویتامین D نیز که میانجی اثرگذاری ویتامین D به شمار می‌آیند از آسیب‌های ریوی ناشی از عفونت از طریق ممانعت از فعالیت زنجیره کینازی ویژه وابسته به نور در رسپتورهای TEK جلوگیری مینمایند. این مساله پتانسیل ویژه ویتامین D بر ALI را نشان می‌دهد.<sup>۱۲</sup>

در مجموع با شواهد موجود از ویروس COVID-19 و نحوه اتصال به گیرنده اش یعنی ACE2، و همچنین تاثیرات ذکر شده از ویتامین D در تنظیم سیستم RAS و کاهش خطرات آسیب‌های ریوی، به نظر می‌رسد مصرف مکمل ویتامین D در افراد تا رسیدن به غلظت بالای ۵۰ ng/ml در خون در کاهش شدت بیماری ایجاد شده بر اثر ویروس COVID-19 موثر باشد. همچنین مصرف مکمل ویتامین D خصوصاً در افراد با سابقه بیماری قلبی عروقی، کلیوی و ریوی جهت کاهش شدت و علائم ابتلا به ویروس کرونا توصیه می‌گردد.



## References

1. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365:1147-52.
2. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2010.
3. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1990; 3:903-905. [PubMed: 2081010].
4. Castrop H, Hocherl K, Kurtz A, et al. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev*. 2010; 90:607-673. [PubMed: 20393195].
5. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3 involvement of NfκB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest*. 1998;101:252-62.
6. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, West EE, Willett MH, Britos MF, Pipeling MR, Brower RG, Tudor RM, McDyer JF and King LS: CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest* 119: 2898-2913, 2009.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32:S112-119. [PubMed: 9820470].
8. He J, Klag MJ, Wu Z, et al. Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke*. 1995; 26:2222-2227. [PubMed: 7491640].
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436: 112-116, 2005.
10. Kong J, Kim GH, Wei M, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol*. 2010; 177:622-631. [PubMed: 20616348].
11. Kong J, Li YC. Effect of Angiotensin II Type I Receptor Antagonist and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor on Vitamin D Receptor Null Mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285:R255-R261. [PubMed: 12637346].
12. Kong J, Zhu X, Shi Y, Liu T, Chen Y, Bhan I, Zhao Q, Thadhani R and Li YC: VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system. *Mol Endocrinol* 27: 2116-2125, 2013.
13. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spielberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibitions of Th1 functions. *J Nutr*. 1995;125:1704-8.
14. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002; 110:229-238. [PubMed: 12122115].

15. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W and Kong J: Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90: 387-392, 2004.
16. Li YC. Inhibition of renin: an updated review of the development of renin inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007; 8:750-757.
17. Matute-Bello G, Frevert CW and Martin TR: Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295: L379-L399, 2008.
18. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr*. 2004;50:364-8.
19. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med*. 1986; 105:649-654.
20. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997; 30:150-156. [PubMed: 9260973].
21. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G and Turner AJ: A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 275: 33238-33243, 2000.
22. Underwood MA, Bevins CL. Defensin-barbed innate immunity: clinical associations in the pediatric population. *Pediatrics*. 2010;125:1237-47.
23. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:93-101.
24. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*. 2000;355:618-21.
25. Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:391-6.
26. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288:E125-132. [PubMed: 15367398].
27. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Suppresses Renin Gene Transcription by Blocking the Activity of the Cyclic AMP Response Element in the Renin Gene Promoter. *J Biol Chem*. 2007; 282:29821-29830. [PubMed: 17690094].
28. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:105-112. [PubMed: 12570952].
29. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system, *Mol Med Rep*. 2017 Nov;16(5):7432-7438.

30. Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12, 8 (2020).

