

ارتباط سطح سرمی ویتامین D با ابتلاء و شدت علائم بیماری کووید-۱۹ در زنان و کودکان: یک مطالعه مرور سیستماتیک

رسول رحمانی^۱، یگانه لگزیان^{۲*}

۱. دانشجوی کارشناسی علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۴

خلاصه

مقدمه: سطح سرمی ویتامین D بر ابتلاء و تشدید علائم بیماری کووید-۱۹ در چندین مطالعه بیان شده و قابل بحث است. مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک بر مطالعات انجام شده در زمینه تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین D با ابتلاء و شدت علائم بیماری کووید-۱۹ در زنان و کودکان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک جهت دستیابی به مطالعات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی PubMed، Scopus و Web of science تا ۴ آوریل ۲۰۲۱ با کلیدواژه‌های انگلیسی ویتامین D و کووید-۱۹ با ترکیبات عملگرهای AND و OR جستجو شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: مقالات کوهورت، مورد-شاهدی یا مقطعی، زبان انگلیسی و جمعیت مطالعه شامل زنان و یا کودکان بود. ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از چک‌لیست استروپ صورت گرفت. بر اساس معیار استروپ، مطالعاتی که در ارزیابی، امتیاز متوسط و خوب را کسب کردند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: از مجموع ۳۱۵ مقاله، ۲۳ مقاله واجد شرایط بررسی شدند. در این مطالعات ارتباط سطح سرمی ویتامین D با ابتلاء، شدت و میزان مرگ‌ومیر ناشی از کووید-۱۹ سنجیده شده بود. ۲ مطالعه جمعیت کودکان و ۲۱ مطالعه زنان را شامل می‌شد.

نتیجه‌گیری: سطوح سرمی پایین ویتامین D به‌طور معناداری در ارتباط با افزایش میزان ابتلاء به کووید-۱۹ و شدت بیماری است، اما این ارتباط با میزان مرگ‌ومیر حاصل از بیماری در مطالعات متعدد نتایج ضدونقیضی را ارائه می‌دهد؛ لذا مطالعات بیشتری در این زمینه جهت دستیابی به نتایج قطعی‌تر بالاخص در کودکان ضروری است.

کلمات کلیدی: پیامد، کووید-۱۹، مرور سیستماتیک، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: یگانه لگزیان؛ مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.

تلفن: ۰۲۷-۲۲۲۵۰۵۱۵؛ پست الکترونیک: yegane.lagzian@gmail.com

مقدمه

از اواخر سال ۲۰۱۹ میلادی تاکنون، ویروس جدیدی از خانواده کرونا ویروس‌ها در حال تهدید جامعه انسانی است (۱). کرونا ویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌ها و زیرگروه کرونا ویروس‌ها^۱ برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ کشف شده‌اند و تا به امروز ۷ نوع انسانی آن یافت شده است (۲، ۳). اوایل تصور نمی‌شد کرونا ویروس‌ها مشکل خاصی ایجاد کنند، اما در سال ۲۰۰۳ با شیوع سارس در چین و ابتلاء بیش از ۸۰۰۰ نفر و مرگ حدود ۱۰٪ از آنها، دانشمندان دریافتند که کرونا ویروس‌ها می‌توانند عامل بیماری‌های شدید و کشنده تنفسی شوند (۱، ۲). برای دومین بار در سال ۲۰۱۲ نوع جدیدی از کرونا ویروس به نام مرس جهان را تحت تأثیر خود قرار داد؛ این ویروس که به نشانگان تنفسی خاورمیانه معروف بود، باعث ابتلای ۲۴۹۴ نفر و مرگ حدود ۳۵٪ از آنها شد (۱، ۴). این بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ نوع دیگری از کرونا ویروس که مهار آن دغدغه فعلی جامعه جهانی شده است، در شهر ووهان چین کشف گردید که در همان سال با عنوان کرونا ویروس جدید (COVID-19) معرفی شد (۱، ۵). این ویروس که در موارد شدید بیماری، دستگاه تنفسی تحتانی را درگیر کرده و سبب ایجاد سندرم دیسترس تنفسی حاد می‌شود؛ به سرعت در تمام جهان گسترش یافته و در نهایت در ۱۲ مارس سال ۲۰۲۰ توسط سازمان جهانی بهداشت به‌عنوان یک پاندمی معرفی شد (۸-۶). بر اساس گزارشات نهاد مذکور، این بیماری پس از گذشت حدود یک سال از شروع، سبب ابتلای بیش از ۱۰۰ میلیون نفر و مرگ بیشتر از ۲ میلیون نفر در سراسر جهان شده است (۶). علائم بالینی از نشانه‌های سرماخوردگی معمولی و خفیف تا پنومونی و تنگی نفس شدید متغیر است (۹). گاهی این ویروس، دیگر ارگان‌های حیاتی بدن را مورد تهاجم قرار داده و سبب ایجاد تظاهرات قلبی-عروقی، گوارشی، عصبی و پوستی می‌شود (۱۰).

محل اصلی تجمع این ویروس، مخاط تنفسی ناحیه حلق و بینی است، اما در موارد شدید بیماری، به سلول‌های پوششی دستگاه تنفسی تحتانی حمله کرده و سبب

ایجاد آسیب‌های جدی به ریه‌ها شده که حتی می‌تواند منجر به مرگ بیمار شود (۳، ۶). در پی این حمله، تحریک شدید سلول‌های سیستم ایمنی و تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی^۲ رخ داده که منجر به تخریب بیشتر ریه‌ها، تشدید عوارض تنفسی بیماران و وخیم‌تر شدن وضعیت بیماری می‌شود (۶). پیشرفت بیماری بستگی به عملکرد سیستم ایمنی بدن میزبان دارد که تحت تأثیر ژنتیک، سن، جنس، میزان فعالیت فیزیکی، تغذیه و ریزمغذی‌ها است (۱۱). مواد معدنی و ویتامین‌ها که اغلب تحت عنوان ریزمغذی‌ها تعریف می‌شوند، شامل عناصری از قبیل آهن، کلسیم، زینک، مس، سلنیوم، منیزیم، کروم، ید و ویتامین‌های A، گروه B، C، D، E و K می‌باشند (۱۴-۱۲). از این میان، ویتامین D به‌واسطه کمک به حفظ یکپارچگی سد فیزیکی، تقویت ایمنی ذاتی و اکتسابی، نقش به‌سزایی در ارتقاء عملکرد سیستم ایمنی در مقابل عوامل بیماری‌زا دارد (۱۵). نقش اصلی ویتامین D در تنظیم متابولیسم استخوان، هموستاز کلسیم و فسفات در بدن است (۱۶)؛ ولی مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر بیشتر بر جنبه‌های ارتباطی آن با بیماری‌های التهابی، اختلالات اتوایمیون، قلبی-عروقی، عفونی و انواع سرطان تمرکز کرده‌اند (۲۰-۱۷).

یکی از موضوعاتی که در طی این سال‌ها بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است؛ ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و بیماری‌های تنفسی است؛ به‌طوری‌که در مطالعات مختلفی به تأثیر ویتامین D بر بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی، آسم، آلرژی، آنفلوآنزا و عفونت‌های فوقانی دستگاه تنفسی اشاره شده است (۵، ۲۱، ۲۲). با شروع پاندمی کووید-۱۹ گزارشات بسیاری مبنی بر اثرات این ویتامین در جلوگیری از ابتلاء به بیماری و کاهش شدت بیماری در افراد مبتلا منتشر شده است (۶). به‌طور مثال در مطالعه مرور سیستماتیک ایساک و همکاران (۲۰۲۱) که به بررسی ۹ مطالعه تا پایان سال ۲۰۲۰ در ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با میزان ابتلاء، پیش‌آگهی و مرگ‌ومیر ناشی از کووید-۱۹ پرداختند، پژوهشگران بیان نمودند که سطح سرمی

² Cytokine Storm

¹ Coronaviridae

ویتامین D با پیامدهای ناشی از بیماری کووید-۱۹ در ارتباط است (۲۳). داروچا و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که استفاده از ویتامین D ممکن است منافی برای بیماران کووید-۱۹ داشته باشد (۲۴). گرو و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که ارتباطی بین ویتامین D و کووید-۱۹ وجود ندارد (۲۵).

با نظر به اینکه تاکنون مطالعات متعددی در زمینه ارتباط ویتامین D و بیماری کووید-۱۹ انجام شده و همچنین با توجه به نتایج متناقض پژوهش‌های پیشین، مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک مطالعات انجام شده در زمینه تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین D با ابتلاء و شدت علائم بیماری کووید-۱۹ در زنان و کودکان انجام گرفت تا با استفاده از نتایج آن، بتوان گامی مؤثر در جهت کنترل هرچه بهتر و بیشتر همه‌گیری جهانی کووید-۱۹ برداشت.

روش کار

این مطالعه مرور سیستماتیک طبق دستورالعمل پریزما (PRISMA) انجام شد (۲۶). در این مطالعه جهت یافتن مقالات مرتبط، از پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی Pubmed، Scopus و Web Of Science که تا ۴ آوریل ۲۰۲۱ منتشر شده بودند با استفاده از کلیدواژه‌های انگلیسی شامل: Vitamin D، 25-Hydroxy Vitamin D (OH) D، COVID-19، Vitamin D، Vitamin D 25-OH، Calcitriol، Low Vitamin، Coronavirus، Vitamin D (OH)2D3، Cholecalciferol، Coronavirus D، 1,25 deficiency، levels، Coronavirus-2، SARS-COV-2، outbreaks، SARS-COV-2، Coronavirus disease 2019، SARS-COV-2-Virus و ترکیب آنها با عملگرهای "AND" و "OR" استفاده شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: مقالات اصیل پژوهشی (کوهورت، مورد شاهد، مقطعی)، زبان انگلیسی و جمعیت مطالعه شامل زنان و یا کودکان بود و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: مقالات مروری، متاآنالیز، سخنرانی‌ها، گزارشات، همایش‌ها، مطالعات حیوانی و سلولی - مولکولی، بررسی‌های ژنی، عدم تطابق مقالات با

موضوع مطالعه و عدم دسترسی به متن کامل مقالات بود.

مطابق با جستجوی اولیه ۳۱۵ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد ۱۰۲ مقاله به‌علت تکراری بودن حذف گردید. بعد از بررسی عنوان مقالات و چکیده، ۱۹۰ مقاله به‌علت غیرمرتبط بودن حذف شد و در نهایت ۲۳ مقاله برای بررسی متن کامل باقی ماند که هر ۲۳ مقاله وارد مطالعه شدند (شکل ۱).

اطلاعات مقالات بر اساس فرم چکلیست تهیه شده استخراج و وارد اکسل شد. به‌منظور جلوگیری از سوگرایی، تمامی مراحل جستجو و استخراج و بررسی منابع توسط دو نویسنده و به‌صورت مستقل از هم انجام گرفت و در صورت رد شدن، دلیل مربوطه ذکر گردید. در مواردی که اختلاف نظر بین دو پژوهشگر وجود داشت، بررسی مقاله توسط فرد سوم انجام گرفت. در تمام امور جستجو و رفرنس، اخلاق در پژوهش رعایت گردید. کیفیت مقالات مطابق با یک چکلیست ارزشیابی تعدیل شده، تقویت گزارشگری مطالعات مشاهده‌ای در اپیدمیولوژی (STROBE¹) ارزیابی شد (۲۷). چکلیست تعدیل شده از ۱۱ مورد تشکیل شده و حداکثر یک امتیاز برای هر عنصر روش‌شناختی اختصاص داده است. در کل نمره کیفیت، بین ۱۱-۰ امتیاز است که به کیفیت بالا (۱۱-۸)، کیفیت متوسط (۷-۴) و کیفیت پایین (۳-۰) امتیاز اختصاص داده شد. در مطالعات مشابه از چکلیست نوشته شده در متن مقاله استفاده شده است. لازم به ذکر است اصول اخلاقی در مراحل استخراج، تجزیه و تحلیل و گزارش‌دهی نتایج و نگارش رعایت گردید.

یافته‌ها

تمام مقالات مورد بررسی در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ منتشر شده‌اند که شامل ۴ مطالعه مقطعی، ۴ مطالعه مورد-شاهدی و ۱۵ مطالعه کوهورت در کشورهای آمریکا (۵ مطالعه)، ایتالیا (۴ مطالعه)، ترکیه (۳ مطالعه)، چین (۲ مطالعه)، ایران (۲ مطالعه)، انگلستان (۲ مطالعه)، آلمان (۱ مطالعه)، اتریش (۱ مطالعه)، بلژیک

¹ Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

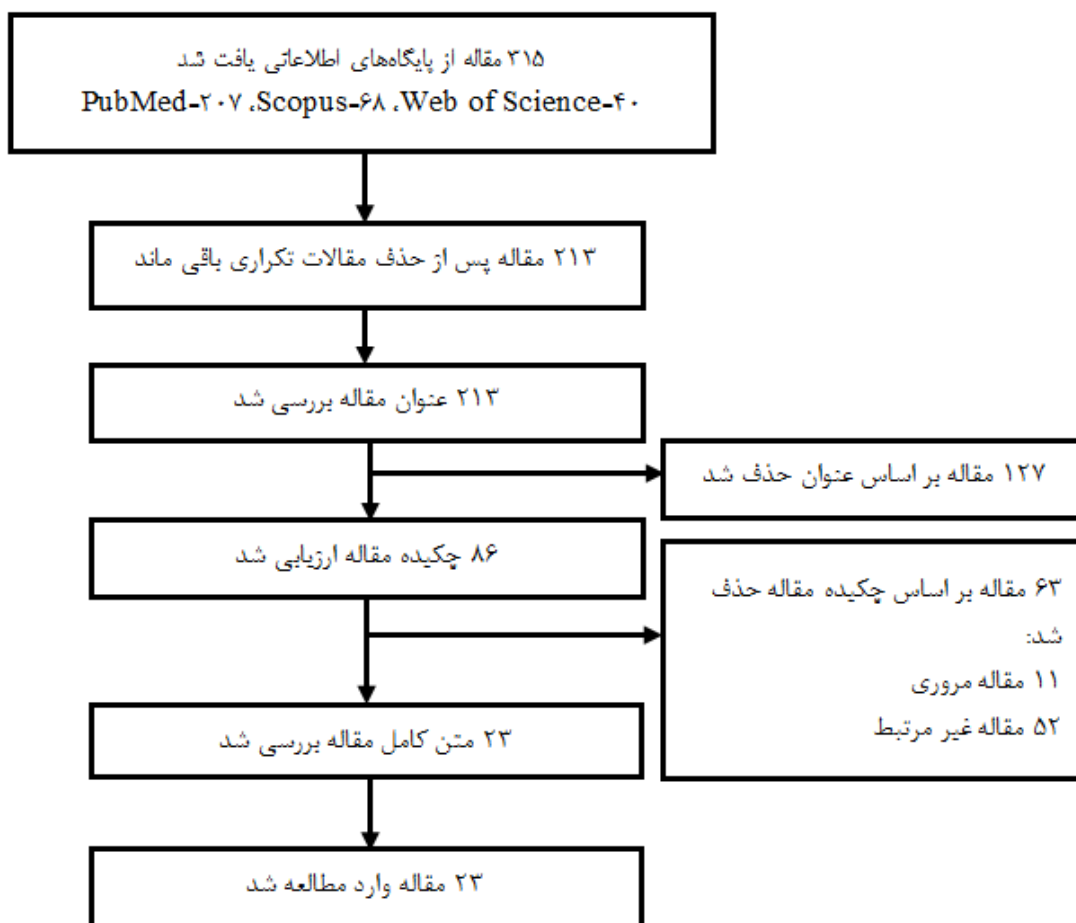
میلی لیتر) (۱ مطالعه)، $vit D \leq 30$ ، $vit D < 50$ (مطالعه)، $vit D \geq 50$ نانومول بر لیتر) (۱ مطالعه)، $vit D < 20$ ، $vit D \geq 20$ نانوگرم بر میلی لیتر / $vit D < 18$ ، $vit D \geq 18$ پیکوگرم بر میلی لیتر) (۱ مطالعه)، $vit D \leq 75$ ، $vit D < 75$ نانومول بر لیتر) (۱ مطالعه)، $vit D < 25$ ، $vit D \leq 50$ ، $25 \leq vit D \leq 50$ ، $vit D > 50$ نانومول بر لیتر) (۱ مطالعه).

بر اساس بررسی‌های انجام شده، ۲ مطالعه ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D را با میزان ابتلاء به بیماری کووید-۱۹، ۷ مطالعه ارتباط آن را با شدت بیماری، ۲ مطالعه ارتباط آن را فقط با میزان مرگ و ۱۲ مطالعه ارتباط آن را به‌طور همزمان با شدت بیماری و مرگومیر حاصل از آن بررسی کرده بودند. ۲ مطالعه که در کشور ترکیه انجام شد، جمعیت کودکان را شامل می‌شدند. خلاصه‌ای از مشخصات مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر سطوح سرمی ویتامین D بر ابتلاء و شدت علائم در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در جدول ۱ نشان داده شده است. ابتلاء به بیماری، شدت و میزان مرگومیر به‌عنوان پیامد در این مطالعات گزارش شده‌اند.

(۱ مطالعه)، اسپانیا (۱ مطالعه) و اندونزی (۱ مطالعه) بودند. همچنین در ارزیابی کیفیت مقالات، ۱۳ مقاله کیفیت خوب و ۱۰ مقاله کیفیت متوسط داشتند.

طیف گسترده‌ای از وضعیت ویتامین D در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته بود. خلاصه‌ای از این طیف به قرار زیر است:

(۲۰ $vit D <$ ، $vit D \geq 20$ نانوگرم بر میلی لیتر) (۵ مطالعه)، $vit D \leq 20$ ، $vit D < 30$ ، $vit D \geq 30$ نانوگرم بر میلی لیتر) (۴ مطالعه)، $vit D \leq 10$ ، $vit D < 20$ ، $vit D < 10$ ، $vit D < 30$ ، $vit D \geq 30$ نانوگرم بر میلی لیتر) (۲ مطالعه)، $vit D < 30$ ، $vit D \geq 30$ نانومول بر لیتر) (۲ مطالعه)، $vit D < 10$ ، $vit D < 19/9$ ، $vit D \leq 10$ ، $29/9 \leq vit D < 20$ نانوگرم بر میلی لیتر) (۱ مطالعه)، $vit D < 12$ ، $vit D \leq 19/9$ ، $12 \leq vit D \leq 29/9$ ، $vit D \geq 30$ ، $20 \leq vit D \leq 29/9$ ، $vit D < 20$ ، $vit D \geq 20$ پیکوگرم بر میلی لیتر) (۱ مطالعه)، $vit D \leq 10$ ، $vit D < 30$ ، $vit D < 100$ ، $30 \leq vit D < 100$ نانوگرم بر



فلوچارت ۱- روند ورود مقالات به مطالعه

جدول ۱- خلاصه مقالات مورد بررسی ویتامین D و کرونا

کیفیت	نتیجه	پارامترهای مورد بررسی	تعدیل شده براساس	نوع مطالعه	گروه هدف (حجم نمونه)	نویسنده/ سال / رفرنس
خوب	کمبود ویتامین D باعث افزایش پاسخهای التهابی و شکست درمان علائم تنفسی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شد.	CRP, PaO2, طول مدت بستری در بیمارستان، نیاز به اکسیژن تراپی، ونتیلاسیون غیرتهاجمی، ونتیلاسیون مکانیکی، مرگ	سن، جنس، وزن، قد، مصرف دخانیات، بیماری‌های طبعی	کوهورت گذشته نگر	زنان و جمعیت عمومی (۶۱)	آدامی و همکاران (۲۰۲۰) (۳۷)
خوب	میزان سرمی ویتامین D ارتباط معکوسی با شدت بیماری کووید دارد و یک عامل پیشگویی کننده برای مرگ‌ومیرهای ناشی از کووید-۱۹ است.	علائم بالینی، تصاویر رادیولوژی، تعداد تنفس، PaO2 / aO2, FiO2، ونتیلاسیون مکانیکی، پذیرش در بخش ICU، مرگ	سن، جنس، مصرف دخانیات، بیماری‌های طبعی	کوهورت گذشته‌نگر	زنان و جمعیت عمومی (۱۴۹)	کاراهان و همکار (۲۰۲۱) (۳۸)
متوسط	سطح پایین ویتامین D در ارتباط با مرحله بیماری و میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است.	یافته‌های سی‌تی اسکن ریه، مرگ	ذکر نشده است.	کوهورت گذشته‌نگر	زنان و جمعیت عمومی (۱۸۶)	دی اسمیت و همکاران (۲۰۲۱) (۳۹)
خوب	سطح ویتامین D پایین در ارتباط با افزایش احتمال ابتلاء به کووید-۱۹ و متعاقب آن بستری شدن در بیمارستان است. ارتباط معکوس بین سطح ویتامین D سرم و میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی وجود دارد.	مارکرهای التهابی و انعقادی، طول مدت بستری در بیمارستان، طول مدت بستری در بخش ICU، ونتیلاسیون مکانیکی، مرگ	سن، جنس، وزن، NLR، فیبرینوژن، D-دایمر	کوهورت گذشته‌نگر	زنان و جمعیت عمومی (۱۳۷)	اینفانته و همکاران (۲۰۲۲) (۴۰)

کارپاگانو و همکاران (۲۰۲۰) (۴۱)	زنان و جمعیت عمومی (۴۲)	کوهورت گذشته‌نگر	ذکر نشده است.	مشخصات دموگرافیک، بالینی، آزمایشگاهی، میزان مرگ‌ومیر،	شیوع بالای کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید با نارسایی تنفسی حاد مشاهده شد. در بیماران با کمبود ویتامین D شدید خطر مرگ‌ومیر بالاتر بود.	خوب
نوتز و همکاران (۲۰۲۱) (۳۰)	زنان و جمعیت عمومی (۲۶)	کوهورت	ذکر نشده است.	نمونه خون، طول مدت بستری در بخش ICU، امتیاز SOFA، امتیاز APACHE 2، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی، PaO2/FiO2، استفاده از چادر اکسیژن	تعداد زیادی از بیماران مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد ناشی از کووید-۱۹ دچار کمبود ویتامین D هستند. وضعیت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در ارتباط با تغییر در سیر بالینی بیماری نیست. لکن سطوح پایین ۲۵ و دِهیدروکسی ویتامین D در ارتباط با ونتیلاسیون مکانیکی طولانی مدت و امتیاز بدتر APACHE 2 است.	متوسط
تهرانی و همکاران (۲۰۲۱) (۴۲)	زنان و جمعیت عمومی (۲۰۵)	کوهورت گذشته‌نگر	ذکر نشده است	علائم بالینی، نمونه خون، PaO2، مرگ	تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سطوح ویتامین D و پیامدهای بیماران مبتلا به کووید یافت نشد. در افراد مبتلا به نوع شدید بیماری، کمبود ویتامین D می‌تواند بر سیر بیماری و میزان مرگ‌ومیر اثر بگذارد، به‌خصوص در افراد سالمند با بیماری زمینه‌ای.	متوسط
بکتاش و همکاران (۲۰۲۱) (۴۳)	زنان و مردان سالمند (۱۰۵)	کوهورت آینده‌نگر	ذکر نشده است.	مرگ، علائم آزمایشگاهی مبنی بر طوفان سیتوکینی، تغییر در نتایج رادیوگرافی قفسه سینه، نیاز به ونتیلاسیون غیرتهاجمی	پیامدهای بدتر بیماری در سالمندان دارای کمبود ویتامین D و مبتلا به کووید-۱۹ (وضعیت ویتامین D یک عامل پیش‌آگهی دهنده مفید). تفاوتی از لحاظ مرگ‌ومیر در بین دو گروه مشاهده نشد.	متوسط
پیزینی و همکاران (۲۰۲۰) (۳۱)	زنان و جمعیت عمومی (۱۰۹)	کوهورت آینده‌نگر	ذکر نشده است.	پرسشنامه، معاینه بالینی، تست‌های بررسی عملکرد ریوی، نمونه خون، سی‌تی اسکن ریه	کمبود ویتامین D در بین بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شایع است، اما در ارتباط با پیامدهای بیماری نیست. با این وجود افراد با بیماری شدید محور معیوب پاراتیروئید- ویتامین D را در طی دوره نقاهت نشان می‌دهند. اهمیت پیشنهاد مکمل ویتامین D در مدیریت بالینی کووید-۱۹ همچنان نامعلوم است.	متوسط
گاویولی و همکاران (۲۰۲۲) (۴۴)	زنان و جمعیت عمومی (۴۳۷)	کوهورت گذشته‌نگر	سن، جنس، نژاد، وزن، بیماری‌های کلیوی، دیابت، بدخیمی	بستری شدن در بیمارستان، ونتیلاسیون غیرتهاجمی، ونتیلاسیون مکانیکی تهاجمی، مرگ در طی ۹۰ روز	سطح سرمی ویتامین D ممکن است درمان‌های حمایتی با اکسیژن را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تحت تأثیر قرار دهد. میزان مرگ‌ومیر در ارتباط با سطح سرمی ویتامین D نیست و با فاکتورهایی از قبیل سن، جنس مرد و چاقی در ارتباط است.	خوب
آنجلیدی و همکاران (۲۰۲۱) (۴۵)	زنان و جمعیت عمومی (۱۴۴)	کوهورت گذشته‌نگر	سن، جنس، نژاد، BMI، استعمال دخانیات و مصرف الکل، بیماری‌های طبی بستری شده	مرگ بیمارستانی و ونتیلاسیون مکانیکی تهاجمی	سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌طور معکوسی در ارتباط با مرگ‌ومیر بیمارستانی و نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی تهاجمی است.	خوب
کافمن و همکاران (۲۰۲۰) (۲۸)	زنان و جمعیت عمومی (۱۹۱/۷۷۹)	کوهورت گذشته‌نگر	سن، جنس، نژاد، فصل، منطقه جغرافیایی	میزان تست مثبت SARS-CoV 2	سطوح در گردش ویتامین D به‌طور معکوسی در ارتباط با میزان مثبت تست کووید-۱۹ است.	خوب
راهروسونا و همکاران (۲۰۲۰) (۴۹)	زنان و جمعیت عمومی (۷۸۰)	کوهورت گذشته‌نگر	سن، جنس، بیماری‌های طبی	مرگ	وضعیت ویتامین D به‌طور قوی در ارتباط با پیامدهای مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به کووید-۱۹ است.	خوب
لوهیا و	زنان و	کوهورت	سن، جنس، BMI،	مرگ، ونتیلاسیون مکانیکی،	تفاوت آماری معنی‌دار بین سطوح ویتامین D با	خوب

همکاران (۲۰۲۱) (۴۶)	جمعیت عمومی (۲۷۰)	گذشته‌نگر	بیماری‌های طبی	ترومبوز وریدهای عمقی یا آمبولی ریه، پذیرش در ICU	میزان مرگ‌ومیر، نیاز به ونتیلیسیون مکانیکی و پذیرش در ICU یافت نشد.
ملترز و همکاران (۲۰۲۰) (۲۹)	زنان و جمعیت عمومی (۴۸۹)	کوهورت گذشته‌نگر	ذکر نشده است.	نتیجه مثبت تست PCR	کمبود ویتامین D در ارتباط با افزایش خطر ابتلاء به کووید-۱۹ است.
لئو و همکاران (۲۰۲۱) (۳۵)	زنان و مردان بیماران مبتلا به کووید (۳۳۵)؛ گروه کنترل (افراد فوت شده) (۵۶۰)	مقطعی	سن، جنس، BMI، استعمال دخانیات، بیماری‌های طبی	شدت بیماری، میزان بستری شدن در بیمارستان	کمبود ویتامین D بر میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و شدت بیماری در جمعیت چین تأثیرگذار است.
مقبولی و همکاران (۲۰۲۰) (۳۲)	زنان و جمعیت عمومی (۲۳۵)	مقطعی	سن، جنس، BMI، استعمال دخانیات، بیماری‌های طبی	طول مدت بستری در بیمارستان، نمونه خون، شدت بیماری	بهبود وضعیت ویتامین D در جمعیت عمومی و بیماران بستری در بیمارستان، یک اثر بالقوه در کاهش شدت بیماری و میزان مرگ‌ومیر مرتبط با کووید-۱۹ دارد.
سولی و همکاران (۲۰۲۱) (۴۷)	زنان و مردان سالمند مورد: ۶۵ شاهد: ۶۵	مقطعی	ذکر نشده است.	طول مدت بیماری، مرگ بیمارستانی، طول مدت بهبود، نمونه خون، پارامترهای تنفسی	کمبود ویتامین D سرمی در ارتباط با درگیری شدیدتر ریوی، مدت طولانی‌تر بیماری و ریسک مرگ در بیماران سالمند مبتلا به کووید است.
ییلماز و همکار (۲۰۲۰) (۳۳)	کودکان مورد: ۴۰ شاهد: ۴۵	مورد - شاهدی	ذکر نشده است.	طول مدت بستری در بیمارستان، علائم بالینی، نمونه خون، یافته‌های تصویری برداری	سطوح ویتامین D ممکن است در ارتباط با ایجاد و مدیریت بیماری کووید-۱۹ به وسیله تعدیل مکانیسم‌های ایمنی نسبت به ویروس در جمعیت کودکان مؤثر باشد.
هرناندز و همکاران (۲۰۲۱) (۴۶)	زنان و جمعیت عمومی مورد: ۲۱۶ شاهد: ۱۹۷	مورد - شاهدی	سن، BMI، استعمال دخانیات، بیماری‌های طبی	پذیرش در بخش ICU، نیاز به ونتیلیسیون مکانیکی، طول مدت بستری در بیمارستان، مرگ	سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید بستری در بیمارستان نسبت به گروه شاهد کمتر است. ارتباطی بین سطح ویتامین D با شدت بیماری و مرگ‌ومیر یافت نشد.
یه و همکاران (۲۰۲۰) (۳۴)	زنان و جمعیت عمومی مورد: ۶۲ شاهد: ۸۰	مورد - شاهدی	ذکر نشده است.	علائم بالینی، ونتیلیسیون مکانیکی، پارامترهای تنفسی	افراد سالمند و افراد دارای بیماری زمینه‌ای بیشتر در معرض بیماری کووید-۱۹ شدید می‌باشند. کمبود ویتامین D یک ریسک فاکتور برای ابتلاء به کووید- ۱۹ به خصوص موارد شدید و بحرانی است.
کرجت و همکاران (۲۰۲۰) (۳۶)	زنان و جمعیت عمومی مورد: ۸۸ شاهد: ۲۰	مورد - شاهدی	ذکر نشده است.	نمونه خون، PaO ₂ /FiO ₂ ، سندرم دیسترس تنفسی، سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ	کمبود نور خورشید ناشی از قرنطینه طولانی‌مدت در خانه در طی پاندمی کووید-۱۹ سبب تشدید کمبود ویتامین D شده، بنابراین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، ویتامین D یک درمان سریع و آسان است که می‌تواند سیر بالینی و پیش‌آگهی بیماری را تغییر دهد.
لینگ و همکاران (۲۰۲۰) (۵۰)	زنان و جمعیت عمومی (۹۸۶)	مقطعی	سن، جنس، وزن، نژاد غیر قفقازی، دیابت نوع ۱ و ۲	مرگ، طول مدت بستری، ونتیلیسیون مکانیکی تهاجمی و غیر تهاجمی، نمونه خون	درمان اضافی با دوز بالای کوله کلسیفرول بدون در نظر گرفتن سطح پایه ویتامین D در ارتباط با کاهش ریسک مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ حاد در بیمارستان است.

ابتلاء به بیماری کووید-۱۹

ابتلاء به بیماری در ۲ مقاله مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ابتلاء به کووید-۱۹ به صورت نتیجه مثبت تست RT-PCR صرف نظر از وجود علائم و نشانه‌های بالینی تعریف می‌شود. کافمن و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که سطوح در گردش ویتامین D سرم ارتباط معکوسی با میزان مثبت تست PCR کووید دارد (۲۸). ملترز و همکاران (۲۰۲۰) به ارتباط مثبت بین کمبود ویتامین D سرم و افزایش خطر ابتلاء به کووید-۱۹ اشاره کردند (۲۹).

شدت بیماری کووید-۱۹

در ۷ مطالعه فقط ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و شدت بیماری بررسی شده بود و ۱۲ مطالعه، هم شدت بیماری و هم مرگ‌ومیر ناشی از آن را سنجیده بودند. نوتز و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که وضعیت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در ارتباط با تغییر در سیر بالینی بیماری نیست، ولی سطوح پایین ۱ و ۲۵ دهیدروکسی ویتامین D با ونتیلاسیون مکانیکی طولانی‌مدت و امتیاز بدتر APACHE2 در ارتباط است (۳۰). پیزینی و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شایع است، اما در ارتباط با پیامدهای ناشی از بیماری نیست (۳۱). مقبولی و همکاران (۲۰۲۰) اعلام کردند که بهبود وضعیت ویتامین D در جمعیت عمومی و بیماران مبتلا به کووید بستری در بیمارستان یک اثر بالقوه در کاهش شدت بیماری دارد (۳۲). مطالعه ییلماز و همکار (۲۰۲۰) که بر روی کودکان انجام شد، نشان داد که سطح سرمی ویتامین D ممکن است در ایجاد و نحوه مدیریت بیماری به واسطه تعدیل مکانیسم‌های ایمنی نسبت به ویروس مؤثر باشد (۳۳). یه و همکاران (۲۰۲۱) به ارتباط مثبت کمبود ویتامین D و شدت بیماری کووید-۱۹ اشاره کردند و همچنین بیان کردند که افراد سالمند و دارای بیماری زمینه‌ای در معرض اشکال شدیدتر بیماری قرار دارند (۳۴). لئو و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که کمبود ویتامین D بر شدت بیماری و میزان بستری شدن در بیمارستان در جمعیت چین تأثیرگذار است (۳۵). کرجت و همکاران (۲۰۲۰) اعلام کردند که ویتامین D

می‌تواند سیر بالینی و پیش‌آگهی را در بیماران مبتلا تغییر دهد (۳۶). آدامی و همکاران (۲۰۲۰) از ارتباط مثبت کمبود ویتامین D و پاسخ‌های التهابی شدیدتر خبر دادند (۳۷). کاراهان و همکار (۲۰۲۱) اعلام کردند که کمبود ویتامین D با شدت بیماری ارتباط مثبت دارد (۳۸). دی‌اسمیت و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که کمبود ویتامین D با مرحله بیماری ارتباط مستقیم دارد (۳۹). اینفانتو و همکاران (۲۰۲۲) از ارتباط معکوس سطح ویتامین D و میزان بستری شدن در بیمارستان به علت کووید-۱۹ خبر دادند (۴۰). کارپاگانو و همکاران (۲۰۲۱) اعلام کردند که شیوع بالای کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با نارسایی تنفسی حاد مشاهده شده است (۴۱). تهرانی و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که تفاوت آماری معناداری بین سطوح ویتامین D و پیامدهای بیماری کووید-۱۹ وجود ندارد، اما می‌تواند در افراد مبتلا به نوع شدید بر سیر بالینی بیماری اثر بگذارد (۴۲). بکتاش و همکاران (۲۰۲۱) پیامدهای بدتری را در سالمندان دارای کمبود ویتامین D مبتلا به کووید-۱۹ مشاهده کردند (۴۳). گایولی و همکاران (۲۰۲۲) اعلام کردند سطح سرمی ویتامین D ممکن است درمان‌های حمایتی با اکسیژن را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تحت تأثیر قرار دهد (۴۴). آنجلیدی و همکاران (۲۰۲۱) مشاهده کردند که سطح ویتامین D ارتباط معکوسی با نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی تهاجمی دارد (۴۵). در مطالعه لوهیا و همکاران (۲۰۲۱) ارتباط آماری معنی‌داری بین سطوح ویتامین D با شدت بیماری یافت نشد (۴۶). سولی و همکاران (۲۰۲۱) اعلام کردند که کمبود ویتامین D با شدت بیماری در افراد سالمند در ارتباط است (۴۷). در مطالعه هراندز و همکاران (۲۰۲۱) ارتباطی بین سطح ویتامین D و شدت بیماری یافت نشد (۴۸).

مرگ ناشی از بیماری کووید-۱۹

فقط ۲ مطالعه ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با میزان مرگ‌ومیر را بررسی کرده بودند و ۱۲ مطالعه، هم مرگ و میر ناشی از بیماری و هم شدت بیماری را سنجیده بودند. راهاروسونا و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که وضعیت ویتامین D سرم ارتباط مثبت معناداری با پیامد

مرگومیر در افراد مبتلا دارد (۴۹). لینگ و همکاران (۲۰۲۰) بیان نمودند که درمان با دوز بالای کوله کلسیفرول با کاهش میزان مرگومیر در بیماران کووید-۱۹ در ارتباط است (۵۰). آدامی و همکاران (۲۰۲۰) اعلام کردند که کمبود ویتامین D با شکست تنفسی شدیدتر همراه است (۳۷). کاراهان و همکار (۲۰۲۱) خبر دادند که میزان سرمی ویتامین D یک عامل پیشگویی کننده برای مرگومیر در افراد مبتلا می‌باشد (۳۸). دی‌اسمیت و همکاران (۲۰۲۱) بیان نمودند که سطح پایین ویتامین D سرم با میزان مرگومیر ناشی از کووید در ارتباط است (۳۹). اینفانته و همکاران (۲۰۲۲) رابطه معکوس بین سطح ویتامین D سرم با میزان مرگومیر را مطرح کردند (۴۰). کارپاگنانو و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که در بیماران با کمبود ویتامین D شدید، خطر مرگومیر بالاتر است (۴۱). تهرانی و همکاران (۲۰۲۱) اعلام کردند که کمبود ویتامین D در افراد مبتلا به نوع شدید بیماری، می‌تواند بر میزان مرگومیر اثر بگذارد (۴۲). در مطالعه بکتاش و همکاران (۲۰۲۱) هیچ‌گونه تفاوتی از لحاظ میزان مرگومیر بین دو گروه در ارتباط با سطح ویتامین D یافت نشد (۴۳). گایولی و همکاران (۲۰۲۲) بیان نمودند که میزان مرگومیر در ارتباط با سطح سرمی ویتامین D نیست (۴۴). آنجلیدی و همکاران (۲۰۲۱) خبر دادند که ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D و مرگومیر بیمارستانی وجود دارد (۴۵). در مطالعه لوهیا و همکاران (۲۰۲۱) تفاوت آماری معناداری بین سطوح ویتامین D با میزان مرگومیر یافت نشد (۴۶). سولی و همکاران (۲۰۲۱) اعلام کردند که کمبود ویتامین D در ارتباط با خطر بالاتر مرگومیر در بیماران سالمند است (۴۷). در مطالعه هراندز و همکاران (۲۰۲۱) ارتباطی بین سطح ویتامین D سرم با میزان مرگومیر یافت نشد (۴۸).

بحث

مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک بر مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D با ابتلاء و شدت علائم بیماری کووید-۱۹ انجام شد. در این مطالعه مرور سیستماتیک، تعداد ۲۳ مقاله وارد شد

که شامل بیش از ۱۹۰،۰۰۰ نفر از ۱۱ کشور بود؛ همچنین اشکال و سطوح مختلف ویتامین D و ارتباط آن با پیامدهای بیماری مورد ارزیابی قرار گرفت. بررسی کلی مطالعه نشان داد که ارتباط مثبت و معناداری بین سطوح ویتامین D سرم با میزان ابتلاء، شدت علائم و در نهایت مرگومیر ناشی از بیماری کووید-۱۹ وجود دارد. در برخی از مطالعات مشاهده شد که کمبود ویتامین D ارتباطی با پیامدهای بیماری ندارد. ۲ مطالعه به ارتباط مثبت سطح سرمی ویتامین D با نتیجه مثبت تست PCR اشاره کرده بودند. ۱۵ مطالعه ارتباط معنادار بین وضعیت ویتامین D با شدت بیماری را گزارش کرده و ۴ مطالعه هیچ‌گونه ارتباطی را نیافتند. ۱۰ مطالعه ارتباط مثبت و معنادار بین میزان ویتامین D سرم با میزان مرگومیر را نشان دادند و ۴ مطالعه ارتباط مثبتی را گزارش نکردند. مطالعه مرور سیستماتیک درامه و همکاران (۲۰۲۱) که به بررسی ارتباط ویتامین D با پیامدهای بالینی ناشی از کووید-۱۹ در سالمندان پرداخته بودند، به ارتباط مثبت بین این دو اشاره کرد (۵۱). متآنالیز چپودینی و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که بیماران با کمبود ویتامین D در معرض خطر افزایش یافته سندرم دیسترس تنفسی، پذیرش در ICU، مرگ ناشی از عفونت کووید-۱۹ و همچنین ابتلاء به بیماری هستند (۵۲). مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز پال و همکاران (۲۰۲۱) ارتباط بین مکمل ویتامین D و پیامدهای بالینی کووید-۱۹ را نشان داد و بیان کردند بهبود پیامدهای بالینی زمانی که این مکمل بعد از تشخیص بیماری، تجویز می‌شود، بیشتر است (۵۳). در متآنالیز سزارپاک و همکاران (۲۰۲۱) که تعداد ۳۰ مقاله را وارد مطالعه خود کردند، به ارتباط سطوح ویتامین D سرم با آنسیدانس کووید-۱۹ پرداختند؛ همچنین جستجو در تعداد بیشتری از پایگاه‌ها انجام شد و در نهایت عنوان کردند که سطوح پایین ویتامین D سرم ارتباط مثبت و معناداری با خطر ابتلاء به عفونت کووید-۱۹ دارد (۵۴). در مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز اکبر و همکاران (۲۰۲۱) تعداد ۱۴ مقاله مشاهده‌ای گذشته و آینده‌نگر را وارد پژوهش خود کردند و جستجو در تعداد محدودتری از پایگاه‌ها انجام شد، در حالی که

سلول، افزایش فعالیت محور ACE / Ang 2 / AT1 شده و در بدترین حالت منجر به سندرم دیسترس تنفسی، عوارض قلبی-عروقی شدید و مرگ بیمار می‌شود (۵۹). این آنزیم در غشای بسیاری از سلول‌های بدن از جمله سیستم تنفسی، قلبی، عصبی، کلیوی، گوارشی، دستگاه تولید مثلی زنان و مردان وجود دارد؛ در نتیجه ویروس کرونا می‌تواند بسیاری از اندام‌های حیاتی بدن را درگیر کند (۶). علاوه بر اختلال RAS، مکانیسم‌های متعدد دیگری از قبیل طوفان سیتوکینی، فعال شدن نوتروفیل‌ها و افزایش میکروکوآگولاسیون‌ها نیز در ایجاد عوارض ناشی از کووید-۱۹ دخالت دارند و جالب است که تمام این موارد نیز تحت تأثیر RAS قرار دارند (۶۰).

ویتامین D به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی اندوکرینی در RAS ایفای نقش کرده و از بیان رنین جلوگیری می‌کند؛ این ریزمغذی سبب القاء محور ACE2 / Ang Mas / (1-7)، جلوگیری از فعالیت محور ACE / Ang 2 / AT1 شده و در نهایت یک اثر حفاظتی در برابر آسیب‌های حاد ریه و سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) ایجاد می‌کند. ویتامین D همچنین در به دام انداختن و جلوگیری از همانندسازی SARS-CoV-2 از طریق کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی، افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی، افزایش پپتیدهای ضد میکروبی و فعال کردن سلول‌های دفاعی از قبیل ماکروفاژها نیز نقش دارد. بنابراین مورد هدف قرار دادن RAS نامتعادل و تنظیم کاهشی ACE2 به‌واسطه ویتامین D، یک رویکرد درمانی بلاقوه برای مبارزه با کووید-۱۹ و ARDS است (۶۱).

از نقاط قوت مرور سیستماتیک حاضر می‌توان به شامل شدن حجم بزرگی از مطالعات و حجم بالای نمونه کل مطالعات اشاره نمود که قدرت آن را افزایش می‌دهد. همچنین در مطالعه حاضر به‌طور کاملاً دقیق هر مطالعه بررسی شد و پارامترهای مورد استفاده در بررسی شدت بیماری استخراج شد. از پایگاه‌های متعدد برای جستجو استفاده گردید. همچنین این مطالعه در جستجوی مطالعات انجام شده در جمعیت کودکان نیز بود. از جمله محدودیت‌های این مرور سیستماتیک، ناهمگنی در بیان

در مطالعه حاضر علاوه بر مطالعات گذشته و آینده‌نگر، مطالعات مقطعی نیز وارد شدند و پایگاه داده Web of science نیز مورد جستجو قرار گرفت، ولی در متاآنالیز اکبر و همکاران، این پایگاه جستجو نشد (۵۵).

سیستم رنین-آنژیوتانسین، کووید-۱۹ و ویتامین D
سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS)^۱، یک سیستم هورمونی است که وظیفه تنظیم فشارخون، تعادل مایع و الکترولیت را در بدن بر عهده دارد. به‌دنبال هر عاملی که سبب افت فشار شریانی شود، رنین از کلیه‌ها آزاد شده و سبب تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین ۱ در کبد می‌شود. در مرحله بعد آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)^۲ باعث تبدیل آنژیوتانسین ۱ به آنژیوتانسین ۲ شده؛ این واکنش عمدتاً در داخل ریه‌ها صورت می‌گیرد. آنژیوتانسین ۲ دارای ۲ نوع گیرنده (AT1-Mas) است که با اتصال به هر کدام، ادامه فرآیند در محور متفاوتی قرار می‌گیرد. در صورت پیوستن آنژیوتانسین ۲ به AT1، التهاب و فیبروز در سیستم تنفسی، انقباض عروقی و فیبروز میوکاردا، نوروپاتی، اختلال در ترشح انسولین و افزایش مقاومت انسولینی رخ خواهد داد؛ این در حالی است که اتصال (1-7) Ang به Mas، اثرات ضدالتهابی، ضدفیبروزی، ضداسترس اکسیداتیو، گشادی عروق و همچنین اثر محافظتی بر روی سیستم قلبی، عصبی و پانکراس را به‌دنبال خواهد داشت. همولوگ آنزیم ACE، آنزیم ACE2 با عملکردی متمایز است که سبب تبدیل (1-7) Ang → Ang 2 می‌شود. محور ACE2/Ang (1-7) / Mas وظیفه به تعادل رساندن محور ACE / Ang2 / AT1 را در RAS بر عهده دارد (۵۶، ۵۷).

امروزه پذیرفته شده است که عدم تعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین به‌طور مستقیم با میزان ابتلاء و مرگ‌ومیر ناشی از کووید-۱۹ در ارتباط است. در واقع ویروس کرونا به‌منظور ورود به سلول میزبان از آنزیم غشایی (ACE2) به‌عنوان گیرنده استفاده کرده و برای اتصال به آن با آنژیوتانسین ۲ رقابت می‌کند (۵۸). این اتصال سبب توقف فعالیت ACE2، کاهش بیان آن در غشای

¹ Renin-Angiotensin system

² Angiotensin-converting enzyme

نتایج بود؛ چراکه برخی از مطالعات مورد بررسی ابتلاء را به‌عنوان متغیر، برخی شدت بیماری، برخی مرگ و برخی هم شدت بیماری و هم مرگ را تحت عنوان شدت علائم ذکر نمودند. همچنین با توجه به متفاوت بودن متدولوژی مقالات، امکان متآنالیز وجود نداشت. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم استفاده از مقالات غیر زبان انگلیسی بود.

از محدودیت‌های این مطالعه، احتمال سوگیری در نتایج اعلام شده در مطالعات است، زیرا تعدادی از مطالعات مورد بررسی از نوع گذشته‌نگر بودند، طراحی گذشته‌نگر مطالعات یک منبع بلاقوه برای سوگیری است و عوامل مخدوش‌کننده نامشخص می‌توانند زمینه ایجاد سوگیری در این مطالعات را فراهم کنند (۵۵). همچنین مطالعات گذشته‌نگر توانایی کنترل تمام فاکتورهای تأثیرگذار بر پیامدهای مورد بررسی را ندارند. تعدادی از مطالعات مورد بررسی میزان مرگ‌ومیر حاصل از ابتلاء به بیماری را گزارش نکردند. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعات مورد بررسی، فقدان اطلاعات درباره بیماری‌های مزمن ریوی و نداشتن گروه کنترل سالم بود (۴۰). نداشتن اطلاعات درباره نحوه عملکرد و میزان اشغال شدن گیرنده‌های ویتامین D موجود در پلاسما، از دیگر محدودیت‌های مطالعات انجام شده بود (۳۰). فاکتورهای اجتماعی-اقتصادی مانند نوع رژیم غذایی و میزان دسترسی به مواد غذایی غنی شده، نوع ژنوتیپ افراد و همچنین شرایطی که بر متابولیسم ویتامین D اثرگذار است، مانند مصرف داروی خاص، سوء تغذیه و جراحی‌های باریاتریک^۱ (مجموعه‌ای از جراحی‌های لاغری مانند بای‌پس معده است که به‌منظور کاهش وزن در افراد بسیار چاق انجام می‌شود) نیز مورد بررسی قرار نگرفته‌اند (۴۴). نتیجه‌گیری کلی این مطالعه نشان داد

که سطح سرمی ویتامین D با ابتلاء و شدت علائم ابتلاء به کووید-۱۹ ارتباط دارد، اما این ارتباط با میزان مرگ‌ومیر حاصل از بیماری در مطالعات متعدد نتایج ضدونقیضی را ارائه می‌دهد.

نتیجه‌گیری

مرور سیستماتیک حاضر بر ۲۳ مطالعه انجام شده نشان داد که سطوح سرمی پایین ویتامین D به‌طور معناداری در ارتباط با افزایش میزان ابتلاء به کووید-۱۹ و شدت بیماری است، لذا ننگه داشتن سطح سرمی قابل قبول ویتامین D جهت پیشگیری از ابتلاء به بیماری و یا کاهش علامت بیماری در صورت ابتلاء از طریق استفاده از مکمل ویتامین D و قرار گرفتن در معرض نور خورشید و مصرف رژیم غذایی حاوی ویتامین D توصیه می‌شود، اما با توجه به محدود بودن مطالعات انجام شده در جامعه کودکان، نمی‌توان این یافته‌ها را برای کودکان بیان کرد، لذا با توجه به محدودیت‌های موجود در مطالعات صورت گرفته تاکنون، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری در این زمینه جهت دستیابی به نتایج قطعی‌تر، بالاخص در جمعیت کودکان و زنان باردار انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از نویسندگان مقالات موجود در این مطالعه و عزیزانی که ما را در نگارش این مطالعه یاری کردند، همچنین از حمایت علمی و مالی معاونت تحقیقات و فناوری، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی گناباد، تشکر و قدردانی می‌شود.

¹ Bariatric Surgery

1. Taheri S. A Review on Coronavirus Disease (COVID-19) and What is Known about it. *Depiction of Health* 2020; 11(1):87-93.
2. Ramezani A, Amirpour M. Nutritional Care in the Prevention and Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Simple Overview. *Journal of health research in community* 2020; 6(1):74-82.
3. Zorriehzahra MJ, Dadar M, Ziarati M, Seidgar M, Hassantabar F, Ghasemi M, et al. A Perspective on the Origin of COVID-19 and Its Epidemic Situation in Iran and the World. *Journal of Marine Medicine* 2020; 2(1):41-52.
4. Moaya M, Shahali S, Farhoudi B. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 in Amir-al-momenin hospital during March to May 2020. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(9):35-42.
5. Nikoonejad A, Shafizadeh Arjomandi A, Dodangeh S, Allami A. Comparison of Serum Level of Vitamin D3 in Covid-19 Patients and Non-Infected Individuals. *Avicenna Journal of Clinical Medicine* 2021; 28(1):13-9.
6. Khaledi S, Ahmadi S. The need to take vitamin D in prevention of COVID-19. *Razi Journal of Medical Sciences* 2021; 28(1):95-108.
7. Azadeh H, Hedayatizadeh-Omran A, Saeedi M, Vahedi-Larijani L, Mehravaran H, Heydari K. Serum vitamin D concentrations in CoVID19 patients. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2021; 31(195):30-6.
8. Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *Journal of medical virology* 2021; 93(4):2307-20.
9. Fayazi M, Rahmani R, Rahmani Bilandi R. Clinical manifestations, maternal, fetal and neonatal outcomes in pregnant women with COVID-19: A systematic review. *T Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(7):108-19.
10. Mizrahi B, Shilo S, Rossman H, Kalkstein N, Marcus K, Barer Y, et al. Longitudinal symptom dynamics of COVID-19 infection. *Nature communications* 2020; 11(1):1-10.
11. Da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, Starck É, Rossi RC, de Resende E Silva DT. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and experimental medicine* 2021; 21(1):15-28.
12. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Peana M, Menzel A, Dadar M, et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clinical Immunology* 2020; 220:108545.
13. Basu TK, Donaldson D. Intestinal absorption in health and disease: micronutrients. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2003; 17(6):957-79.
14. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews* 2009; 30(4):376-408.
15. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, Abosalif KO, Ullah MI, Yasmeen H, et al. Effective immune functions of micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12(10):2992.
16. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(9):1949.
17. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2017; 46(4):1039-59.
18. Illescias-Montes R, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences* 2019; 233:116744.
19. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infection and immunity* 2008; 76(9):3837-43.
20. Farzipour S, Jalilvand F, Amani F, Kazemi M, Nikjou R, Shahbazzadegan S. Relationship of maternal vitamin D level with premature rupture of fetal membranes. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(1):33-9.
21. Solidoro P, Bellocchia M, Facchini F. The immunobiological and clinical role of vitamin D in obstructive lung diseases. *Minerva medica* 2016; 107(3 Suppl 1):12-9.
22. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 91(5):1255-60.
23. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review. *Risk management and healthcare policy* 2021; 14:31.
24. da Rocha AP, Atallah AN, Aldrighi JM, Pires AL, dos Santos Puga ME, Pinto AC. Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review. *International journal of clinical practice* 2021; 75(11):e14649.
25. Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, Zanganeh M, Brown A, T et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ open* 2021; 11(5):e043737.

26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* 2015; 4(1):1-9.
27. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine* 2007; 147(8):573-7.
28. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one* 2020; 15(9):e0239252.
29. 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 network open* 2020; 3(9):e2019722-.
30. Notz Q, Herrmann J, Schlesinger T, Kranke P, Sitter M, Helmer P, et al. Vitamin D deficiency in critically ill COVID-19 ARDS patients. *Clinical Nutrition* 2021.
31. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19—a prospective analysis from the CovILD Registry. *Nutrients* 2020; 12(9):2775.
32. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D 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.
33. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children?. *Pediatric pulmonology* 2020; 55(12):3595-601.
34. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity?-A case-control study. *Journal of the American College of Nutrition* 2021; 40(8):724-31.
35. Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese people. *The Journal of nutrition* 2021; 151(1):98-103.
36. Kerget B, Kerget F, Kızıltunç A, Koçak A, Araz Ö, Yılmazel Uçar E, et al. Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels in COVID-19 patients with clinical course and prognosis. *Tuberkuloz Ve Torak-Tuberculosis and Thorax* 2020; 68(3):227-35
37. Adami G, Giollo A, Fassio A, Benini C, Bertoldo E, Bertoldo F, et al. Vitamin D and disease severity in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Reumatismo* 2020; 72(4):189-96.
38. Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *The journal of nutrition, health & aging* 2021; 25(2):189-96.
39. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25 (OH) D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *American journal of clinical pathology* 2021; 155(3):381-8.
40. Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nuccetelli M, Bernardini S, et al. Low vitamin D status at admission as a risk factor for poor survival in hospitalized patients with COVID-19: an Italian retrospective study. *Journal of the American Nutrition Association* 2022; 41(3):250-65.
41. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of endocrinological investigation* 2021; 44(4):765-71.
42. Tehrani S, Khabiri N, Moradi H, Mosavat MS, Khabiri SS. Evaluation of vitamin D levels in COVID-19 patients referred to Labafinejad hospital in Tehran and its relationship with disease severity and mortality. *Clinical nutrition ESPEN* 2021; 42:313-7.
43. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgraduate medical journal* 2021; 97(1149):442-7.
44. Gavioli EM, Miyashita H, Hassaneen O, Siau E. An evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with COVID-19 in New York City. *Journal of the American Nutrition Association* 2022; 41(2):201-6.
45. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, Karamanis D, Chamorro-Pareja N, Ognibene J, et al. Vitamin D status is associated with in-hospital mortality and mechanical ventilation: a cohort of COVID-19 hospitalized patients. *InMayo Clinic Proceedings* 2021; 96(4):875-86.
46. Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2021; 320(3):E520-6.
47. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and lung outcomes in elderly COVID-19 patients. *Nutrients* 2021; 13(3):717.
48. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021; 106(3):e1343-53.
49. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study. *SSRN Electron J* 2020; 7:1-2.
50. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients* 2020; 12(12):3799.

51. Drame M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Coulibaly PS, Demoustier-Tampere D, et al. Relation between vitamin D and COVID-19 in aged people: a systematic review. *Nutrients* 2021; 13(4):1339.
52. Chiodini I, Gatti D, Soranna D, Merlotti D, Mingiano C, Fassio A, et al. Vitamin D status and SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinical outcomes. *Frontiers in public health* 2021: 1968.
53. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation* 2021; 45(1):53-68.
54. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiology journal* 2021; 28(5):647-54.
55. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low serum 25-hydroxyvitamin D (vitamin D) level is associated with susceptibility to COVID-19, severity, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in nutrition* 2021; 8:660420.
56. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2021; 40(5):905-19.
57. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research* 2020; 43(7):648-54.
58. Ganji A, Mosayebi G, Khaki M, Ghazavi A. A review of the 2019 novel Coronavirus (Covid-19): Immunopathogenesis, molecular biology and clinical aspects. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2020; 23(1):8-21.
59. Uzunova VV, Todev A, Zarkos J, Addai D, Ananiev J, Rashev P, et al. Strengthening CoViD-19 therapy via combinations of RAS modulators. *Medical Hypotheses* 2021; 150:110571.
60. Brüssow H. Immunology of COVID-19. *Environmental microbiology* 2020; 22(12):4895-908.
61. Getachew B, Tizabi Y. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *Journal of Medical Virology* 2021; 93(9):5285-94.