

به نام خدا

نقش پیشنهادی تجویز ویتامین D در شدت بیماری کووید-۱۹

پرویز افشار^۱، محمد غفاری پور^۲، حمید سجادی^۳

^۱مدیریت بیمارستان، بیمارستان ایرانی دویی، دویی، امارات

^۲مدیریت بخش مراقبت‌های ویژه، بیمارستان ایرانی دویی، دویی، امارات

^۳مدیریت بخش عصب‌چشم پزشکی، بیمارستان ایرانی دویی، دویی، امارات

نویسنده مسئول: حمید سجادی (ایمیل: hsajjadi@yahoo.com)

مترجم: رضا توفیق نیا (ایمیل: rezatofighnia@gmail.com)

سردبیر محترم «مجله علوم پزشکی روز»*

ویتامین D که یک پیش‌هورمون است، فعالیت‌های متعددی در بدن را تنظیم کرده یا تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ فعالیت‌هایی همانند انعقاد خون، فعالیت‌های قلبی-عروقی، سیستم عصبی مرکزی، تورم و التهاب، نرخ سرطان، میزان ترومبوز سیاهرگی عمقی (DVT)، وقفه تنفسی در خواب (sleep apnea) و عفونت‌های دستگاه تنفسی (RTIها) از این قبیل هستند^{۱-۸}. مطابق بررسی یک فراتحلیل^۲، نقش ویتامین D در کاهش عفونت دستگاه تنفسی فوق‌العاده است. اولین مرجع ما یک سند بسیار ارزشمند است که خود شامل «بیش از ۱۵۰ مرجع» درباره کاهش عفونت دستگاه تنفسی در بیماران است که سطح ویتامین D آنها بیش از ۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بوده است (VDL>40-ng/mL)، در مقایسه با افرادی که همین شاخص در آنها زیر ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر (VDL<20-ng/mL) قرار دارد. رابطه میزان سطح ویتامین D و وخامت بیماری کرونا در یک تحقیق جدید به وضوح نشان داده شده است^۹.

دو علت مهم وخامت بیماری کووید-۱۹ و نیاز به دستگاه تنفس مصنوعی و در نتیجه مرگ احتمالی،

عبارت‌اند از:

(۱) طوفان سیتوکین (cytokine storm) و اختلال سامانه کُمپِلِمَن (complement dysfunction) که در

نهایت به چنبره مرگ دستگاه تنفس و غرق شدن در مایعات تنفسی ختم می‌شود^{۲-۶}.

* The Journal of Contemporary medical sciences

۲) وضعیت انعقادِ بیش از حدّ خون (hyper-coagulation) که به بیماری‌های متعددی در سیستم محیطی منتهی می‌شود؛ مانند بیماری ماهیچه قلب (cardiomyopathy) و انواع مغزآسیبی (Encephalopathy)^۷ و^۸.

ویتامین D در هر دوی این روندها نقش بسزایی ایفا می‌کند^{۹-۲}.
 بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰، میزان ویتامین D برای بیش از ۵۰۰۰ بیمارِ بخش عصب‌چشم پزشکی (neuro-ophthalmology) اندازه‌گیری شد؛ ۶۶٪ فاقد ویتامین D کافی بودند (کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر). چنانچه مرز کمبود را ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در نظر بگیریم، این نسبت به ۸۳٪ و اگر آن را ۳۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر لحاظ کنیم به ۹۳٪ افزایش می‌یابد. بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۲، پس از اینکه بیماران مصرف ویتامین D تجویزی را متوقف کردند، کمبود ویتامین D (VDD) در اندازه‌گیری پس از ۴ ماه در تمامی موارد دوباره مشاهده گردید. جدول شماره ۱ سطوح پیشنهادی متعارف برای ویتامین D را در بیشتر مجامع پزشکی عُدد نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱. بازه‌های متعارف ویتامین D در جوامع پزشکی عُدد	
بسیار پایین	کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌متر
ناکافی	بین ۲۱ تا ۲۹ نانوگرم بر میلی‌متر
کافی	بین ۳۰ تا ۶۰ نانوگرم بر میلی‌متر
ایده‌آل	بین ۴۰ تا ۶۰ نانوگرم بر میلی‌متر
قابل قبول از نظر ایمنی	تا مرز ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌متر
سمّی	بازهای بیش از ۱۲۰ تا ۱۵۰ نانوگرم بر میلی‌متر

مجله علوم پزشکی روز، مجلد ۶، شماره ۴، جولای-اوت ۲۰۲۰، صفحات ۱۹۱-۱۹۲

کمبود ویتامین D، ناشی از عوامل متعدد، دامگیر سراسر جوامع دنیا و برخاسته از شرایط ویژه هر جامعه است. آسیب به ویتامین D ممکن است در اثر رنگ‌دهنده‌های مصنوعی و طعم‌دهنده‌هایی ایجاد شود که در غذاهای فراوری شده یافت می‌شوند، و همچنین در نوشیدنی‌های معمولی غیر الکلی، یا در اثر فقدان قرارگیری در معرض نور آفتاب، یا به واسطه هر بیماری مزمنی مانند مرض قند، فشار خون، بیماری‌های مزمن کلیوی، چاقی، و سایر موارد ایجاد شود. گرما (که به گریز از نور آفتاب منجر می‌شود) و رنگ پوست

اثر کمتر اشعه ماوراء بنفش برای تولید ویتامین D در پوست‌های تیره) باعث می‌شوند که کشورهای
افریقایی کمبود ویتامین D گسترده‌تری نسبت به ملل اسکاندیناویایی داشته باشند.
با توجه به ناکافی بودن میزان حضور در نور خورشید و همچنین مسموم شدن دائمی ویتامین D توسط
افزودنی‌های غذایی و بیماری‌های مزمن، استفاده مادام‌العمر از مکمل‌های ویتامین D (LLVDS) امری
ضروری است. ما فقط شاهد موارد انگشت‌شماری از میزان ویتامین D مناسب بوده‌ایم (یعنی میزان بالای ۴۰
نانوگرم بر میلی‌لیتر به طور طبیعی و بدون مصرف مکمل)، که در بیماران ساکن مناطق روستایی مشاهده
شده است؛ یعنی کسانی که غذاهای مزرعه خودشان از قبیل شیر را مصرف می‌کنند و نوشیدنی‌های رایج
شهری (مثل نوشابه‌های غیر الکلی) را نمی‌نوشند. اکثر افرادی که غذاهای فراوری شده مصرف می‌کنند دچار
کمبود ویتامین D می‌شوند. در این گروه اخیر، بسیاری از پزشکان با رسیدن میزان ویتامین D به حدی
طبیعی، تجویز را متوقف می‌کنند و این عمل، غالباً همیشه به بازگشت کمبود ویتامین D منجر می‌شود.
از سال ۲۰۱۰، ما در بخش عصب‌چشم پزشکی، میزان ۷۰ الی ۱۰۰ واحد (70-100 IU) از ویتامین D3 به
ازای هر کیلوگرم از وزن افراد را بطور روزانه و به هدف حفظ اندازه ویتامین D تجویز کرده‌ایم؛ یعنی میزان
۷۰ واحد/کیلوگرم/روز (70-IU/Kg/Day) برای بیمارانی با تست چشم پزشکی طبیعی و میزان ۱۰۰
واحد/کیلوگرم/روز (100-IU/Kg/Day) برای بیمارانی که بیماری عصبی چشمی و بیماری عصبی شبکیه‌ای
داشتند.

پس از تکمیل دوره تجویز، تمامی بیماران سطح ویتامین D بالای ۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر ($V_{DL} > 40$ ng/mL) داشتند که بعضی بین ۶۰ تا ۸۹ بوده ولی هیچکدام در ۹ سال گذشته فراتر از ۹۰ نرفته‌اند. در
زیرگروهی با بیش از ۵۰۰ بیمار در دوره درمانی/پیگیری، و در بازه زمانی پیوسته‌ای بین ۱ تا ۸ سال، هیچ
مورد مسمومیتی در اثر ویتامین D بیش از اندازه مشاهده نکرده‌ایم.

از آغاز شیوع بیماری کووید-۱۹ ما با بررسی ۲۱ بیمار که همگی ویتامین D بالای ۴۰ نانوگرم بر
میلی‌متر ($V_{DL} > 40$ -ng/mL) داشتند و به علت بیماری چشمی خود بطور مرتب تحت پیگیری درمانی بودند
مشاهده کردیم که این افراد با ابتلا به بیماری کووید-۱۹ فقط دوره‌ای کمتر از ۴ روز را در بیمارستان
بستری بوده‌اند (این افراد شامل ۲ نفر از کادر درمان، و تعدادی دیگر از مبتلایان به مرض قند، فشار خون و
چاقی بودند). این یافته ما را مجاب به تجویز این دوز برای تمامی موارد دیگر در بیمارستان نمود.

در پی این موضوع و از اوایل ماه ژوئن ۲۰۲۰، ما تجویز ویتامین D به عنوان یک درمان روتین و مستمر
برای همه بیماران سارز-کووی-۲+ و کووید-۱۹ را در بیمارستان ایرانی هلال احمر در دوی آغاز کردیم
(سارز-کووی-۲+ ای که دارای علائم و عوارض متعارفی است که نیاز به بستری شدن دارد)؛ طی ۸ هفته پس
از آن، یک تحول تمام عیار و شگفت‌آور در پذیرش بخش مراقبت‌های ویژه مشاهده گردید. ما هر اندازه
درباره نقش ویتامین D در کنترل تمامی بیماری‌های عفونی، مخصوصاً کووید-۱۹ تأکید کنیم باز هم حق

مطلب را ادا نکرده‌ایم^۱. ما هیچ بیماری را مشاهده نکردیم که سطح ویتامین D وی بالای ۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر ($VDL > 40 \text{ ng/mL}$) باشد و بیش از ۲ تا نهایتاً ۳ روز نیاز به بستری شدن پیدا کند. در نتیجه هیچ توفان سیتوکینی، انعقاد خون بیش از حد، و یا نانتظیمی سیستم گمپلمان دستگاه ایمنی رخ نداد. پیش از این تغییر ما چندین مورد مرگ بیماران کووید-۱۹ را مشاهده کرده بودیم که زیر دستگاه تنفس جان باختند.

ویتامین D تجویزی ما (به همراه درمان‌های مورد نیازی همچون کلروکین (Chloroquin) و رمدزیویر (Remdesivir) و سایر درمان‌ها) به شکل زیر بوده است:

- ۱) یک مرتبه تزریق درون عضله‌ای ۳۰۰ هزار واحد ویتامین D3 (300000-IU, IM)
- ۲) روزانه به میزان ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن فرد (100-IU/Kg/Day)
- ۳) برای ما محرز است که یک تزریق حجیم به تنهایی کافی نیست و بیمار باید به صورت پیوسته، مصرف دوز روزانه را به هدف حفظ میزان مناسب ویتامین ادامه دهد. این رژیم دارویی بسیار ایمن و به دور از هرگونه مسمومیت ناشی از مصرف زیاد است.
- ۴) همچنین، داروی هیدروکسی کلروکین (hydroxychloroquin) سطح ویتامین D بدن (VDL) را کاهش می‌دهد و این یک موضوع اثبات شده است.
- ۵) ویتامین D بیماران بستری را با اندازه‌گیری ویتامین D3 خوراکی اندازه گرفتیم، اما این کار را پس از گذشت فاصله زمانی ۶ روز از تزریق اولیه درون عضله‌ای انجام دادیم.
- ۶) اگر بیمار در مدت زمان کوتاه‌تری بهبود می‌یافت از بیمارستان مرخص شده و ادامه دوز روزانه ویتامین برای وی تجویز می‌شد. سطح ویتامین D این فرد هر ۳ ماه یکبار چک می‌شود/ 60 هر تست چک باید با فاصله زمانی ۶ روز از آخرین مصرف ویتامین D انجام شود.

از آنجایی که ویتامین D3 محلول شونده در چربی است، افزایش میزان آن قطعاً به وزن افراد مرتبط است. به همین خاطر است که در بسیاری از تحقیقات، استفاده از یک دوز ثابت برای رشد سطح ویتامین D در افراد چاق دشوار است. ممکن است همین موضوع دلیل اصلی توفان سیتوکینی و مرگ افراد سالم جوانی باشد که چاق هستند.

هر چند که دوز روزانه مطلوب، بین ۷۰ تا ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن است، ولی به علت در دسترس بودن فراوان کپسول ۵۰ هزار واحدی ویتامین D3 (50000-IU) ما می‌توانیم به افرادی که وزنشان بین ۵۰ کیلوگرم تا ۱۰۰ کیلوگرم است، مصرف ۵۰ هزار واحد ویتامین D3 را به صورت یک بار در هفته پیشنهاد دهیم تا در برابر سندروم‌های توفان سیتوکینی و انعقاد بیش از حد خون که ناشی

از بیماری کووید-۱۹ هستند و همینطور مقابل سایر ویروس‌های دستگاه تنفسی محافظت شوند. کسانی که زیر ۵۰ کیلوگرم و یا بیش از ۱۰۰ کیلوگرم هستند باید دوز روزانه خود را محاسبه کنند.

همچنین شیوه ما برای سایر بیماران یا افراد سالم، در استفاده از مکمل ویتامین D (LLVDS) برای تمامی سنین این است

اگر سطح فعلی فرد از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر کمتر است یا به عبارت دیگر $<30\text{-ng/mL}$:

(۱) ویتامین D3، یک مرتبه تزریق درون‌عضله‌ای به اندازه ۳۰۰ هزار واحد (300000-IU IM)

(۲) مصرف ویتامین D3، بین ۷۰ تا ۱۰۰ واحد در روز به ازای هر کیلوگرم از وزن فرد. به عنوان مثال، برای سطح حداقل (۷۰ واحد):

برای کودک ۱۰ کیلوگی ≤ 700 واحد در روز

برای فرد ۷۰ کیلوگی ≤ 5000 واحد در روز

برای فرد ۱۰۰ کیلوگی ≤ 7000 واحد در روز

اگر سطح فعلی فرد بین ۳۰ تا ۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر است یا به عبارت دیگر $40\text{-}30\text{-ng/mL}$:

(۱) مصرف ویتامین D3، به اندازه ۷۰ تا ۱۰۰ واحد در روز به ازای هر کیلوگرم از وزن فرد.

و اگر سطح فعلی بالای ۴۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر است یا $>45\text{-ng/mL}$:

هیچ درمان مضاعفی نیاز نیست. چند روز دیگر سطح ویتامین D را مجدداً چک کنید تا از عدم خطای آزمایش قبلی اطمینان یابید. اگر نتیجه دوباره همین سطح را نشان داد، هر ۴ ماه یک بار برای آگاهی از سطح ویتامین D خود را دوباره آزمایش دهید.

زمان صحیح برای اندازه‌گیری میزان ویتامین D در بدن، ۶ روز پس از مصرف آخرین دوز

ویتامین D است تا از بالا نمایش دادن مصنوعی ویتامین D در آزمایش اجتناب شود.

متأسفانه بسیاری از همکاران کادر درمانی از موارد بسیار بسیار نادر مسمومیت در اثر مصرف بیش از حد ویتامین D (VDT) وحشت دارند. چنین مسمومیت‌هایی در مصارف بالاتر از ۴۰ هزار واحد در روز (40000 UI/Day) گزارش شده‌اند^{۱۰}. این در حالی است که بالغ بر ۸۸ بیماری، من جمله اختلالات خواب وجود دارند که با رسیدن ویتامین D به سطح ۶۰ تا ۸۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر مرتفع می‌شوند و یا شدت آن‌ها کاهش می‌یابد^۴. ما با تجویز ۱۰۰ واحد در روز به ازای هر کیلو از وزن به طور مستمر (LLVDS)، بیماران خود را به این سطح رساندیم بدون اینکه شاهد مسمومیت (VDT) در آن‌ها باشیم.

نظر به تمامی شواهد علمی اخیر و عملکردهای جدید و متعدد گزارش شده از این پیش‌هورمون، پیشنهاد

ما این است که سطح ویتامین D (VDL) را به بازه‌ای بین ۴۰ تا ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر ($40\text{-}100\text{-ng/mL}$)

به عنوان بازه نُرمال تغییر دهیم و مقدار کمتر از ۴۰ را ناکافی و ناکارآمد لحاظ کنیم.

منابع

١. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988>
٢. <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583>
٣. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164284/#:~:text=Multiple%20studies%20have%20shown%20that,for%20cancer%20prevention%20and%20therapy>
٤. VitaminDwiki.com
٥. <https://europepmc.org/article/ppr/ppr149846>
٦. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/63/3/63_155/pdf
٧. <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/11/649/xml>
٨. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069050/>
٩. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455115/>
١٠. <https://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-d-toxicity?>