

نقش ویتامین D3 در پیشگیری، محافظت و کاهش تظاهرات بالینی طولانی مدت کووید-۱۹

● دکتر داریوش فرهود



متخصص ژنتیک، کلینیک ژنتیک، دانشکده
بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه
علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی
ایران، تهران، ایران

● رعنا حاجیلو



کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، واحد
تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران،
ایران

چکیده

پیش‌زمینه: همه‌گیری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) از ژانویه ۲۰۲۰ بیشتر سیستم‌های اقتصادی بهداشت جهانی را به چالش کشیده است. COVID-19 ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا (SARS-CoV-2)، دارای علائم حاد تنفسی و قلبی است که می‌تواند شدید بوده و به مرگ بیمار ختم شود و همچنین بر سیستم‌های مختلف بدن تأثیر گذارد. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که می‌توان ویتامین D3 را به عنوان مولکول امیدوار کننده‌ای برای پیشگیری، محافظت و کاهش عوارض بیماری کووید-۱۹ پیشنهاد کرد.

روش کار: با توجه به صدمات بسیار زیاد COVID-19 بر سیستم ایمنی، علاقه قابل توجهی به پتانسیل ویتامین D برای بهبود یا جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی مضر وجود دارد. منابع داده و انتخاب مطالعه پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Embase، Clements، Bmj و... از ۲۶ مارس ۲۰۱۱ تا ۹ ژوئن ۲۰۲۳ جست و جو شدند و معیارهای واجد شرایط بودن برای انتخاب مطالعات با استفاده از عبارات جست و جو (کلکلسیفرول یا ارگوکلسیفرول یا ویتامین D2 یا ویتامین D3 یا ویتامین D یا OHD 25 و SARS-CoV-2 یا کرونا ویروس یا کووید یا عفونت تنفسی)، انجام شد.

بنابراین، هدف این بررسی ادغام شواهد پیرامون ویتامین D در رابطه با COVID-19، با هدف سنجش اجماع فعلی

در مورد مکمل ویتامین D به عنوان راهی برای درمان و/یا جلوگیری از شروع یا پیشرفت COVID-19 است. در این مقاله، ما با ارجاع به مطالعات کلیدی و بررسی‌های سیستماتیک که تا به امروز منتشر شده است، مروری بر وضعیت دانش در این زمینه ارائه می‌کنیم.

یافته‌های مطالعات اپیدمیولوژیک: نتایج این بررسی نشان داده که افراد با کمبود ویتامین D3 دارای پیامدهای سلامت و مرگ و میر ناشی از COVID-19 بیشتری بودند. دوزهای بالاتر ویتامین D3 می‌تواند سلامت و بقا را در گروه‌های سنی بالا و همچنین افراد با بیماری‌های زمینه‌ای بهبود بخشد.

نتیجه‌گیری: اثرات بیولوژیکی ویتامین D3 می‌تواند باعث محافظت و ترمیم در سیستم‌های متعدد بدن افرادی شود که تحت تأثیر SARS-CoV-2 قرار گرفته‌اند. مکمل ویتامین D3 به شکل بالقوه‌ای می‌تواند از کاهش بیماری کووید-۱۹ حاد و طولانی مدت، حمایت کند.

واژگان کلیدی: ویتامین D، مزایای سلامت عمومی COVID-19، SARS-CoV-2 طولانی مدت

مقدمه

همه‌گیری COVID-19 در چشم انداز جهانی

بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) یک بیماری عفونی ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا (SARS-CoV-2) است که در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ توسط



سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان یک وضعیت اضطراری بهداشت عمومی با نگرانی بین المللی اعلام شد. تا به امروز، بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی، ۷۶۱،۴۰۲،۲۸۲ مورد عفونت SARS-CoV-2 تأیید و ۶،۸۸۷،۰۰۰ مورد مرگ ناشی از COVID-19 گزارش شده است [۱]. جدای از عوارض شدید و مرگ و میر در چند هفته اول پس از عفونت، تا ۷۰ درصد از بازماندگان COVID-19 ممکن است عوارض طولانی مدت پزشکی را تجربه کنند [۲،۳]. علائم ماندگار پس از عفونت COVID-19 می‌تواند هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد و تا مدت‌ها پس از عاری شدن از ویروس، کیفیت زندگی اشخاص مبتلا را به شدت کاهش دهد. به طور کلی چنین علائمی در ادبیات رایج به عنوان «کووید طولانی مدت» گزارش شده است. به منظور مقابله مؤثر با کووید مزمن، مهم است که افراد آلوده با پیشرفت فعلی همراه باشند و اقدامات پیشگیرانه در مورد کووید مزمن را انجام دهند. به همین منظور، این بررسی ابتدا پیشینه کلی کووید مزمن را معرفی می‌کند و سپس عوامل خطر، شاخص‌های تشخیصی و راهبردهای مدیریتی آن را مورد بررسی قرار می‌دهد. این بررسی به عنوان منبعی مفید برای مردم به منظور درک و آماده شدن برای مقابله با کووید طولانی مدت که در آینده قابل پیش بینی با ما خواهد بود، عمل خواهد کرد.

انجام واکنش‌های جهانی، نرخ آلودگی جهانی SARS-CoV-2 و بار بیماری COVID-19 را به حداقل رسانده است، اما از یک سو به طور ناآهسته‌ای در سطح جهانی در دسترس است و از سوی دیگر اثر بخشی کوتاه مدتی دارد و نیز اخیراً عوارض جانبی برای واکنش‌های جهانی گزارش شده است. در پروتکل‌های وزارت بهداشت، غربالگری عمدتاً بر پایه تشخیص زود هنگام بالینی و کنترل بیماری از مبدأ پیدایش بوده است، تا بر پایه اقدامات پاراکلینیکی. با این حال، توسعه سریع امکانات آزمایشگاهی در سراسر کشور و تولید کیت‌های تشخیصی و سایر ابتکارات راهگشا، از دستاوردهای مهم سامانه آزمایشگاهی تشخیصی طبی کشور بوده است. لزوم گسترش شبکه آزمایشگاهی کشور و حمایت بیشتر از این بعد مهم سلامت و ارتقای توانمندی‌ها و ظرفیت‌ها و اهتمام برای خودکفایی، به ویژه

در مواد مصرفی و فناوری‌های مورد نیاز، از درس‌های مهم برگرفته از این تجربه مهم ملی است [۴]. با وجود اینکه تا امروز هیچ واکسن تأیید شده‌ای برای پیشگیری از بیماری COVID-19 در بازار موجود نیست، اما حدود ۱۲۰ واکسن در سراسر جهان در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی قرار دارند. این واکسن‌ها شامل ویروس‌های ضعیف شده یا غیرفعال شده، وکتورهای ویروسی، پروتئین‌های ویروسی نو ترکیب، ذرات ویروسی یا DNA، واکسن‌ها یا RNA واکسن‌ها می‌باشند.

موانع اصلی بر سر راه تولید واکسن ضد کرونا عمدتاً شامل دو دسته موانع فنی و موانع اجتماعی هستند. موانع فنی شامل انتخاب آنتی ژن مناسب، امکان تولید انبوه، تعیین دوز کارآمد واکسن، تعیین نیاز به دوز یادآور و در صورت نیاز تعیین فاصله بین دوزهای واکسن، احتمال جهش‌های بی اثرکننده واکسن و ایمنی قبلی به کرونا ویروس‌های سرماخوردگی می‌باشند.

چالش‌های اجتماعی در رابطه با تولید واکسن شامل مسائل جدی و اخلاقی در کارآزمایی‌های بالینی انسانی، تضمین ایمنی محصول، تضمین کارایی آن، امتیازات قانونی انتقال فناوری تولید و مسائل دیگر می‌باشد [۵].

بنابراین، لازم است مکانیسم‌های مؤثر دیگری برای حفاظت از جمعیت به ویژه در حضور گروه‌های هنوز واکنش‌ناهنده، محروم و در معرض خطر و پاسخ‌های واکسن کوتاه مدت که نیاز به تقویت‌کننده‌های دائمی دارند یا دارای عوارض جانبی هستند، وجود داشته باشد.

□ پاتوفیزیولوژی SARS-CoV-2 در کوتاه مدت و بلند مدت

شواهدی از پاسخ چند سیستمی در بدن پس از بهبودی از مرحله حاد عفونت COVID-19 وجود دارد. برخی از بیماران از نظر بالینی کاملاً بهبود می‌یابند، با این حال از هر سه بیمار، یک نفر از علائمی شکایت می‌کند که هفته‌ها طول می‌کشد و حتی بخش کوچکی اما قابل توجهی از آن‌ها علائمی دارند که ماه‌ها طول می‌کشد [۶].

عفونت با SARS-CoV-2 در کوتاه مدت و بلند مدت مشکل ساز است. در کوتاه مدت، عفونت ویروسی و «طوفان



سیتوکین» متعاقب آن، ممکن است منجر به علائم خفیف تا شدید فیزیولوژیکی تنفسی، خونی، کلیوی، قلبی و گوارشی شود که احتمال دارد باعث عوارض و مرگ و میر شود. [۷] پس از عفونت، ممکن است بیش از ۵۵ علامت طولانی مدت باقی مانده کووید-۱۹ ایجاد شود یا ادامه یابد که بر سیستم‌های چند گانه اندام با عوارض جدید اضطرابی تأثیر می‌گذارد. این علائم می‌تواند شامل اختلالات ایمنی، متابولیک، اسکلتی-عضلانی و سیستم عصبی مانند ضعف، خستگی، تنگی نفس، سارکوپنی، بی‌اختیاری، نوروپاتی، آنسفالوپاتی، سکته مغزی [۸،۹]، افزایش اختلالات غدد درون ریز مانند دیابت شیرین تازه شروع، باشد [۱۰]. ریزش مو، آنوسمی، دیسگوزی، سردرد، اختلال توجه، بدتر شدن عملکردهای مغز و شناختی، کاهش سلامت روان، از جمله عوارض دیگر [۱۱-۱۳] هستند که اغلب این علائم طولانی مدت کووید-۱۹ تا ۶۰ روز پس از شروع بیماری باقی می‌مانند [۱۴]. افزایش سن، جنس مؤنث، قومیت سفید پوست، سلامت عمومی و روانی ضعیف قبل از همه‌گیری از جمله بیماری‌های متابولیکی، نقص ایمنی، چاقی و آسم، با علائم طولانی مدت همراه است [۱۵-۱۷]. کووید طولانی مدت با افزایش سن فزونی می‌یابد و در بین بیماران نیز شایع‌تر است. با این حال، باید در نظر داشت که در بین بیماران جوان و کسانی که علائم خفیف دارند، در سطح قابل توجهی قرار دارد [۶]. با توجه به اینکه ویروس SARS-CoV-2 پتانسیل حمله به سلول‌ها و بافت‌های حاوی گیرنده ACE2، سلول‌های اندوتلیال روی عروق و اندام‌ها، لکوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک را دارد، این موضوع نشان می‌دهد که به طور بالقوه اثرات زیادی برای ویروس وجود دارد که هنوز ناشناخته است و می‌تواند باعث اختلال در عملکرد سیستم چند عضوی طولانی مدت شود. برخی از این اندام‌ها و بافت‌ها شامل کلیه‌ها، بافت‌های چربی، اعصاب، قلب، پانکراس، بیضه‌ها و غیره است [۱۸]. ما پیشنهاد می‌کنیم که ویتامین D3 می‌تواند یک مولکول بیولوژیکی مقرون به صرفه باشد که چنین اثرات بیولوژیکی متنوعی را روی بافت‌ها و سیستم‌های متعدد اعمال می‌کند [۱۹] و مکانیسم‌های محافظتی و بازسازی را در برابر SARS-CoV-2، COVID-19 حاد و طولانی

مدت، ارتقاء می‌دهد.

ویتامین D3 فواید زیادی برای سلامتی سیستم‌های چند عضوی و تندرستی دارد و نیز ویتامین D3 می‌تواند در بدن انسان پس از قرار گرفتن در معرض نور خورشید، سنتز شود. سنتز از طریق پوست با تبدیل ۷-دهیدروکلسترول به ویتامین D3 (کوله کلسیفرول) آغاز می‌شود. قرار گرفتن ۱۵ دقیقه‌ای نیمی از بدن در معرض نور خورشید، تقریباً ۱۰۰۰۰ واحد بین المللی (IU250 میکرو گرم) تا ۲۰۰۰۰ واحد (IU500 میکرو گرم) ویتامین D3 (کوله کلسیفرول) تولید می‌کند. این موضوع به عوامل مختلفی از جمله مدت قرار گرفتن در معرض نور خورشید و رنگ پوست بستگی دارد. در صورت پرهیز از نور خورشید یا قرار گرفتن کم در معرض نور خورشید به دلیل عرض‌های جغرافیایی مختلف زیست محیطی، ممکن است لازم باشد ویتامین D3 از غذاهایی مانند ماهی روغنی، تخم مرغ، آب میوه یا شیر یا غلات غنی شده و طیف وسیعی از محصولات حیوانی مانند جگر تأمین شود. ویتامین D3 که از طریق پوست سنتز می‌شود، سپس در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 (OH-D3 25) (به نام کلسیدیول) متابولیزه می‌شود و به دنبال آن در کلیه‌ها به شکل بیولوژیکی فعال ۱، ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 تبدیل می‌شود که کلستیریل (OH-2D3 25) نامیده می‌شود. قرار گرفتن منظم در معرض نور خورشید یا مصرف مکمل‌های روزانه می‌تواند از رسیدن به کفایت فیزیولوژیکی ویتامین D3 حمایت کند که با غلظت سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 در یا بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی لیتر به دست می‌آید [۲۰]. آکادمی ملی علوم، مهندسی و پزشکی (NASEM) و نیز قبلاً موسسه‌های پزشکی (IOM)، مقدار توصیه شده رژیم غذایی روزانه (RDA) برای ویتامین D3 را ۶۰۰ واحد بین‌المللی در روز (۱۵ میکروگرم در روز) توصیه می‌کنند. انجمن غدد درون ریز حداقل ۲۰۰۰-۱۵۰۰ واحد بین‌المللی در روز (۵۰-۳۷،۵ میکروگرم در روز) و حداکثر ۴۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز (۱۰۰ میکروگرم در روز) برای بزرگسالان، با ۱۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز (۲۵۰ میکروگرم در روز) به عنوان حد بالای قابل تحمل توصیه می‌کند (سطح UL). کمبودها را می‌توان با مکمل تا ۵۰۰۰ IU در هفته



است، محافظت می‌کند. این بیماری‌ها عبارت‌اند از سرطان، آلزایمر، مولتیپل اسکلروزیس و آرتریت روماتوئید [۲۵]. همچنین ویتامین D3 می‌تواند با «طوفان سیتوکین» ضد التهابی و اثرات فیروتیک مرتبط با COVID-19 مقابله کند. ویتامین D3 بیان فاکتور هسته‌ای تقویت کننده ژن پلی پپتیدی نور کاپا را در مهارکننده آلفا سلول‌های $B (IkB\alpha)$ تنظیم می‌کند که فاکتور رونویسی پیش التهابی فاکتور هسته‌ای کاپا تقویت کننده زنجیره سبک سلول‌های B فعال (NFkB) را مهار می‌کند و در نتیجه باعث کاهش بیان می‌شود. در ژن‌های التهابی در دوز و مکانیسم‌های اختصاصی سلول، ویتامین D3 می‌تواند بیان ژن اینترلوکین‌های IL-1 β ، IL-2، IL-4، IL-6، IL-8، IL-10، IL-15 و اینترفرون گاما (IFN- γ) را تعدیل کند. فاکتور رشد تومور بتا (TGF- β) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) در جهت‌هایی مسیره‌های ضد التهابی و ترمیم بافت را ارتقاء می‌دهند [۲۶، ۲۷].

یک دستورالعمل خاص مرتبط با COVID-19 برای دریافت ویتامین D زودرس است

توصیه آکادمی ملی پزشکی (NAM) مبنی بر ۸۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D در روز برای افراد مسن بر اساس شواهدی است که نشان می‌دهد این ویتامین برای اسکلت بدن مفید است [۲۸] و شواهد نشان می‌دهد این میزان مصرف ممکن است خطر عفونت را نیز کاهش دهد. مارتینو و همکاران در یک متا آنالیز داده‌های شرکت کنندگان در کارآزمایی‌های انجام شده قبل از همه‌گیری کووید-۱۹، دریافتند که دوزهای روزانه یا هفتگی ویتامین D خطر ابتلا به عفونت‌های حاد تنفسی را کاهش می‌دهد و با دوزهای کمتر از ۸۰۰ واحد بین‌المللی در روز، خطر را ۲۰ درصد و دوزهای ۲۰۰۰-۸۰۰ واحد بین‌المللی در روز به طور مشابه ۱۹ درصد خطر ابتلا به عفونت‌های حاد تنفسی را کاهش می‌دهد [۲۹]. اثرات مطلوب ویتامین D بر استخوان و عضله، دلیلی قوی برای حفظ کفایت ویتامین D پس از ترخیص از بیمارستان در بازماندگان COVID-19 که با یک فرآیند توانبخشی دشوار مواجه هستند، ارائه می‌کند.

(۱۲۵۰ میکروگرم در هفته) درمان کرد. توصیه‌های فوق نیازمند تجدید نظر هستند زیرا مطالعات نیاز به غلظت‌های بالاتر ویتامین D3 را برای حفظ سلامت و پیشگیری از بیماری و تنظیم RDAs و ULs بر اساس غلظت‌های پایه ویتامین D3 نشان داده‌اند [۲۳-۲۱]. بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی، مدل حیوانی، ترجمه، مشاهده و بالینی، نقش‌های متنوعی را برای ویتامین D3 در حفظ سلامت و پیشگیری از بیماری تأیید کرده‌اند. ویتامین D3، ماده‌ای مغذی و هورمونی مهم است که اثرات بیولوژیکی خود را از طریق اتصال گیرنده ویتامین D (VDR) و تعدیل رونویسی ژن پایین دست صدها ژن در سیستم‌های اندام متعدد اعمال می‌کند. برخی از نقش‌های ویتامین D3 شامل بهبود عملکردهای مغز مانند شناخت، حافظه و خلق و خو، حمایت از هموستاز کلسیم و بازسازی استخوان، افزایش سلامت قلب و عروق و عملکرد اندوتلیال، تنظیم فشارخون، بهبود ترشح انسولین و حساسیت و حمایت از عملکرد جفت در زنان باردار است [۲۴]. همچنین ویتامین D3 می‌تواند سیستم ایمنی ذاتی و سازگار را تعدیل کند [۲۵]. در اپیتلیوم راه هوایی، ویتامین D3 ترشح پپتیدهای ضد میکروبی مانند β -دفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها را افزایش می‌دهد که ورود سلولی و متعاقب آن تکثیر ذرات ویروس را مهار می‌کنند. ویتامین D3 باعث افزایش تنظیم پروتئین ضد میکروبی کاتیونیک انسانی کاتلسیدین (hCAP18)، در نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، مونوسیت‌ها و سلول‌های B می‌شود. در ماکروفاژها، ویتامین D3 از طریق افزایش سطح کلسیم و اکسید نیتریک، مهار هدف پستانداران راپامایسین (mTOR) اتوفاژی را افزایش می‌دهد و در نتیجه پاک‌سازی سلول‌های آلوده به ویروس را زیاد می‌کند. بنابراین، ویتامین D3 می‌تواند به طور بالقوه بر اختلال SARS-CoV-2 ORF3a در اتوفاژی غلبه کند و لازم است ویژگی‌های تعدیل کننده ایمنی آن در پاسخ به عفونت SARS-CoV-2 بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد. ویتامین D3 یک آنتی‌اکسیدان و عامل ضد التهابی مؤثر است. کافی بودن ویتامین D3 به طور قابل توجهی بدن را در برابر بیماری‌هایی که التهاب نشانه بارز پیشرفت بیماری



نتیجه گیری

مکمل ویتامین D اکنون به یک گزینه کارآمد برای تقویت پاسخ ایمنی برای همه سنین در جلوگیری از گسترش عفونت تبدیل شده است. ویتامین D یک تعدیل کننده ایمنی است که با بهبود پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سازگار و کاهش آبشارهای التهابی، بافت ریه آلوده را درمان می‌کند. مزایای درمانی ویتامین D از طریق تعدیل ایمنی در بیماران COVID-19 بر اساس شواهد موجود ارزیابی و تجزیه و تحلیل شده است. کمبود ویتامین D می‌تواند یک عامل خطر برای عفونت COVID-19 و شدت آن باشد. مکمل ویتامین D ممکن است در بهبود نتیجه بالینی و کاهش مرگ و میر ناشی از COVID-19 مؤثر باشد. با این حال، این مسائل باید با تحقیقات بیشتر در آینده بررسی و تأیید شود. در این بررسی، ما پیشنهاد می‌کنیم که مکمل‌های ویتامین D با تعدیل پاسخ ایمنی به ویروس هم در جمعیت

بزرگسال و هم در کودکان، ممکن است در پیشگیری و یا درمان بیماری عفونت SARS-CoV-2 نقش داشته باشد. خواص ضد ویروسی و آنتی اکسیدانی در مسیریهای متعدد نقش دارد و با مکانیسم‌های مختلف سیستم دفاعی بدن را بهبود می‌بخشد. این ویتامین و ریز مغذی، تأثیر مثبتی در بهبود عفونت COVID-19 دارد. با این حال، کمبود مطالعات پیش بالینی و بالینی مرتبط با ویتامین‌ها و ریز مغذی‌ها در مدیریت COVID-19 وجود دارد. برای بررسی نقش مفید این ویتامین و ریز مغذی‌ها در بیماران COVID-19، مطالعات بالینی مختلفی در حال انجام است. با مرور مطالعات مختلف می‌توان نتیجه گرفت که تجویز مکمل‌های حاوی ویتامین D₃ و ریز مغذی‌های دیگر باید برای بهبود پیامدهای عفونت SARS-CoV در نظر گرفته شود. وضعیت فعلی منجر به تولید چندین واکسن بسیار مؤثر شده و کار برای درمان‌های دارویی هدفمند در حال انجام است.

References:

- 1- Chen, C., et al., Global Prevalence of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review (preprint). 2021.
- 2- Clements, A.C., Spatial and Temporal Data Visualisation for Mass Dissemination: Advances in the Era of COVID-19. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2023. 8(6): p. 314.
- 3- Davis, H.E., et al., Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 2021. 38.
- 4- Tawana, A.M., Lessons learned from the epidemic of viral disease Covid-19. *Journal of Culture and Health Promotion of Academy of Medical Sciences Fourth year, second issue, summer 2020, pages 012 to*.
- 5- Mohammad Hossein Niknam, S.A.A., Youssef Fatahi- A review of covid-19 from the immunological point of view-*Journal of Culture and Health Promotion of Academy of Medical Sciences, A review of covid-19 from the immunological point of view-Journal of Culture and Health Promotion of Academy of Medical Sciences, summer 2020, pages 202 to 2*.
- 6- Nese Yaksi, A.G.T., Ayfer Imre., Long COVID in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Iran J Public Health.* Vol. 51, No.1, Jan 2022, pp.88-95.
- 7- Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
- 8- Silva Andrade, B., et al., Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*, 2021. 13(4): p. 700.
- 9- Al-Olama, M., A. Rashid, and D. Garozzo, COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. *Acta neurochirurgica*, 2020. 162: p. 1495-1499.
- 10- Sathish T. C.Y., Kapoor N., Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes.* 2020. 08. 014.
- 11- VS., S., Become aware of the short and long-term mental health effects of COVID.. 2021. 04. 008.
- 12- Against, G., Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach.. 2020;32(8):1613-20.
- 13- Lopez-Leon, S., et al., More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 2021. 11(1): p. 16144.
- 14- Carfi, A., R. Bernabei, and F. Landi, Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*, 2020. 324(6): p. 603-605.
- 15- Sivan, M., et al., Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. *Journal of rehabilitation medicine*, 2020. 52(8): p. 1-5.
- 16- Garg, M.K., et al., Endocrine involvement in COVID-19: mechanisms, clinical features, and implications for care. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2020. 24(5): p. 381.
- 17- Thompson, E.J., et al., Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nature communications.* 13(1): p. 3528.
- 18- Li MY, L.L., Zhang Y, Wang X.S., Expression of the SARSCoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45.
- 19- Baggerly, C.A., et al., Sunlight and vitamin D: necessary for public health. *Journal of the American College of Nutrition*, 2015. 34(4): p. 359-365.
- 20- Dominguez, L.L., et al., Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*, 2021. 11(4): p. 255.
- 21- Heaney, R.P. and M.F. Holick, Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011. 26(3): p. 455-457.
- 22- mistake., P.D.Tb.VD., *J Prev Med Public Health.* 2017;50(4):278-81.
- 23- LeBlanc, E.S., et al., Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 2015. 162(2): p. 109-122.
- 24- Moukayed, M. and W.B. Grant, Linking the metabolic syndrome and obesity with vitamin D status: risks and opportunities for improving cardiometabolic health and well-being. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2019: p. 1437-1447.
- 25- L Bishop, E., et al., Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR plus*, 2021. 5(1): p. e10405.
- 26- Gilani, S.J., et al., Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2022. 20(2): p. 231-241.
- 27- Ahmed, F., A network-based analysis reveals the mechanism underlying vitamin D in suppressing cytokine storm and virus in SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in immunology*, 2020. 11: p. 590459.
- 28- Del Valle, H.B., et al., Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011.
- 29- Martineau, A.R., et al., Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, 2017. 356.

