

# ویتامین D و آسم: مروری بر مکانیسم‌های مولکولی و مطالعات بالینی

زینب شیروانی فارسانی<sup>۱</sup>، سپیده جهانگیری<sup>۱</sup>، فهیمه چربگو<sup>۲</sup>، سهامه محبی<sup>۲</sup>،  
مهرداد بهمنش<sup>۱و۲\*</sup>

(۱) گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

(۲) گروه نانو زیست فناوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

## چکیده:

نقش ویتامین D در هموستاز کلسیم و متابولیسم اسکلتی شناخته شده است. در طول چند دهه گذشته، شیوع کمبود ویتامین D در کودکان و بزرگسالان افزایش یافته است. اثرات بالقوه ویتامین D در بیماری‌های مختلف تحت بررسی است. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که میزان پایین ویتامین D سرم در افراد مبتلا به آسم با شدت علائم، کاهش عملکرد ریه و همچنین افزایش استفاده از دارو همراه است. مطالعات آزمایشگاهی نیز نشان داده‌اند که ویتامین D باعث افزایش پاسخ استروئید در بزرگسالان مبتلا به آسم می‌گردد. ویتامین D با مهار التهاب از طریق حفظ سلول‌های T تنظیم کننده و القاء مستقیم مکانیسم‌های ذاتی ضد میکروبی، نقش مهمی در سلامت ریه ایفا می‌کند. بنابراین پژوهش‌های بیشتری لازم است تا نقش ویتامین D در حفظ هموستاز مجاری هوایی و کاربردهای تشخیصی و درمانی ویتامین D در مدیریت آسم بطور کامل شناخته شود. این مقاله، مطالعات بالینی فعلی و مکانیسم‌های بالقوه ویتامین D را در بیماری آسم بررسی می‌کند.

واژگان کلیدی: آسم، ویتامین D، VDR، مکانیسم‌های مولکولی

\* نویسنده مسئول:

دکتر مهرداد بهمنش، طبقه چهارم، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، بزرگراه جلال آل احمد، پل نصر، تهران، ایران، پست الکترونیک:

[Behmanesh@modares.ac.ir](mailto:Behmanesh@modares.ac.ir)

## مقدمه:

آسم بعنوان یک بیماری تنفسی مزمن، از شایع‌ترین بیماری‌های گرفتار کننده مردم و موثر بر کیفیت زندگی بیماران در سراسر جهان است. در واقع، آسم التهاب مزمن مجاری هوایی است که در نهایت به افزایش انقباض پذیری عضلات صاف پیرامون مجاری تنفسی منجر می‌گردد. این وضع از جمله عواملی است که سبب تنگی راه هوایی، بیش‌پاسخ<sup>۱</sup> مجاری هوایی، انسداد جریان هوا و علائم کلاسیک خس خس سینه، تنگی نفس، سرفه و اشکال در تنفس می‌شود. داروهای مورد استفاده برای درمان آسم به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند: داروهای با قدرت تسکین سریع که برای درمان علائم حاد استفاده می‌شوند؛ و داروهای کنترل دراز مدت که برای جلوگیری از بروز حملات یا تشدید علائم مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱].

در کشورهای صنعتی غربی، شیوع آسم تا سال ۱۹۶۰، ۲۵ تا ۷۵ درصد در هر دهه افزایش یافته و به همین دلیل آسم به یک نگرانی عمده بهداشت عمومی تبدیل شده است. افزایش شیوع آسم ممکن است تحت تاثیر تغییر عوامل زیست محیطی مرتبط با شیوه زندگی شهری قرار گرفته باشد [۲].

سازوکارهای خاص مسئول این بیماری به مقدار ضعیفی شناخته شده‌اند که بخشی از آن به دلیل ناهمگونی تظاهرات این بیماری در بزرگسالان و کودکان می‌باشد. پاسخ‌های ایمنی نابجای متعددی به وضوح با آسم مرتبط می‌باشند. بطور مثال، سایتوکاین‌های<sup>۲</sup> مترشحه از سلول‌های T کمکی نوع ۲ (Th2)<sup>۳</sup> مانند اینترلوکین‌های<sup>۴</sup> IL-4، IL-5 و IL-13، در مجاری هوایی افزایش بیان می‌یابند که با افزایش آئوزینوفیل‌ها، دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها<sup>۵</sup> و افزایش سطح ایمونوگلوبولین E (IGE) در ارتباطند [۳].

اختلال در تحمل ایمنی، همراه با فعل و انفعالات پیچیده بین سلول‌های واسطه‌های التهابی، در نهایت منجر به راه‌اندازی آسیب مجاری هوایی در طی فرایندی

به نام airway remodeling می‌گردد. این فرآیند شامل هیپرتروفی عضله صاف، هیپرپلازی سلول‌های گابلت<sup>۶</sup> اپیتلیال و رسوب دائمی پروتئین‌های ماتریکس خارجی مجاری هوایی می‌باشد که ممکن است انسداد جریان هوا و علائم تنفسی ناشی از این اختلال را افزایش دهد.

در مطالعات مختلف، فرضیات متعددی در مورد ارتباط آسم با رژیم غذایی پیشنهاد شده است. در میان مواد مغذی و آنتی اکسیدان‌های موجود در این فرضیات، ویتامین D بسیار جالب توجه است. کاهش غلظت ویتامین D در سرم می‌تواند به دلایل مختلف مانند افزایش زمان صرف شده در داخل خانه، کاهش قرار گرفتن در معرض نور خورشید، ورزش کمتر، چاقی و مصرف کلسیم ناکافی صورت پذیرد. علاوه بر این، مطالعات متعدد نشان می‌دهند که ارتباط بین ویتامین D و علائم تنفسی آسم وجود دارد. این ارتباط احتمالا از طریق اعمال اثر ویتامین D بر تنظیم‌های سیستم ایمنی می‌باشد. [۴].

به نظر می‌رسد ویتامین D در ایجاد بیماری آسم نیز نقش داشته باشد که در این صورت ردپای آن را در دوران درون رحمی یا ابتدای زندگی پس از تولد نیز باید جستجو کرد. بیشترین میزان مرگ و میر ناشی از آسم، به علت تشدید بیماری و زیر گروه‌هایی از آسم است که به درمان‌های شایع پاسخ نمی‌دهند. شواهدی مبنی بر تایید نقش ویتامین D در هر دو جنبه از آسم مقاوم و غیر مقاوم به درمان وجود دارد. همچنین ارتباط احتمالی بین شدت بیماری و فعالیت فیزیکی باید مورد توجه قرار گیرد [۵]. ویتامین D با مهار التهاب از طریق حفظ سلول‌های T تنظیم کننده و القا مستقیم مکانیسم‌های ذاتی ضد میکروبی، نقش مهمی در سلامت ریه ایفا می‌کند. بنابراین پژوهش‌های بیشتری لازم است تا نقش ویتامین D در حفظ هموستاز مجاری هوایی و کاربردهای تشخیصی و درمانی آن در آسم بطور کامل شناخته شود. هدف این مطالعه، بررسی شواهد و دلایل کنونی برای نقش بالقوه ویتامین D در بیماری آسم می‌باشد و تلاش مینماید تا بطور اختصار توضیح دهد که چگونه ویتامین D با آسم ارتباط دارد.

<sup>1</sup> Hyperresponsiveness

<sup>2</sup> Cytokines

<sup>3</sup> Type 2 helper T cells

<sup>4</sup> Interleukins

<sup>5</sup> Mast cells degranulation

<sup>6</sup> Goblet-cell hyperplasia

## ویتامین D

ویتامین D، یک ماده مغذی محلول در چربی و یک هورمون استروئیدی است که بعنوان یک تنظیم کننده جذب کلسیم و سلامت استخوان شناخته شده و بیشتر، عملکرد عصبی عضلانی، تمایز سلولی، ترشح انسولین و فشار خون را تنظیم می‌کند. ویتامین D نقش مهمی نیز در تنظیم سیستم ایمنی از طریق برهمکنش بین  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  و گیرنده ویتامین D (VDR) ایفا می‌کند [6].

## بیوسنتز ویتامین D

بیوسنتز ویتامین D در درجه اول با جذب پرتوهای فرابنفش خورشیدی B (UVB)  $280-320\text{ nm}$  و در درجه دوم از طریق مصرف غذاهای غنی از ویتامین D مانند ماهی‌های روغنی، غلات غنی شده و محصولات لبنی شروع می‌شود. پس از قرار گرفتن در معرض تابش UVB،  $7\text{-}10\%$  دهیدروکلوسترول<sup>4</sup> در پوست به پیش ویتامین D و در نهایت به پیش هورمون ویتامین D تبدیل می‌شود که به آن کوله‌کلسی‌فرول<sup>5</sup> (ویتامین  $D_3$ ) نیز می‌گویند. سپس ویتامین  $D_3$  در کبد توسط  $25\text{-}hydroxylase$ <sup>6</sup> به  $25(OH)D_3$  هیدروکسی ویتامین  $D_3$  یا  $25(OH)D_3$  هیدروکسیله می‌شود که متابولیت اصلی ویتامین D در گردش خون است. تحت کنترل پاراتیروئید،  $25(OH)D_3$  توسط  $1\text{-}\alpha\text{-}hydroxylase$ <sup>7</sup> در کلیه به شکل فعال نهایی و بیولوژیکی خود یعنی  $1,25(OH)_2D_3$  و  $1,25(OH)_2D_3$  یا  $1,25(OH)_2D_3$  هیدروکسیله می‌شود که یک تنظیم کننده کلیدی هموستاز کلسیم و فسفات است و آن را کلسی‌تریول<sup>8</sup> نیز می‌نامند. سپس  $1,25(OH)_2D_3$  از طریق خون در سراسر بدن به سلول‌های مختلفی که VDRها را بیان می‌کنند منتقل می‌شود (شکل ۱). از آنجا که اکثر سوخت و ساز ویتامین D در پوست رخ می‌دهد، تصور می‌شود که چندین عامل از جمله سن، چربی بدن، میزان ملانین پوست و متغیرهای دیگر مانند

عرض جغرافیایی، مقدار و درجه قرار گرفتن در معرض نور خورشید و استفاده از کرم‌های ضد آفتاب با حفاظت از UV بر متابولیسم ویتامین D در پوست اثر گذارند. ارتباط این عوامل قبلا در مطالعات اپیدمیولوژی، با کمبود ویتامین D مشخص شده است [7].

## خواص ضد التهابی ویتامین D در ارتباط با آسم

دامنه اعمال بیولوژیکی ویتامین D بسیار فراتر از آن است که تنها محدود به متابولیسم کلسیم و هموستاز فسفات و یا متابولیسم استخوان تصور گردد. VDRها در سلول‌های سیستم ایمنی بدن مانند سلول‌های فعال شده T و B، مونوسیت‌ها، سلول‌های ارایه دهنده آنتی‌ژن<sup>9</sup> (APC) شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک یافت می‌شوند که بطور معمول این سلول‌ها در متابولیسم استخوان درگیر نیستند [8]. سلول‌های ایمنی نیز دارای سیستم آنزیمی لازم برای فعال سازی  $1,25(OH)_2D_3$  می‌باشند.  $1,25(OH)_2D_3$  قادر است از غشای سلولی عبور کند و درون سلول از طریق اتصال به VDR در هسته اعمال اثر نماید [6].

علاوه بر این، ویتامین D در عفونت تنفسی نیز درگیر است به گونه‌ای که پیام رسانی گیرنده‌های Toll-like را از طریق افزایش سنتز پپتید ضد میکروبی Cathelicidin انسانی، تسهیل می‌کند. ویتامین D اثرات مستقیمی بر روی سلول‌های هدف خود نیز دارد که ممکن است مربوط به اختلالات التهابی مجاری هوایی باشد. در حالی که ویتامین D قادر به سرکوب IL-17 و بیان IL-13 (با واسطه IL-4) می‌باشد، می‌تواند تعادل Th1/Th2 را نیز به سمت ارجحیت Th2 تغییر دهد. این اعمال متضاد ممکن است به علت عمل مستقیم ویتامین D بر سلول‌های CD4+ T cells، به منظور تحریک جمعیتی از سلول‌های regulator T cells ترشح کننده IL-10 باشد [9].

بطور کلی، تمام مطالعاتی که با استفاده از مدل موشی و یا سلول‌های انسان انجام شده است، در مورد ظرفیت ویتامین D در مهار تکثیر سلول‌های T و پاسخ‌های Th1 توافق دارند. اخیرا نشان داده شده است که ویتامین D پاسخ‌های Th17 را مهار می‌کند [10] که این نکته ممکن است در بیماری‌های تنفسی مقاوم به استروئید

<sup>1</sup> 1,25 dihydroxy vitamin D

<sup>2</sup> Vitamin D Receptor (VDR)

<sup>3</sup> Ultra Violet B (UVB)

<sup>4</sup> 7-dehydrocholesterol

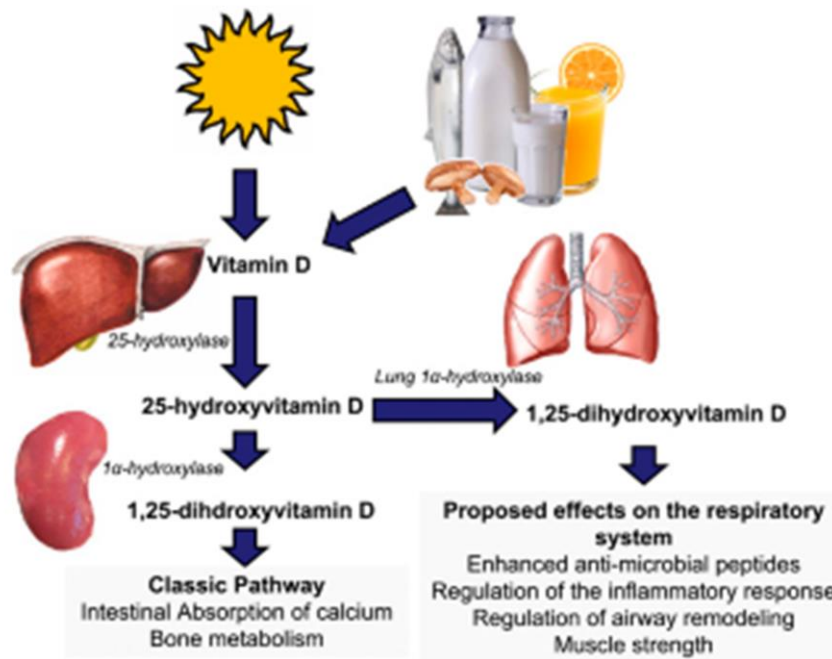
<sup>5</sup> Cholecalciferol

<sup>6</sup> 25-hydroxylase

<sup>7</sup> 1-alpha-hydroxylase

<sup>8</sup> Calcitriol

<sup>9</sup> Antigen Presenting Cells (APC)



شکل ۱ - ویتامین D در پوست بوسیله اشعه UVB خورشید یا از منابع غذایی محدودی همچون ماهی، قارچ و خوراکی‌های غنی شده همچون شیر و آب پر تقال تولید می‌شود. ویتامین D<sub>3</sub> وارد جریان خون شده و بوسیله آنزیم کبدی ۲۵-هیدروکسیلاز هیدروکسیله شده و فرم 25(OH)D<sub>3</sub> را در چرخه خون (با نیمه عمر ۳ هفته) تشکیل می‌دهد. سپس 25(OH)D<sub>3</sub> وارد کلیه شده و بوسیله ۱-آلفا هیدروکسیلاز هیدروکسیله شده و شکل هورمونی ویتامین D یعنی 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> را تولید می‌کند. بافت‌هایی چون اپی‌تلیال پوشاننده ریه و سلول‌های ایمنی حاضر در ریه نیز حاوی ۱-آلفا هیدروکسیلاز برای تولید مقادیر محلی 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> هستند. اثر محتمل 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> که توسط سلول‌های اپی‌تلیال ریه تولید می‌شود، شامل افزایش تولید پپتید ضد میکروبی، تنظیم پاسخ التهابی و تغییر شکل مجاری هوایی است. شاید ویتامین D در فعالیت ماهیچه‌های تنفسی نیز نقش داشته باشد.

بنابراین، محققان نتیجه گرفتند که ویتامین D برای تولید التهاب با واسطه Th2 در مجاری هوایی مورد نیاز است [۱۳]. مطالعات حاکی از آنند که کمبود ویتامین D ممکن است ساختار ریه‌ها را تغییر دهد که آن نیز ممکن است به اختلال در عملکرد منجر شود. همچنین بررسی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که شاید اثرات وابسته به دوز باشند. به طور مثال، در حالی که 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> تولید سیتوکین از هر دو نوع سلول Th1 و Th2 را در کشت سلول‌های CD4 + T cell انسان مهار می‌کند، غلظت بسیار بالای 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> موفق به مهار و یا حتی افزایش پاسخ‌های Th2 نمی‌شود. همتای این قضیه در داخل بدن انسان نیز وجود دارد. Hypponen و همکاران، اخیراً نشان دادند که یک رابطه معنادار اما غیر خطی بین 25(OH)D<sub>3</sub> سرم و Ige وجود دارد [۳].

حائز اهمیت باشد. با این حال گزارش‌های ضد و نقیض از اثرات ویتامین D بر روی پاسخ‌های Th2 وجود دارد [۱۱]. درمان با ویتامین D منجر به کاهش غلظت IL-4 در مایع لواژ برونکوآلوئولار<sup>۱</sup> (BAL) و یک پاسخ التهابی ضعیف در مدل موشی بیماری تنفسی وابسته به Th2 می‌گردد. همچنین در یک مدل موشی با التهاب ائوزینوفیلی، اختلال فراخوان ائوزینوفیل‌ها، کاهش سطح IL-5 و نقشی برای سایتوکاین‌های تنظیمی TGF-β و IL-10 نشان داده شده است [۱۲]. با این حال مطالعات دیگر نشان داده‌اند که تزریق 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> به موش‌ها هیچ تاثیری در شدت بیماری تنفسی آلرژیک هوایی ناشی از اوبومین<sup>۲</sup> ندارد و بیماری تنفسی آلرژیک موش‌های دچار VDR سرکوب شده پیشرفت نمی‌کند.

<sup>1</sup> Bronchoalveolar Lavage (BAL)

<sup>2</sup> Ovalbumin

## ارتباط اپیدمیولوژیک کمبود ویتامین D و آسم

اطلاعات اپیدمیولوژیک اخیر، ارتباطی بین کمبود ویتامین D و ابتلا به آسم را پیشگویی می‌کند. آسم بیماری است که با تغییر دادن مجاری هوایی و علایم برگشت پذیر در انسداد آن و پاسخ بیش از حد به التهاب در این مجاری بروز می‌یابد. مشخص شده که کمبود ویتامین D خطر تشدید آسم حاد را که نیازمند مراقبت اورژانس و بستری شدن می‌باشد، افزایش می‌دهد [۱۴]. بررسی نتایج NHANES III نشان می‌دهد، بیماران مبتلا به آسم که کمبود ویتامین D نیز دارند  $[25(OH)D_3 < 10mg/L]$ ، نسبت به آن‌هایی که دارای غلظت  $25(OH)D_3$  سرمی بیش از  $30 mg/L$  هستند، میزان بالاتری از عفونت‌های مجاری تنفسی را نشان می‌دهند ( $59\% vs. 22\%; P < 0.001$ ). برخی از مطالعات مقطعی که در بزرگسالان و کودکان انجام شده، نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D با عملکرد ضعیف ریه، خس خس کردن و کنترل آسم مرتبط بوده است [۱۵].

## ویتامین D و کنترل آسم

یک مطالعه مقطعی بر روی ۶۱۶ کودک مبتلا به آسم در Costa Rica نشان داد که در غلظت‌های بالاتر سرمی  $25(OH)D_3$  تجویز داروهای ضد التهابی و بستری شدن ضرورت کمتری دارد [۱۶]. البته مطالعات مختلف از کشورهای دیگر، نتایج مختلفی از ارتباط بین کمبود ویتامین D و آسم را نشان می‌دهند [۱۷]. Sutherland و همکاران گزارش کرده‌اند که در بیماران مبتلا به آسم، غلظت سرمی بیشتر  $25(OH)D_3$  با FEV1 بالاتر مرتبط است [۱۸]. همچنین، غلظت سرمی بالاتر  $25(OH)D_3$ ، با کاهش بیش‌پاسخ مجاری هوایی و بهبود پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها رابطه دارد [۱۸]. برخی مطالعات ارتباط معکوسی میان سطح سرمی  $25(OH)D_3$  و تجویز داروهای استروئیدی در بیماران آسمی و نیز ارتباط مستقیم آن با FEV1، predicted FEV1% و FEV1/FVC یافته‌اند. همچنین Searing و همکاران با آنالیز *in vitro* سطوح MKP-1 و IL-10، در گروه تیمار ترکیبی دگزامتازون و ویتامین D در قیاس با گروه تیمار با دگزامتازون، شاهد پاسخ التهابی کاهش یافته‌ای بوده‌اند. این شواهد، به این

گمانه زنی منتهی می‌شود که شاید ویتامین D اثر استروئیدها را در بیماران آسمی قوی‌تر می‌نماید [۱۹]. مطالعه برنامه مدیریت دوران کودکی آسم، به طور تصادفی کودکان دارای آسم ملایم تا متوسط مزمن را برای استفاده رایج داروهای کنترلی طبقه بندی کرده است. آنان دریافتند که کودکان مبتلا به کمبود ویتامین D در خطر بیشتری برای تشدید آسم حاد، با نیاز به بستری شدن و مراقبت‌های اورژانسی هستند [۲۰].

## مکانیسم های ویتامین D در پاتوفیزیولوژی آسم

اثرات ویتامین D بر پاتوفیزیولوژی آسم به خوبی شناخته نشده است. بسیاری از محققین بر روی توانایی ویتامین D در تعدیل پاسخ‌های التهابی ایمنی در بیماران آسم تمرکز کرده‌اند، با این حال مکانیسم‌های دیگری نیز ممکن است اثرگذار باشند. مطالعات انجام شده در مدل‌های موشی آسم مشخص کرده‌اند که شکل هورمونی ویتامین D، پاسخ لنفوسیت‌های regulatory T cells را از Th1 به سمت فنوتیپ غالب کمتر التهابی Th2، تغییر می‌دهد [۲۱].

مطابق بررسی‌های *in vivo* حدس زده می‌شود که ویتامین D تولید IL-10 (سیتوکین ضد التهابی دخیل در پاتوژنز آسم) از سلول‌های T را در هر دو نوع بیماران آسمی حساس و مقاوم به استروئید افزایش می‌دهد [۲۲]. برخلاف آن، Hypponen و همکاران دریافتند که ارتباط U شکلی بین سطح سرمی  $25(OH)D_3$  و IgE در بزرگسالان انگلستان وجود دارد. احتمالاً این یافته دلالت بر آن دارد که غلظت‌های زیاد یا کم  $25(OH)D_3$ ، خطر بروز بیماری‌های آلرژیک همچون آسم را افزایش می‌دهد. فرضیه‌ای که هم اکنون در حال بررسی می‌باشد آن است که ویتامین D بطور بالقوه پاسخ التهابی در آسم را کاهش می‌دهد و در نهایت منجر به کاهش مقدار مصرف داروهای ضد التهابی همچون گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود [۳].

همچنین ممکن است ویتامین D، متالوپروتئینازهای ماتریکس<sup>۱</sup> (MMP) را که در تغییر شکل مجاری هوایی شرکت دارند، تنظیم نماید. Song و همکاران دریافتند که در *in vitro* پیش تیمار سلول‌های ماهیچه‌ای صاف مجاری هوایی انسان با  $1,25(OH)_2D_3$ ، موجب

<sup>1</sup> Matrix Metalloproteinase (MMP)

### نتیجه گیری

تاکنون شواهد قابل توجه‌ای حاکی از اثر ویتامین D به عنوان یک عامل مرتبط با بسیاری از بیماری‌های مزمن ریوی از جمله آسم بدست آمده است. اما سوال این است که آیا کمبود ویتامین D با شروع آسم مرتبط است یا اینکه کمبود ویتامین D با بروز بیماری آسم و یا درمان آن ارتباطی دارد؟ با گسترده‌تر شدن مطالعات در این زمینه، نیاز به مصرف ویتامین D در گروه‌های بزرگ‌تری از بیماری‌های تنفسی خاص، افزایش خواهد یافت. از این رو تحقیقات بیشتری جهت مطالعه مکانیسم‌های احتمالی که در آن ویتامین D نقش محافظتی یا درمانی در بیماری آسم ایفا می‌کند، مورد نیاز است.

### منابع:

- 1) Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010; 181(4):315-323.
- 2) Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: new perspectives from studies on acute exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(5):963-972.
- 3) Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE: a significant but nonlinear relationship. *Allergy*. 2009;64(4):613-620.
- 4) Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(2):124-132.
- 5) Foong RE, Zosky GR. Vitamin D Deficiency and the Lung: Disease Initiator or Disease Modifier? *Nutrients*. 2013;5:2880-2900.
- 6) Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(3):266-281.
- 7) Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010;39(2):243-253.
- 8) Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*. 2008;4(2):80-90.
- 9) Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated

می‌گردد که تولید MMP-9 و ADAM33<sup>1</sup> در هنگامی که این سلول‌ها به سرم افراد آسمی منتقل می‌شوند، کاهش یابد. این اثر مهار بر روی MMP-9 و ADAM 33 می‌تواند حاکی از آن باشد که وجود مقدار کافی ویتامین D در بیماران آسمی، در طول زمان می‌تواند از باریک‌تر شدن مجاری تنفسی جلوگیری کند. در مجموع، گمان می‌رود که ویتامین D با تغییر در توازن Th1 و Th2 نقشی سودمند در پاتولوژی آسم، کاهش التهاب، تنظیم MMP و کاهش تغییر شکل مجاری تنفسی دارد [۲۳].

### ژنتیک ویتامین D و آسم

برخی از مطالعات به همبستگی ژنتیکی بین ویتامین D و آسم در جمعیت‌های بزرگ پرداخته‌اند که تعدادی از آنها ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های VDR و آسم را مورد بررسی قرار داده‌اند [۲۵،۲۴]. در تعداد بسیار کمی از پژوهش‌ها نیز پیوستگی میان آسم و پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های دیگری که در سنتز، دسترسی زیستی و متابولیسم ویتامین D درگیر هستند مطالعه شده است. بطور مثال در مطالعه‌ای، همبستگی ضعیفی بین چند ژن مسیر متابولیسم ویتامین D با آسم و آلرژی یافت گردید [۲۶]. در یک مطالعه دیگر نیز همبستگی هاپلوتایپی بین ژن CYP24A1 (آنزیم اصلی مسیر متابولیسم ویتامین D) و متابولیت‌های ویتامین D در افراد آسمی یافت شد [۲۷]. همچنین Schlingmann و همکاران جهشی در ژن CYP24A1 را یافتند که حساسیت بیشتر به ویتامین D را شرح می‌دهد. این محققین نشان دادند که چنین جهشی می‌تواند یک فاکتور خطر ژنتیکی برای شروع برخی از بیماری‌ها باشد [۲۸]. در سال ۲۰۱۳ نیز مطالعه‌ای بر روی ژن‌های مسیر ویتامین D انجام شد. این مطالعه نشان می‌دهد که ژن‌های مذکور در زمان تکوین رویان در ریه‌ها فعال هستند و با استعداد ابتلا به آسم و تنظیم در آسم مرتبط می‌باشند [۲۹]. این نتایج مقدماتی نشان می‌دهد که اجزای ژنتیکی ممکن است مسبب وضعیت ویتامین D در افراد مبتلا به آسم باشند. مطالعات بیشتری به منظور روشن شدن نقش فاکتورهای ژنتیکی در مقابل فاکتورهای محیطی در وضعیت ویتامین D در جمعیت مبتلایان به آسم لازم است.

<sup>1</sup> ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase)

- 22) Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10 secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116(1):146-155.
- 23) Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology*. 2007;12(4):486-494.
- 24) Saadi A, Gao G, Li H, Wei C, Gong Y, Liu Q. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study. *BMC Medical Genetics*. 2009;10(71):1-7.
- 25) Vollmert C, Illig T, Altmüller J, et al. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis—exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(12):1841-1850.
- 26) Bossé Y, Lemire M, Poon AH, et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respiratory Research*. 2009;10(98):1-10.
- 27) Wjst M, Altmüller J, Faus-Kessler T, Braig C, Bahnweg M, André E. Bahnweg M, André E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respiratory Research*. 2006;7:60.
- 28) Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*. 2011. 365(5):410-421.
- 29) Kho AT, Sharma S, Qiu W, et al. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. *BMC Medical Genomics*. 2013;6(47):1-9.
- human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311(5768):1770-1773.
- 10) Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *The Journal of Immunology*. 2009;182:4624-4632.
- 11) McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *The Journal of Immunology*. 2008;181:4089-4097.
- 12) Taher YA, van Esch BC, Hofman GA, et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role for IL-10 and TGF-beta. *The Journal of Immunology*. 2008;180:5211-5221.
- 13) Wittke A, Weaver V, Mahon BD, et al. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *The Journal of Immunology*. 2004;173:3432-3436.
- 14) Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermato-Endocrinology*. 2012.4(2):137-145.
- 15) Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. Vitamin D and asthma in children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2012;13(4):236-243.
- 16) Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(9):765-771.
- 17) Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(3): 437-441.
- 18) Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(7):699-704.
- 19) Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(5):995-1000.
- 20) Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126(1):52-58.
- 21) Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunology And Allergy Clinics of North America*. 2010;30(3):397-409.

# Vitamin D and asthma: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies

Zeinab Shirvani Farsani<sup>1</sup>, Sepideh Jahangiri<sup>1</sup>, Soham Mohebi<sup>2</sup>,  
Fahimeh Charbgoos<sup>2</sup>, Mehrdad Behmanesh<sup>1,2\*</sup>

- 1) Department of Genetic, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
- 2) Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

## **Abstract:**

Vitamin D is classically recognized for its role in calcium homeostasis and skeletal metabolism. Over the last few decades, vitamin D deficiency has increased in prevalence in adults and children. Potential extra skeletal effects of vitamin D have been under investigation for several diseases.

Epidemiologic data suggest that low serum vitamin D in patients with asthma is associated with more symptoms, exacerbations, reduced lung function, increased medication usage and severe disease. In vitro studies have demonstrated that vitamin D enhances steroid responsiveness in adult asthmatics. Vitamin D may play an important role in pulmonary health by inhibiting inflammation, in part through maintaining regulatory T cells, and direct induction of innate antimicrobial mechanisms.

More research is required to fully understand the role of vitamin D in the maintenance of airway homeostasis and address its diagnostic and therapeutic implications, however, the future investigations may show that vitamin D has some roles in asthma management. This review will examine the current clinical literature and potential mechanisms of vitamin D in asthma diseases.

**Keywords:** Asthma, Vitamin D, VDR, molecular mechanisms

---

## \* Corresponding Author:

Mehrdad Behmanesh, PhD. Department of Genetic, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. Email: [behmanesh@modares.ac.ir](mailto:behmanesh@modares.ac.ir)