

# نتایج عملکردهای ویتامین D در سلامت و تندرستی

• سیده نگار مدرس صدرانی

کارشناس ارشد بیوشیمی و کارشناس مسئول آزمایشگاه‌های

مراکز بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

[sn.modarres@yahoo.com](mailto:sn.modarres@yahoo.com)



## چکیده

مختلف و معقول از نظر فیزیولوژی ارائه می‌کند که ادعا می‌شود توسط ویتامین D فراهم می‌گردد و از طرح‌های پیشنهادی برای انجام آزمایش‌های بالینی حمایت می‌کند. سیستم ویتامین D نقش حیاتی در حفظ کلسیم و فسفات پلاسما و هومئوستاز (ثبات و توازن) معدنی استخوان بازی می‌کند. شواهد اخیر تایید می‌کند که هومئوستازی کلسیم پلاسما فاکتور مهمی در تنظیم فعالیت ویتامین D دارد. فعالیت‌های ویتامین D در اسکلت شامل تحریک یا مهار باز جذب استخوان و مهار یا تحریک تشکیل استخوان است. سه نوع سلول عمده استخوان که اوستئوبلاست‌ها، اوستئوسیت‌ها و اوستئوکلاست‌ها هستند می‌توانند از طریق

گزارش‌های توصیف خطرات مهم سلامتی به علت عدم کفایت وضعیت ویتامین D همچنان علاقه قابل توجهی در میان جوامع پزشکی و جوامع غیر حرفه‌ای ایجاد کرده است. تحقیقات اخیر درباره فعالیت‌های مختلف مولکولی سیستم ویتامین D شامل گیرنده هسته‌ای ویتامین D و گیرنده‌های دیگر برای ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D و متابولیسم ویتامین D شواهدی ارائه کرده است که سیستم ویتامین D در میان طیف وسیعی از بافت‌ها مشابه دیگر گیرنده‌های هسته‌ای هورمون‌ها، فعالیت‌های بیولوژیکی انجام می‌دهد. این دانش، خواص درمانی



عفونت‌های تنفسی، بیماری‌های خود ایمنی و استفاده و هزینه خدمات بهداشتی ارتباط دارد.

شک و تردید و بحث‌های قابل توجهی همچنان در مورد چنین اثرات گسترده از چیزی که برخی پزشکان آن به عنوان یک ماده غذایی ساده در نظر می‌گیرند وجود دارد. چنین شکی به خصوص از اثر ادعاهای ساخته شده بر اساس شواهد ضعیف است. با این وجود، چنانچه بیولوژی سلولی پیچیده ویتامین D مانند متابولیسم آن و حالت‌های مولکولی فعالیت، همچنان روشن می‌شوند، قبول چنین فعالیت‌های وسیع الطیف افزایش یافته است. فعالیت ویتامین D دست کم دو عنصر لازم دارد متابولیسم برای سنتز متابولت فعال بیولوژیکی ۱,۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D (1,25D) و گیرنده پروتئینی که حداقل دو تا از آن به خوبی توصیف شده است. این‌ها شامل گیرنده هسته‌ای کلاسیک و گیرنده شدیداً پیوسته به غشا، هستند. کاملاً امکان‌پذیر است که شاید در آینده گیرنده‌های دیگری همراه با لیگاندهای فیزیولوژیکی مرتبط برای این گیرنده‌ها کشف شوند. درک فعلی ما از متابولیسم ویتامین D در پوست پس از مواجهه با نور ماورای بنفش (UVB) شکل می‌گیرد. هیدروکسیلاسیون متوالی در موقعیت‌های ۲۵ و ۱ ویتامین جهت تشکیل 1,25D به خوبی توصیف شده است. مقدار بحرانی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم جهت پیشگیری از ریکتری در کودکان و نر می استخوان 20nmol/L است که پایین تر از مقدار لازم برای کاهش خطر شکستگی‌های استئوپروتیک است که آنها نیز در مقدار بیشتر از 60nmol/L همراه با مقدار کافی کلسیم غذایی کاهش می‌یابند.

**اندوکراین و اتوکراین / پاراکراین متابولیسم ویتامین D**  
فعالیت کلیوی آنزیم ۲۵- هیدروکسی ویتامین D-1 آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) مسئول سنتز 1,25D پلازما است و در افراد غیر باردار سالم، به نظر می‌رسد سنتز کلیوی تنها منبع پلاسمایی 1,25D است. فعالیت اندوکرینی 1,25D با تنظیم هومئوستاز کلسیم و فسفات پلاسمایی، همچنین محافظت آشکار در برابر ریکتری، بیماری متابولیک استخوان، در کودکان و نر می استخوان

گیرنده هسته‌ای ویتامین D به ویتامین D پاسخ دهند و جهت فعال کردن گیرنده ویتامین D و تنظیم بیان ژن، ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را به ۱,۲۵- دی هیدروکسی متابولیزه می‌کنند. جذب کلسیم مواد غذایی با متابولیسم ویتامین D در سطح هردو بافت کلیه و استخوان میانکنش دارد این میانکنش به طور مستقیم یا فعالیت کاتابولیکی بر روی استخوان از طریق سیستم آندوکرینی زمانی که جذب کلسیم ناکافی است یا فعالیت آنابولیکی از طریق اتوکرینی استخوان یا سیستم پاراکرینی زمانی که جذب کلسیم کافی است، صورت می‌گیرد.

**کلمات کلیدی:** ویتامین D، بیماری‌های متابولیک استخوان، نر می استخوان، پوکی استخوان، شکستگی استخوان، کلسیم، ۲۵- هیدروکسی ویتامین D

#### مقدمه

گزارش‌های توصیف خطرات سلامتی مهم به علت عدم کفایت وضعیت ویتامین D همچنان علاقه قابل توجهی در میان جوامع پزشکی و جوامع غیر حرفه‌ای ایجاد کرده است. تعداد نشریات علمی درباره ویتامین D توسط پایگاه اطلاعاتی PubMed ایندکس شده است که پس از سال ۲۰۰۹ هر ساله ۲۰-۱۵٪ افزایش یافته است. بسیاری از آنها ارتباط بین وضعیت پایین ویتامین D و افزایش خطر بیماری‌های مختلف را توصیف کردند. سطح بالای مدارک (مرور سیستماتیک نتایج آزمایش‌های کنترلی تصادفی) نشان می‌دهد که سطح کافی ویتامین D کودکان را در برابر ریکتری (یا نر می استخوان در بزرگسالان) و از شکستگی‌های استئوپورتیک، افتادگی و مرگ و میر زودرس محافظت می‌کند. اثر مقدار کافی ویتامین D در کاهش خطر سه شرایط آخر به خصوص در افراد ضعیف مسن نشان داده شده است. متا آنالیز اخیر نشان داده که حتی در افراد جوان تر از ۶۵ سال مقدار ویتامین D نسبت عکسی با مرگ و میر دارد اگر چه اثر آن بیشتر از اثر آن در افراد مسن تر نیست. شواهد رده پایین مانند آزمایش‌های کنترلی تصادفی، مطالعات مقایسه‌ای با یا بدون کنترل (نمونه شاهد) همزمان و مجموعه مطالعات موردی پیشنهاد کرده که مقدار کم ویتامین D با افزایش خطر سرطان، بیماری قلبی- عروقی،

اجرا برای انسان است. این احتمال وجود دارد که چنین فعالیت‌های اتوکرینی/پاراکرینی 1,25D در بافت‌های دیگر اعمال می‌شود بنابراین تنظیم فیزیولوژی اختصاصی بافت همراه با داده برای بافت‌های کولون، سینه در دسترس است. یک مکانیسم شایع در این بافت‌های مختلف، مهار تکثیر سلول و افزایش بلوغ سلولی است. صریحا چنین فعالیت‌هایی می‌توانستند با خطر سرطان ارتباط داشته باشند.

### فعالیت‌های مولکولی ویتامین D و گیرنده ویتامین D

#### ۱. تنظیم رونویسی ژن

ویتامین D یکی از فعالیت‌های بیولوژیکی خود را از طریق اتصال متابولیت 1,25D به VDR کلاسیک هسته‌ای اعمال می‌کند که به عنوان فاکتور رونویسی هسته‌ای مشابه دیگر هورمون‌های استروئیدی عمل می‌کند. نشان داده شده VDR در ۳۱ بافت از ۳۹ بافت استخراج شده از موش‌های جوان بیان می‌شود. اگر چه فقط ۷ مورد از این بافت‌ها مقدار بالایی از mRNA ی VDR را نشان می‌دهند. خوشه بندی سلسله‌ای بیان گیرنده هسته‌ای در بافت نشان می‌دهد که VDR نزدیک ترین ارتباط را با گیرنده‌های هسته‌ای تنظیم کننده متابولیسم اسیدهای صفراوی و گزنوبیوتیک دارد. VDR رونویسی ژن را پس از اتصال به 1,25D با تشکیل هترودایمر با پروتئین گیرنده رتینوئید (RXR)X تحریک می‌کند؛ که RXR به توالی اختصاصی VDR ژن متصل می‌شود. ژن‌های پاسخ دهنده به ویتامین D به وسیله رمز ژنتیکی عنصر کنترلی ویژه به نام عنصر پاسخ به ویتامین D (VDRE) در ناحیه تنظیمی ژنوم تعریف می‌شوند که اغلب اما نه همیشه، نزدیک محل شروع رونویسی ژن قرار دارد. اتصال کمپلکس 1,25DVDR-RXR به VDRE به کارگیری و تجمع کمپلکس‌های بسیار بزرگ پروتئین‌های فعال کننده را شروع می‌کند. این کمپلکس تراکم موضعی کروموزوم را به وسیله فعالیت‌های آنزیم‌ها بازسازی می‌کند این آنزیم گروه‌های استیل یا متیل را به/از هستیون‌ها اضافه/حذف می‌کند. کمپلکس آنزیم RNA پلیمراز را به جایگاه شروع رونویسی فراخوانی می‌کند که سنتز mRNA ی ژن‌های

در بزرگسالان شدیداً در ارتباط است. سنتز کلیوی 1,25D پلاسمایی عمدتاً به واسطه تنظیم بیان کلیوی ژن کد کننده آنزیم ۲۵- هیدروکسی ویتامین D-1-آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) شدیداً تنظیم می‌شود که در آن هورمون پاراتیروئید، FGF23 و کلسیم پلاسمایی از طریق گیرنده حسگر کلسیم نقش کلیدی را بازی می‌کنند.

1,25D فعالیت‌های اتوکرینی و پاراکرینی نیز اعمال می‌کند زیرا در طیف وسیعی از بافت‌ها به واسطه بیان CYP27B1 سنتز می‌شود. هیچ شواهدی وجود ندارد که سنتز 1,25D در این بافت‌های غیر کلیوی در مقدار 1,25D پلاسمایی مشارکت داشته باشد. فعالیت‌های اتوکرینی و پاراکرینی 1,25D اهمیت فیزیولوژیکی آنها در پوست به خوبی توصیف شده است در پوست آن مسئول تنظیم تکثیر و بلوغ کراتینوسیت‌ها شامل تشکیل سد نفوذ پذیری در پوست، همچنین ایمنی ذاتی، چرخه فولیکول مو و سرکوب شکل گیری تومور است. هر کدام از این فعالیت‌ها نیازمند گیرنده هسته‌ای ویتامین D (VDR) است. فعالیت‌های اتوکرینی/پاراکرینی به خوبی در هر دو سلول‌های استخوان انسان و جوندگان توصیف شده است که نشان می‌دهد سنتز موضعی 1,25D از ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در شرایط *In vitro* (آزمایشگاهی) تکثیر استئوبلاست را مهار و بلوغ استئوبلاست‌ها، رسوب مواد معدنی در استخوان را تحریک می‌کند. اثرات 1,25D بر روی سلول‌های شبه استئوبلاست بستگی به مرحله بلوغ آنها دارد. برای مثال تحریک بیان استئوبلاستی فعال کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپای B (RANKL) توسط 1,25D فقط در استئوبلاست‌های نابالغ رخ می‌دهد. شواهد *In vivo* نیز از مدل جوندگان وجود دارد و این مفهوم را حمایت می‌کند که سنتز 1,25D در سلول استخوانی، همئوستازی استخوان را توسط تنظیم کاهشی مقدار mRNA ی RANKL در تمام سلول‌ها تنظیم کرده و زمان لازم برای تشکیل استخوانی استئوبلاست را افزایش می‌دهد. داده‌های بالینی مهم پیشنهاد می‌کند که حفظ مقدار سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در ترکیب با دریافت کافی کلسیم غذایی، خطر شکستگی‌ها را در میان سالان کاهش می‌دهد. در نتیجه از دیدگاه پشتیبانی می‌کند که قابل



پاسخ به ویتامین D را شروع کند.

چنین کمپلکس‌های رونویسی برای همه گیرنده‌های هسته‌ای هورمون استروئیدی شناسایی شده است و این کمپلکس رونویسی، حساسیت و ویژگی بسیاری از پاسخ‌های بیولوژیکی را تعریف می‌کند. به نظر می‌رسد که ویتامین D گوناگونی پاسخ‌های بیولوژیکی را در میان طیف وسیعی از بافت‌ها بدین شیوه تنظیم می‌کند. معمولاً ما مشارکت دست کم چهار عنصر کمپلکس رونویسی را فهمیده ایم. در مورد ویتامین D، لیگاند گیرنده هسته‌ای یعنی  $1,25D$ ، ویژگی پاسخ فیزیولوژیکی را مشخص می‌کند.  $VDRE$  اختصاصیت ژنتیکی پاسخ را مشخص می‌کند. کمک فعال‌کننده‌های مختلف و دیگر پروتئین‌های در حال کمپلکس با هترودایمر  $VDR-RXR$  متصل به لیگاند به  $VDRE$  اتصال یافته و اختصاصیت سلولی و بافتی پاسخ را مشخص می‌کند. نهایتاً رونویسی و ترجمه ژن و فعالیت محصول اختصاصی ژن پاسخ فیزیولوژیکی را مشخص می‌کند.

## ۲. عملکردهای سریع ویتامین D (عملکردهای غیرژنومی)

با گذشت زمان توانایی  $1,25D$  در اعمال اثرات بیولوژیکی در طول دوره زمانی به طور قابل توجهی کمتر از مقدار مورد نیاز آن جهت آشکارسازی محصولات رونویسی ژنی، شناخته شده است. این فعالیت‌ها چند دقیقه زمان می‌برند و اصطلاحاً فعالیت‌های غیر ژنومی نامیده می‌شوند با این حال اغلب اوقات مقادیر رونویسی ژن به وسیله چنین فعالیت‌هایی افزایش می‌یابد. آنها به جای هسته در سیتوپلاسم سلول رخ می‌دهند و اغلب شامل تنظیم مقدار داخل سلولی کلسیم و همچنین فعال‌سازی پیام‌های داخل سلولی به واسطه کینازهای فسفات و فسفاتازها است، مسیرها در میان انواع مختلف سلول متفاوت می‌باشند.

یک مطالعه نشان داده که  $1,25D$  از طریق یک گیرنده اتصالی به استروئید با پاسخ سریع (MARRS) منفرد پیوسته به غشا جهت شروع چنین فعالیت‌های

سریع عمل می‌کند. این پروتئین به فوق خانواده پروتئین‌های چند کاره تنظیم شونده با گلوکز و حساس به اکسیداسیون و احیاء تعلق دارد که قبلاً گفته شده در اتصال به هورمون‌های تیروئیدی و استروژن‌ها در بیوسنتز گلیکوپروتئین‌ها و در پاسخ‌های ایمنی دخالت دارند.  $VDR$  هسته‌ای کلاسیک پاسخ‌های سریعی را سبب می‌شود که در پیوستگی  $VDR$  با اجزای غشای پلاسمایی سلول، الزامی در نظر گرفته شده است.

## ۳. عملکرد گیرنده ویتامین D به واسطه اتصال به پروتئین داخل سلولی

داده‌های اخیر پیشنهاد می‌کند که بیشتر حالت فعالیت سیستم ویتامین D به وسیله اتصال مستقیم  $VDR$  هسته‌ای کلاسیک به پروتئین‌های داخل سلولی صورت می‌گیرد. بسیاری از این پروتئین‌های اتصالی به  $VDR$ ، کمک فعال‌کننده‌ها و کمک سرکوبگرهای رونویسی دخیل در کمپلکس رونویسی هستند و برای فعالیت‌های ژنومی مورد نیاز هستند یا خودشان به عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند. یک چنین پروتئین،  $\beta$ -کاتنین است و در میان‌کنش با  $VDR$  بیان ژن‌های پاسخ دهنده به  $\beta$ -کاتنین را در برخی سلول‌ها و ژن‌های پاسخ دهنده به D را در سلول‌های دیگر تنظیم می‌کند. برخی از این کمپلکس‌ها نیازمند اتصال  $1,25D$  به  $VDR$  هستند در حالی که دیگری به  $1,25D$  نیاز ندارد. در فیزیولوژی سلول اسکلتی، مسیر پیام رسانی به واسطه پروتئین  $Wnt$  (مخفف  $wingless$  که در مگس سرکه بدون بال جهش دارد) شامل  $\beta$ -کاتنین تشکیل استخوان را تنظیم می‌کند به طوری که این تنظیم به وسیله مهار تشکیل استخوان توسط آنتاگونیست فعالیت مسیر پیام رسانی  $Wnt$  (یعنی اسکروتین) نشان داده شده است. معمولاً مهارکننده‌های اسکروتین جهت استفاده در درمان پوکی استخوان پس یائسه‌ای تحت بررسی هستند. آزمایش‌های مقدماتی در شرایط *In vitro* با رده سلولی استئوسارکوما شبه استئوبلاست (سارکوم سلول‌های شبه استئوبلاست) نشان داده که ظاهراً  $VDR$  فعالیت  $\beta$ -کاتنین را در این رده سلولی به طور مستقل از  $1,25D$  تحریک می‌کنند.

## نقش گیرنده ویتامین D در هومئوستازی کلسیم و مواد معدنی استخوان

هر مکانیسم مولکولی سیستم ویتامین D فوق الذکر در حفظ هومئوستازی کلسیم و مواد معدنی استخوان مشارکت دارند. بیان VDR در بافت‌های روده، کلیه و استخوان برای حفظ هومئوستازی کلسیم و فسفات ضروری است. VDR توسط هر سه نوع سلول عمده استخوان (استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها و استئوسیت‌ها) بیان می‌شود. فقدان ژن VDR ایجاد ریکتنزی مقاوم به ویتامین D ارثی (HVDRR) می‌کند یک بیماری اتوزومی مغلوب که با مقدار بالای 1,25D، آلپسی، هیپوکلسمی، هیپوفسفاتیسمی و ریکتنزی مشخص می‌شود که یک اختلال معدنی شدن بافت استخوان در کودکان است. مدل‌های موش کاملاً فاقد VDR (VDR<sup>-/-</sup>) کامل: موشی که در تمام بافت‌هایش فاقد ژن VDR است) زمانی که از غذای استاندارد تغذیه می‌کنند، تغییرات راشیتیسیمی همسان با HVDRR را نشان می‌دهند. با این وجود تغذیه این حیوانات از غذاهای غنی از کلسیم، فسفر و لاکتوز تا سن ده هفتگی، مقدار کلسیم و فسفات پلاسمایی را اصلاح کرده و از بروز تغییرات راشیتیسیمی استخوان جلوگیری می‌کند و حجم و استحکام استخوان طبیعی را به دست می‌آورد. از کار اندازی اختصاصی VDR در روده همراه با کاهش جذب کلسیم، افزایش مقدار 1,25D و هورمون پاراتیروئید (PTH) سرمی با از دست رفتن قشر استخوان همراه است و فرج قشر جهت شکستگی‌های خود به خودی استخوان شدت کافی را دارد. زمانی که ترانس ژن اختصاصی روده برای VDR در موش VDR<sup>-/-</sup> کامل بیان شد بیان VDR را فقط در روده این مدل موشی القا کرد، جذب کلسیم بازگردانده شد و همراه با هومئوستازی کلسیم پلاسمایی از بروز فنوتیپ راشیتیسیمی موش ناک اوت برای VDR پیشگیری کرد. چنین داده‌ای صریحاً نشان می‌دهد که هر نقصی در معدنی شدن استخوان تا حد زیادی بستگی به قابلیت دسترسی کلسیم و فسفات پلاسمایی از طریق جذب روده‌ای به واسطه VDR دارد.

تنظیم هومئوستازی کلسیم پلاسمایی به وسیله باز

جذب کلیوی کلسیم به واسطه 1,25D نیز حفظ می‌شود؛ که نیازمند بیان VDR در کلیه است. موش VDR<sup>-/-</sup> - کامل افزایش ترشح کلیوی کلسیم را هم در حالت تغذیه طبیعی با هیپوکلسیمی و افزایش چشم‌گیر در مقدار PTH و هم در حالت تغذیه‌ای غنی از کلسیم و فسفات با مقادیر کلسیم و PTH طبیعی، نشان می‌دهد شواهد بالینی تایید می‌کند که 1,25D سرمی باز جذب توبولار کلیوی کلسیم را در انسان تنظیم می‌کند به طوری که در موردی از نقص کلیوی ملایم، 1,25D برای حفظ هومئوستازی کلسیم پلاسمای عمل می‌کند. فعالیت‌های میانجی‌گری شده توسط VDR در درون سلول‌های استخوان در تنظیم هومئوستازی کلسیم پلاسمای و مواد معدنی استخوان مهم هستند. مطالعات انجام شده در مدل‌های زنده و غیر زنده نشان داده است که فعالیت ویتامین D می‌تواند تشکیل استخوان را تشدید یا مهار و کاتابولیسم مواد معدنی استخوان را تحریک یا مهار کند. این فعالیت‌ها بر روی مواد معدنی استخوان، به احتمال زیاد از حفظ هومئوستازی کلسیم پلاسمای تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی حمایت می‌کند. با این حال تایید قطعی وجود چنین ارتباطی بین فعالیت‌های ویتامین D بر روی سلول‌های استخوان و هومئوستازی کلسیم پلاسمایی هنوز نشان داده نشده است. برای حمایت از معقولیت مفاهیم خلاصه شده در اینجا شواهد قابل دسترسی وجود دارد.

موش‌های VDR<sup>-/-</sup> - کامل که تغذیه استاندارد کلسیم دارند، هیپوکلسیمی و هیپوفسفاتیسمی را همراه با مقدار بالا و چشم‌گیر PTH بروز می‌کنند. با این حال، نقص در افزایش فعالیت استئوکلاستی وجود دارد که به احتمال زیاد به علت عدم کفایت مقدار RANKL است RANKL فاکتور میانجی‌گری شده توسط VDR که توسط استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها تولید شده و برای استئوکلاست‌ها مورد نیاز است. حتی زمانی که موش‌های VDR<sup>-/-</sup> - کامل با غذای غنی از کلسیم و فسفات تغذیه می‌شوند حیوانات در سن شانزده هفتگی، استئوپنی چشمگیری را برخلاف نرمالیزاسیون مقادیر سرمی کلسیم و فسفات دارند. کاهش حجم توبولار استخوان در نتیجه نقص رسوب مواد معدنی در این موش‌های VDR<sup>-/-</sup> - کامل است و نه افزایش باز

جذب استخوانی. به گزارش نویسندگان، اهمیت تحریک تشکیل استخوان ممکن است با افزایش سن، بیشتر احساس شود. داده‌های اخیر از مدل موش‌های ناک اوت اختصاصی VDR در استئوبلاست، نقص بیان و فعالیت RANKL را نشان می‌دهند بنابراین نقش ضروری VDR در استئوبلاست‌ها را برای تنظیم استئوکلاستوزن تایید می‌کند. تغییرات آشکاری در پارامترهای تشکیل استخوان در این موش‌های ناک اوت اختصاصی VDR در استئوبلاست در سن ۱۶ هفتگی مشاهده نشده است که پیشنهاد می‌کند فعالیت VDR در استئوبلاست‌ها اساساً باز جذب استخوان را تحریک می‌کند.

نقش VDR همچنین در شرایط *In vivo* استئوسیت‌ها همراه با مدل موشی حذف اختصاصی VDR در استئوسیت آزمایش شده است. تحت شرایط تغذیه طبیعی، نبود VDR در استئوسیت‌ها به نظر می‌رسد جهت عملکرد استئوسیت یا وضعیت مواد معدنی استخوان ضروری باشد. با مقادیر فارماکولوژیکی 1,25D پلاسما، بیان ژن‌های استئوسیتی دخیل در مهار معدنی شدن فقط در موش‌های تیپ وحشی تنظیم افزایشی داشت و نواحی موضعی استخوان‌های کمتر معدنی شده اطراف لاکونای (حفره) استئوسیت مشاهده شده است. داده‌های ایجاد شده از این مدل نشان داد که مقادیر بالای 1,25D پلاسمایی، علاوه بر تحریک باز جذب استخوان از راه افزایش بیان RANKL توسط استئوبلاست‌ها و احتمالاً استئوسیت‌ها، می‌تواند جهت مهار رسوب مواد معدنی استخوان بر روی استئوسیت‌ها عمل کند. چنین عملکردهایی می‌توانند کلسیم داخل پلاسمایی را از طریق فعالیت 1,25D پلاسمایی و VDR استئوسیتی، حفظ یا حتی افزایش دهند.

در مقابل این فعالیت‌های کاتابولیکی و ضد معدنی شدن 1,25D پلاسمایی و VDR در استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها در استخوان، VDR همچنین فعالیت آنابولیکی را در استخوان تحت شرایط جذب کافی کلسیم غذایی وساطت می‌کنند. نشان داده شده بیش بیان VDR به ویژه در رده سلول‌های بالغ استئوبلاست (OSVDR) مواد معدنی مناسب را افزایش و فعالیت باز جذب استخوانی را در نتیجه حجم افزایش یافته استخوان‌های توبولار و قشری،

کاهش می‌دهد. به علاوه، محتوای کلسیم معدنی ماتریکس در هر دوی استخوان‌های توبولار و قشری به میزان متوسطی در موش‌های OSVDR افزایش یافته است. به طور مهم، این فنوتیپ افزایش مواد معدنی استخوان زمانی از دست می‌رود که موش‌های OSVDR از غذای کم کلسیم تغذیه کنند که مکانیسمی را پیشنهاد می‌کند که توسط آن 1,25D و VDR در استئوبلاست‌های بالغ حجم استخوان را بسته به فراوانی کلسیم غذایی و احتمالاً مقادیر پایین 1,25D پلاسمایی، افزایش می‌دهد.

فعالیت آنابولیکی مشابه ویتامین D به وسیله وضعیت ویتامین D دستکاری شده توسط تغذیه در جوندگان نشان داده شده است که در آن مقدار کافی هر دوی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرمی و دریافت کافی کلسیم غذایی برای حجم مواد معدنی استخوان قشری مورد نیاز است. مقادیر کافی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرمی تحت این شرایط، بیان RANKL استخوان و باز جذب استخوان را کاهش می‌دهد در حالی که اندکی دوره تشکیل استخوانی استئوبلاست‌ها را نیز طولانی می‌کند.

### نتیجه گیری

قرن بیستم شاهد افزایش دانش درباره متابولیسم ویتامین D و نحوه عملکرد آن بودیم که مقبولیتی را برای ادعای این که اندام‌ها و روندهای بیماری مختلفی به وسیله ویتامین D تعدیل می‌شوند، فراهم آورد. بیان VDR و سنتز 1,25D در بسیاری از بافت‌ها، اگر چه نه در اکثر بافت‌ها، رخ می‌دهد. دو گیرنده پروتئینی برای 1,25D مشخص شده است. متابولیت‌های دیگر ویتامین D مانند ۲۴،۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D پیشنهاد شده، احتمالاً از طریق گیرنده اختصاصی شان فعالیت‌های بیولوژیکی اعمال می‌کنند و دیگران پیشنهاد کردند که متابولیت‌های ویتامین D غیر از 1,25D ممکن است VDR هسته‌ای کلاسیک را فعال کنند. حالت‌های مختلف فعالیت VDR توصیف شده در اینجا همراه با بیان بافتی آن نشان می‌دهد که سیستم ویتامین D بخشی از مدار سلسله‌ای است که فراتر از بافت‌های خاص برای تشکیل شبکه مگای اداره‌کننده فیزیولوژی در مقیاس یک موجود کامل گسترش

ارتباط با مقادیر پایین پلاسمایی هورمون‌های کالسیتروفیک در ترکیب با وضعیت کافی ویتامین D، سلول‌های استخوان به ویژه استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌های بالغ می‌توانند به منظور تجمع کلسیم و فسفات در بافت استخوانی و بهبود استحکام، ۲۵- هیدروکسی ویتامین D پلاسمایی را به 1,25D استخوان تبدیل کنند.

مطالعات بیشتری برای تعیین فعالیت‌های مختلف مولکولی ویتامین D بر روی سلول‌های استخوان همچنین بر روی روده، کلیه لازم است که در هومئوستازی کلسیم و فسفات پلاسمایی مشارکت دارند. داده‌های جدید کسب شده از این مطالعات درک ما را از میان کنش وضعیت ویتامین D و کلسیم و فسفات دریافتی از مواد غذایی به منظور تندرستی بهینه شامل بهیمنگی سلامتی استخوان و کاهش خطر شکستگی‌ها، عوارض اسکلتی بیماری‌هایی مانند آنچه در بیماری مزمن کلیه دیده می‌شود، تقویت خواهد کرد. آزمایشگاه پزشکی همچنان کمک مهمی در مراقبت از این بیماران به واسطه آنالیز ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و بیومارکرهای دیگر، خواهد داشت.

یافته است. با این وجود، همچنان به صورت مشکل مهم در طبقه بندی این فعالیت‌ها در چارچوب بالینی برای حفظ سلامتی ادامه دارد و متا آنالیز اخیر آزمایش‌های بالینی مکمل ویتامین D پیشنهاد کرد که میزان پایین ویتامین D یک مارکر (نشانگر) و نه یک علت برای بیماری است.

داده‌های کنونی تایید می‌کند که ویتامین D نقش حیاتی در حفظ هومئوستازی کلسیم و فسفات و هومئوستازی مواد معدنی استخوان بازی می‌کند. این دانش اساس دقیقی برای بهبود استراتژی‌های غذایی به منظور پیشگیری از نرمی استخوان (و ریکتزی در کودکان) و پوکی استخوان و شکستگی‌ها در افراد مسن فراهم می‌کند. دانش جدید این اندیشه را تقویت می‌کند که فعالیت‌های مختلف ویتامین D بر روی استخوان بستگی به وضعیت هومئوستازی پلاسمایی کلسیم و فسفات به جای وضعیت مواد معدنی استخوان دارد. هنگامی که مقادیر کلسیم پایین هست ویتامین D توانایی تحریک و آزادسازی کلسیم و فسفات از استخوان و مهار رسوب مواد معدنی در استخوان را دارد. زمانی که مقادیر پلاسمایی کلسیم و فسفات کافی است. در

## References

1- Morris Howard A: Vitamin D activities for health outcomes. *Annals of Laboratory Medicine*:34:181-186:2014.

