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

چکیده

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 هورمون ها، فعالیت‌های بیولوژیکی انجام می‌دهد. این دانش، خواص درمانی 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 اوستئوبلاست ها، استئوسیت‌ها و اوستئوکلاست‌ها هستند می‌توانند از طریق

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]

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 اتوکرین استخوان یا سیستم پاراکرین زمانی که جذب کلسیم کافی است، صورت می‌گیرد.

کلمات کلیدی: ویتامین D، بیماری‌های متابولیک استخوان، نرمی استخوان، پوکی استخوان، شکستگی استخوان، کلسیم، ۲۵- هیدروکسی ویتامین D

مقدمه

گزارش‌های توصیف خطرات سلامتی مهم به علت عدم کفایت وضیعت 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 وضیعت 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 ریکتزی (یا نرمی 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 ٦٥ 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، 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 شدیدا پیوسته به غشا، هستند. کاملا 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 ریکتزی در کودکان و نرمی 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.

اندوکرین و اتوکرین/پاراکرین متابولیسم ویتامین D

فعالیت کلیوی آنزیم ۲۵- هیدروکسی ویتامین D-1 آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) مسئول سنتز 1,25D پلاسما است و در افراد غیر باردار سالم، به نظر می‌رسد سنتز کلیوی تنها منبع پلاسمایی 1,25D است. فعالیت اندوکرینی 1,25Dبا تنظیم هومئوستاز کلسیم و فسفات پلاسمایی، همچنین محافظت آشکار در برابر ریکتزی، بیماری متابولیک استخوان، در کودکان و نرمی استخوان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]

در بزرگسالان شدیدا در ارتباط است. سنتز کلیوی 1,25D پلاسمایی عمدتا به واسطه تنظیم بیان کلیوی ژن کد کننده آنزیم ۲۵- هیدروکسی ویتامین D -1آلفا هیدروکسیلاز (CYP27B1) شدیدا 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 1,25Dدر این بافت‌های غیر کلیوی در مقدار 1,25Dپلاسمایی مشارکت داشته باشد. فعالیت‌های اتوکرینی و پاراکرینی 1,25Dو 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 ویتامینD (VDR) است. فعالیت‌های اتوکرینی/پاراکرینی به خوبی در هر دو سلول‌های استخوان انسان و جوندگان توصیف شده است که نشان می‌دهد سنتز موضعی 1,25Dاز ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در شرایط In vitro (آزمایشگاهی) تکثیر استئوبلاست را مهار و بلوغ استئوبلاست ها، رسوب مواد معدنی در استخوان را تحریک می‌کند. اثرات 1,25Dبر روی سلول‌های شبه استئوبلاست بستگی به مرحله بلوغ آنها دارد. برای مثال تحریک بیان استئوبلاستی فعال‌کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای کاپاB (RANKL) توسط 1,25Dفقط در استئوبلاست‌های نابالغ رخ می‌دهد. شواهد In vivo نیز از مدل جوندگان وجود دارد و این مفهوم را حمایت می‌کند که سنتز 1,25Dدر سلول استخوانی، هومئوستازی 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 اجرا برای انسان است. این احتمال وجود دارد که چنین فعالیت‌های اتوکرینی/پاراکرینی 1,25Dدر 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 1,25Dبه 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 1,25Dبا تشکیل هترودیمر با پروتئین گیرنده رتینوئید X(RXR) 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 ویتامینD (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 هستیتون‌ها اضافه/حذف می‌کنند. کمپلکس آنزیم RNA پلیمراز را به جایگاه شروع رونویسی فراخوانی می‌کند که سنتز mRNA ی ژن‌های

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]

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. معمولا 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 هترودیمر VDR-RXR متصل به لیگاند به VDRE اتصال یافته و اختصاصیت سلولی و بافتی پاسخ را مشخص می‌کند. نهایتا 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 1,25Dدر 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 اصطلاحا 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 قبلا 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 فعالیتی سیستم ویتامین D به وسیله اتصال مستقیم VDR هسته‌ای کلاسیک به پروتئین‌های داخل سلولی صورت می‌گیرد. بسیاری از این پروتئین‌های اتصالی به VDR، کمک فعال کننده‌ها 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، β-کاتنین است و در میان‌کنش با VDR بیان ژن‌های پاسخ دهنده به β-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 حالی‌که دیگری به 1,25Dنیاز ندارد. در فیزیولوژی سلول اسکلتی، مسیر پیام رسانی به واسطه پروتئین Wnt (مخفف wingless که در مگس سرکه بدون بال جهش دارد) شامل β-کاتنین تشکیل استخوان را تنظیم می‌کند به طوری‌که این تنظیم به وسیله مهار تشکیل استخوان توسط آنتاگونیست فعالیت مسیر پیام رسانی Wnt (یعنی اسکلروتین) نشان داده شده است. معمولا مهارکننده‌های اسکلروتین جهت استفاده در درمان پوکی استخوان پس یائسه‌ای تحت بررسی هستند. آزمایش‌های مقدماتی در شرایط In vitro با رده سلولی استئوسارکومای شبه استئوبلاست (سارکوم سلول‌های شبه استئوبلاست) نشان داده که ظاهرا VDR فعالیت β-کاتنین را در این رده سلولی به طور مستقل از1,25Dتحریک می‌کنند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]

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 استئوسیت ها) بیان می‌شود. فقدان ژن VDR ایجاد ریکتزی مقاوم به ویتامین D ارثی (HVDRR) می‌کند یک بیماری اتوزومی مغلوب که با مقدار بالای 1,25D، آلوپسی، هیپوکلسمی، هیپوفسفاتمی و ریکتزی مشخص می‌شود که یک اختلال معدنی شدن بافت استخوان در کودکان است. مدل‌های موش کاملا فاقد VDR (VDR- [-/-] کامل: موشی که در تمام بافت هایش فاقد ژن VDR است) زمانی که از غذای استاندارد تغذیه می‌کنند، تغییرات راشیتیسمی 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 راشیتیسمی 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 خلل و فرج قشر جهت شکستگی‌های خود به خودی استخوان شدت کافی را دارد. زمانی که ترانس ژن اختصاصی روده برای VDR در موش VDR (-/-)-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 راشیتیسمی موش ناک اوت برای VDR پیشگیری کرد. چنین داده‌ای صریحا 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 1,25Dنیز حفظ می‌شود؛ که نیازمند بیان VDR در کلیه است. موش VDR (-/-) -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 پلاسما عمل می‌کند. فعالیت‌های میانجی گری شده توسط VDR در درون سلول‌های استخوان در تنظیم هومئوستازی کلسیم پلاسما 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 پلاسما 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(-/-)-کامل که تغذیه استاندارد کلسیم دارند، هیپوکلسیمی و هیپوفسفاتمی 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 میانجی گری شده توسط VDR که توسط استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها تولید شده و برای استئوکلاستوژنز مورد نیاز است. حتی زمانی که موش‌های VDR(-/-)-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(-/-)-کامل است و نه افزایش باز

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]

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 استئوکلاستوژنز 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 VDRدر استئوبلاست‌ها اساسا باز جذب استخوان را تحریک می‌کند.

نقش VDR همچنین در شرایط In vivo در 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 1,25Dپلاسما، 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 1,25Dپلاسمایی، علاوه بر تحریک باز جذب استخوان از راه افزایش بیان RANKL توسط استئوبلاست‌ها و احتمالا استئوسیت ها، 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 آن1,25D و VDR در استئوبلاست‌های بالغ حجم استخوان را بسته به فراوانی کلسیم غذایی و احتمالا 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 حالی‌که 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 بافت ها، اگر چه نه در اکثر بافت ها، رخ می‌دهد. دو گیرنده پروتئینی برای 1,25D مشخص شده است. متابولیت‌های دیگر ویتامین D مانند ۲۴،۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D پیشنهاد شده، احتمالا 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]

یافته اســت. با این وجود، همچنان به صورت مشــکل مهم در طبقه بندی این فعالیت‌ها در چارچوب بالینی برای حفظ ســلامتی ادامه دارد و متــا آنالیز اخیــر آزمایش‌های بالینی مکمل ویتامین D پیشــنهاد کرد که میزان پایین ویتامین D یک مارکر (نشانگر) و نه یک علت برای بیماری است.

داده‌هــای کنونی تایید می‌کند که ویتامین D نقش حیاتی در حفظ هومئوســتازی کلسیم و فســفات و هومئوستازی مواد معدنی استخوان بازی می‌کند. این دانش اساس دقیقی بــرای بهبود اســتراتژی‌های غذایی به منظور پیشــگیری از نرمی استخوان (و ریکتزی در کودکان) و پوکی استخوان و شکســتگی‌ها در افراد مسن فراهم می‌کند. دانش جدید این اندیشــه را تقویت می‌کند کــه فعالیت‌های مختلف ویتامین D بــر روی اســتخوان بســتگی به وضیعت هومئوســتازی پلاسمایی کلسیم و فســفات به جای وضیعت مواد معدنی اســتخوان دارد. هنگامی‌کــه مقادیر کلســیم پایین هســت ویتامین D توانایی تحریک و آزادســازی کلسیم و فسفات از استخوان و مهار رسوب مواد معدنی در استخوان را دارد. زمانی که مقادیر پلاسمایی کلسیم و فسفات کافی است. در ارتباط با مقادیر پایین پلاسمایی هورمون‌های کالسیتروفیک در ترکیب با وضیعت کافی ویتامین D، سلول‌های استخوان به ویژه استئوبلاســت‌ها و استئوسیت‌های بالغ می‌توانند به منظور تجمع کلســیم و فسفات در بافت استخوانی و بهبود اســتحکام، ۲۵- هیدروکســی ویتامین D پلاســمایی را به 1,25D استخوان تبدیل کنند.

مطالعــات بیشــتری برای تعییــن فعالیت‌هــای مختلف مولکولی ویتامین D بر روی ســلول‌های استخوان همچنین بر روی روده، کلیه لازم اســت که در هومئوستازی کلسیم و فسفات پلاسمایی مشارکت دارند. داده‌های جدید کسب شــده از این مطالعــات درک ما را از میــان کنش وضیعت ویتامین D و کلســیم و فســفات دریافتی از مــواد غذایی به‌منظور تندرســتی بهینه شامل بهینگی سلامتی استخوان و کاهش خطر شکســتگی ها، عوارض اسکلتی بیماری‌هایی ماننــد آنچه در بیمــاری مزمن کلیه دیده می‌شــود، تقویت خواهد کرد. آزمایشــگاه پزشــکی همچنان کمک مهمی در مراقبت از این بیماران به واســطه آنالیز ۲۵- هیدروکســی ویتامین D و بیومارکرهای دیگر، خواهد داشت.

References

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-04-20]