

Effects of Vitamin D on Human Body and the Measurement Methods: A Systematic Review

Veys Hashemniya¹, Farzane Hosseinzade¹, Hurie Tajik¹, AReza Varasteh^{1,2}, Nurie Sharifi²,
Fatemeh Keyfi^{1,2,*}

¹ Department of Medical Laboratory Sciences, Varastegan Institute for Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Division of Metabolic disorders, Pardis Clinical and Genetic Laboratory, Mashhad, Iran

ABSTRACT

Background:

Vitamin D is a fat-soluble metabolite, which can be mainly obtained from skin exposure to the sunlight. Foodstuffs containing vitamin D such as oily fish, eggs, and mushrooms are other sources for this vitamin. Vitamin D plays its role in the body via its intracellular receptor. The discovery of vitamin D receptors on a wide range of body tissues indicates the broad effects of this metabolite on the human body. The aim of this study was to investigate vitamin D mechanisms and measurement methods.

Materials and Methods:

In this study, out of 72 primary articles searched in PubMed and Google Scholar databases from 2012 to 2017, 16 articles with the keywords vitamin D, gold-standard methods, pharmaceutical forms, and body organs were selected and studied.

Results:

Studies have shown the effects of vitamin D on almost all body organs, including skin, bone, liver, intestine, and muscles. Some hormonal functions are also correlated with vitamin D. Since vitamin D deficiency may interfere with numerous mechanisms in the body, taking vitamin D supplements would have significant effects on preventing many diseases.

Conclusions:

As vitamin D deficiency is quite common worldwide, it is recommended to measure vitamin D levels annually and to take vitamin D supplements under the supervision of a physician. The reference method used for vitamin D concentration assessment is liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Other measurement techniques have also been used in order to quantify this metabolite, such as immunoassays and chemiluminescence assays.

Keywords: Vitamin D, Gold standard methods, Pharmaceutical forms, Vitamin D mechanism of action

please cite this paper as:

Hashemniya V, Hosseinzade F, Tajik H, Varasteh AR, Sharifi N, Keyfi F. Effects of Vitamin D on Human Body and the Measurement Methods: A Systematic Review. *Govaresh* 2020;25:208-215.

*Corresponding Author:

Fatemeh Keyfi, PhD of Clinical Biochemistry
No 100, Ladan the 3rd, Vakilabad Blvd, Mashhad, Iran.

Tel: + 98 51 35091160

Fax: + 98 51 35091172

E-mail: keifyf@varastegan.ac.ir

Received: 03 Apr. 2020

Edited: 29 Aug. 2020

Accepted: 30 Aug. 2020

سازوکارهای ویتامین D در بدن و روش های تشخیص آن

ویس هاشم نیا^۱، فرزانه حسین زاده^۱، حوریه تاجیک^۱، عبدالرضا وارسته^{۱،۲}، نوریه شریفی^۲، فاطمه کیفی^{۱،۲*}^۱ گروه علوم آزمایشگاهی، مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارستگان، مشهد، ایران
^۲ بخش متابولیک، آزمایشگاه تشخیص طبی و ژنتیک پردیس، مشهد، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

ویتامین D متابولیتی محلول در چربی است که منبع اصلی برای دریافت آن نور خورشید است. مواد غذایی از جمله غذاهای دریایی، تخم مرغ و قارچ، از دیگر منابع دریافت این ویتامین می باشد. ویتامین D به واسطه گیرنده داخل سلولی خود در بدن عملکردش را نشان می دهد. حضور گیرنده ویتامین D در طیف گسترده ای از بافت های بدن نشان دهنده نقش گسترده آن در بدن انسان است. بنابراین ضرورت شناخت سازوکار این ویتامین و نحوه اثر آن بر بدن احساس می شود. هدف از این مطالعه بررسی سازوکارهای ویتامین D و روش های تشخیص و اندازه گیری آن در بدن می باشد.

روش بررسی:

از میان ۷۲ مقاله اولیه، تعداد ۱۶ مقاله با واژگان کلیدی ویتامین D، روش های تشخیص، عوامل تحت اثر ویتامین D و اشکال دارویی در پایگاه های نظیر PubMed و Google Scholar از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۷ بررسی شد.

یافته ها:

مطالعات نشان می دهند که ویتامین D تقریباً بر تمام اندام ها نظیر پوست، کبد، روده و عضلات اثر می گذارد. همچنین عملکرد برخی هورمون ها با این ویتامین ارتباط دارد. از آنجایی که کمبود ویتامین D باعث اختلال در بسیاری از مکانیسم های بدن می گردد، از این رو مصرف اشکال مختلف مکمل های آن نقش موثری در جلوگیری از ابتلا به بسیاری از بیماری ها دارد.

نتیجه گیری:

کمبود ویتامین D اختلالی شایع در سراسر جهان می باشد، لذا سنجش سالانه میزان ویتامین D و مصرف مکمل ویتامین D تحت نظر پزشک توصیه می شود. روش مرجع سنجش میزان ویتامین D، کروماتوگرافی مایع اسپکترومتری جرمی متناوب^۱ می باشد. تکنیک های دیگری نظیر ایمونواسی و کمی لومینسانس نیز برای سنجش میزان این متابولیت استفاده می شوند.

کلید واژه: ویتامین D، روش های تشخیص، مکانیسم عمل ویتامین D، اشکال دارویی

گوارش/ دوره ۲۵، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۹-۲۰۸

1. Liquid chromatography tandem mass spectrometry

زمینه و هدف:

در گذشته، ویتامین D بیشتر به واسطه نقش در هموستاز کلسیم مورد توجه قرار می گرفت. اما امروزه عملکردهای گوناگون و متفاوتی برای این ویتامین شناخته شده است. ویتامین D به ۲ صورت در اختیار بدن قرار می گیرد: ۱- به کمک اشعه فرابنفش خورشید که منجر به ساخته شدن ویتامین D از ۷-دهیدروکلسترول در پوست می شود. ۲- از طریق مواد غذایی. ویتامین D تولید شده از این دو روش، به کبد منتقل شده و در آنجا با هیدروکسیله شدن در جایگاه ۲۵ به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (۲۵هیدروکسی ویتامین D₂ یا ۲۵-هیدروکسی ویتامین D₃) که رایج ترین فرم ویتامین D موجود در گردش خون می باشد، تبدیل می شود. سپس ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃ به کلیه منتقل شده و در آنجا با هیدروکسیله شدن در جایگاه ۱ به کمک آنزیم CYP27B1

* نویسنده مسئول: فاطمه کیفی دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی مشهد- بلوار لادن- نیش لادن ۳- مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارستگان

تلفن: ۰۵۱-۳۵۰۹۱۱۶۰

نمابر: ۰۵۱-۳۵۰۹۱۱۷۲

پست الکترونیک: keifyf@varastegan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۹/۱/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۹/۶/۸

تاریخ پذیرش: ۹۹/۶/۹

گردد. افراد با پوست تیره به دلیل داشتن میزان زیادی رنگدانه ملانین نسبت به افراد با پوست روشن، برای تولید میزان یکسانی از ویتامین D، باید مدت زمان بیشتری در معرض نور خورشید قرار گیرند. (۳)

زمان، فصل و موقعیت مکانی نیز بر تولید ویتامین D₃ در پوست اثر می گذارند. با وجود اینکه خورشید در فصل زمستان به زمین از زمان های دیگر نزدیک تر است، اشعه های خورشید با زاویه متمایل تری وارد زمین می شوند. زاویه متمایل تر تابش اشعه های خورشید باعث می شود فوتون های فرابنفش خورشید مسافت بیشتری را در لایه اوزون طی کنند و لذا فوتون های بیشتری توسط این لایه جذب شود. علاوه بر این، به دلیل متمایل بودن زاویه تابش خورشید، فوتون های کمتری در واحد سطح بر روی زمین وجود خواهد داشت. (۳)

در افرادی که در عرض های جغرافیایی پایین تر از ۳۷° و نزدیک تر به خط استوا زندگی می کنند، ساخت ویتامین D₃ در طی یک سال بیشتر از ساکنین سایر عرض های جغرافیایی می باشد. در صبح های زود و همچنین در نزدیکی غروب آفتاب زاویه تابش خورشید مایل بوده و به همین علت در این ساعات یا ساخت ویتامین D در پوست صورت نمی گیرد یا به مقدار بسیار اندکی ویتامین D در پوست تولید می شود. (۳)

ویتامین D، ویتامینی محلول در چربی بوده و در چربی بدن ذخیره می گردد. مقدار اضافی ویتامین D₃ تولید شده در پوست می تواند در بافت چربی بدن ذخیره شود و در طول زمستان مورد استفاده قرار گیرد. در افرادی که اضافه وزن دارند، ویتامین D ذخیره شده در چربی اضافی بدن قابل استفاده نمی باشد. (۳)

نگرانی های زیادی در مورد مواجهه با نور خورشید وجود دارد. قرار گرفتن زیاد در معرض نور خورشید می تواند به پوست آسیب رساند و باعث ایجاد چین و چروک و حتی سرطان پوست شود. قرار گرفتن مزمن و طولانی مدت در نور آفتاب و آفتاب سوختگی در کودکی و جوانی به طور قابل توجهی خطر ابتلا به سرطان پوست را افزایش می دهد. (۳)

هنگامی که پوست در معرض فوتون های فرابنفش نور خورشید قرار می گیرد، مولکول هایی موثر که ایمنی و فرایندهای متابولیکی را تنظیم می کنند ساخته می شوند. فرایندهایی که شامل انتشار نیتریک اکساید از پوست، افزایش سطح سرمی نیتریت، شروع تغییر ترکیبات مضر حاوی O₂ (سوپر اکسیدها)، فاکتور فعال کننده پلاکت، انتشار هم اکسیژناز، نوروپروپتیدها و نوروهورمون ها (هورمون تحریک کننده آلفا ملانوسیت MSH-α و فاکتور رشد عصبی NGF)، تنظیم کننده ایمنی (اینترلوکین ۴، ۱۰، ILs)، سایتوکاین های ضدالتهابی (عامل نکروز تومور، α، IL-1α، پروستاگلاندین ها) می باشد. قرار گرفتن در معرض نور خورشید باعث تولید فرم فعال ویتامین D یا ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین -D₃ در کلیه ها می شود. این عملکرد هم چنین می تواند به صورت موضعی در پوست و سلول های ایمنی بدن ایجاد شود و آنزیم های هیدروکسیل کننده را بیان کند. (۳)

اثر ویتامین D بر روده

گیرنده ویتامین D در تمام بخش های روده کوچک و بزرگ یافت

به فعال ترین فرم ویتامین D یعنی ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ تبدیل می شود. پس از آن، ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ به بافت های هدف انتقال می یابد. ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ در این بافت ها به گیرنده مخصوص خود (VDR)^۱ متصل می شود و مانند یک استروئید عمل می نماید. هنگامی که نیاز به افزایش مقدار کلسیم در خون باشد (مثلاً هنگام رشد و یا بارداری)، ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ با اثر بر روی روده، جذب کلسیم را افزایش می دهد. اگر افزایش جذب روده ای برای بازگرداندن غلظت کلسیم به مقدار نرمال در خون کافی نباشد، ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ به همراه هورمون پاراتیروئید با اثر بر کلیه، میزان بازجذب کلسیم از توبول های دیستال کلیه را افزایش می دهد و همچنین باعث آزادسازی کلسیم از استخوان ها به خون می شود. در گذشته تصور می شد که ویتامین D صرفاً بر اندام های روده، استخوان و کلیه اثر می گذارد اما با کشف گیرنده ویتامین D در اندام هایی مانند پوست، جفت، پانکراس، پستان، پروستات و لنفوسیت های T فعال شده که نقشی در هموستاز کلسیم ندارند، تحقیقات گسترده ای برای کشف عملکرد و مکانیسم ویتامین D در هر یک از این اندام ها آغاز شد. (۱)

اندازه گیری فرم فعال ویتامین D در بالین موثر نیست. میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نشان دهنده ی ذخایر ویتامین D در بدن است. میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در افراد مختلف بر حسب میزان مواجهه با نور خورشید، نوع پوشش، رنگدانه پوست، ضخامت پوست، سن و وزن متفاوت است. میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در زمستان کاهش و در تابستان افزایش می یابد. (۲)

هدف از این مطالعه بررسی نقش غیرقابل انکار ویتامین D در اندام های بدن و نحوه سازوکار آن است. ناکافی بودن میزان ویتامین D که باعث بروز مشکلات متعددی می شود، در ایران نسبتاً شایع می باشد. در نتیجه نیاز به سنجش و بررسی مکرر سطح سرمی ویتامین D در بدن با استفاده از روش های مختلف، احساس می شود.

عوامل تحت اثر ویتامین D:

اثر ویتامین D بر پوست

هنگام قرار گرفتن در معرض نور خورشید، ۷-دهیدروکلسترول موجود در غشا پلاسمایی کراتینوسیت های اپیدرم و فیبروبلاست های پوستی، اشعه ی فرابنفش خورشید با طول موج بین ۲۹۰ الی ۳۱۵ نانومتر را جذب می کند. انرژی جذب شده توسط پیوندهای دوگانه در حلقه بتا باعث بازآرایی پیوند دوگانه و باز شدن حلقه بتا به فرم پیش ساز ویتامین D₃ می شود. پیش ساز ویتامین D₃ پس از تشکیل شدن در بین ۲ لایه لیپیدی غشا پلاسمایی به دام می افتد و سریعاً با بازآرایی پیوندهای دوگانه به فرم ترمودینامیکی پایدارتر یعنی ویتامین D₃ تبدیل می شود. (۳)

پیش ساز ویتامین D₃ و ویتامین D₃ تولید شده هنگام قرار گرفتن در معرض نور خورشید وارد گردش خون نمی شوند؛ بلکه با جذب نور فرابنفش خورشید به چند محصول که تاثیر کمی در متابولیسم کلسیم دارند، تبدیل می گردد. به همین علت حضور طولانی مدت در معرض نور خورشید باعث تولید بیش از اندازه ویتامین D₃ و مسمومیت با آن نمی

1. Vitamin D Receptor

می دهد که $\alpha 25,1-(OH)^2D^3$ ممکن است از طریق مهار تمایز دندریتیک سل ها و بلوغ آن ها به سلول های عرضه کننده آنتی ژن، سیستم ایمنی را تنظیم کند. (۵)

ویتامین D به طور موثری در درمان بیماری های ویروسی با افزایش اثر اینترفرون و ریبویرین نقش ایفا می کند. علاوه بر بیماری های ویروسی کبدی، بیماری کبد چرب غیر الکلی نیز به ویتامین D وابسته می باشد. (۵) بیماری کبد چرب غیر الکلی می تواند با چاقی، سندروم متابولیسیم، مقاومت به انسولین و دیابت شیرین نوع دوم همراه باشد که امکان ارتباط تمامی این موارد با کمبود ویتامین D وجود دارد. تحقیقات در ارتباط با نوجوانان نشان داد که میزان چربی بدن به طور قابل توجهی با کمبود یا ناکافی بودن ویتامین D همراه است. (۵) کبد چرب الکلی بیماری کبدی است که می تواند در نهایت به فیبروز کبد و یا سیروز کبدی منجر شود. (۵) تحقیقات در افراد مبتلا به سیروز الکلی نشان داد که در ۸۵ درصد از آنان سطح سرمی ویتامین D زیر 50 nmol/L است و در ۵۵ درصد از آنان این عدد به زیر ۲۵ می رسد. (۵)

این پرسش هنوز وجود دارد که آیا الکل باعث تضعیف جذب ویتامین D می شود و یا مانع ساخت آن می گردد. دو احتمال برای پاسخ به این پرسش وجود دارد: این که ویتامین D پاسخ ایمنی اولیه را از طریق T تنظیمی^۲ و $Th2^3$ تنظیم می کند و هم چنین ممکن است ویتامین D بر متابولیسیم الکل اثر گذار باشد. (۵)

کمبود ویتامین D ممکن است کاتابولیسیم غیرطبیعی الکل را به سمت انباشته شدن تری گلیسرید در کبد هدایت کند. (۵) بیشتر تحقیقات نشان می دهد که رابطه معکوسی بین غلظت سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۲ و بیماری کبدچرب غیرالکلی، بصورت مستقل از فاکتور هایی چون چاقی و مقاومت به انسولین وجود دارد. توضیح مناسب برای رابطه معکوس بین غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۲ و کبدچرب غیرالکلی، نقص در عملکرد کبد است. هنگامی که کبد دچار التهاب یا بیماری می شود، هپاتوسیت ها در بیان ۲۵ هیدروکسیلاز دچار نقص می شوند بنابراین از تبدیل ویتامین D به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D جلوگیری می شود. در نتیجه بیان آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز که از روی ژن CYP2R1 کد می شود، رابطه ای معکوس با التهاب لبول کبدی در بیماران استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)^۴ دارد. (۶)

اثر ویتامین D بر پیشرفت کبدچرب الکلی می تواند به علت حضور پلی مورفیسیم های خاص ژنتیکی متفاوت باشد. اگرچه تنوع ژنتیکی در متابولیسیم ویتامین D شناسایی شده است اما ممکن است با فیبروز و یا سختی کبد همراه باشد. سلول های ستاره ای کبدی^۵ ماتریکس خارج سلولی ترشح می کنند که به عنوان داربست برای بازسازی سلولی و تشکیل بافت فیبروتیک عمل می کند. ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D_۳ فعال به صورت مستقیم باعث سرکوب توانایی این سلول ها برای ساخت کلاژن نوع یک می شود. (۶)

می شود و بیشترین میزان این گیرنده در سکوم و کولون وجود دارد. (۴) مطالعات انجام شده بر گیرنده ویتامین D در موش هایی که DNA آنها دستکاری شده، ثابت کرده است که ویتامین D سبب افزایش جذب کلسیم از روده می شود. چنانچه رژیم غذایی این موش ها سرشار از کلسیم و لاکتوز باشد از ابتلای آن ها به راشیتیسیم و پوکی استخوان جلوگیری می شود و همچنین سطح کلسیم سرمی و هورمون های پاراتیروئیدی آن ها نرمال خواهد بود. (۴)

هنگامی که میزان کلسیم سرم در پی عدم دریافت کافی آن از رژیم غذایی، کاهش یابد و یا مصرف کلسیم در بدن به دلیل رشد، بارداری و شیردهی افزایش یابد؛ تولید هورمونی ویتامین D افزایش یافته و سبب افزایش جذب کلسیم از طریق کانال های اپیکال در روده می شود. (۴) در صورتی که با افزایش جذب روده ای نتوان میزان کلسیم سرم را در حد نرمال نگه داشت؛ ویتامین D همراه هورمون پاراتیروئید (PTH)^۱ بر کلسیم استخوان اثر می کند و نیز با جذب کلسیم را در توبول های کلیوی افزایش می دهد. (۴)

تحقیقات نشان داده است که پیام رسانی گیرنده های ویتامین D در اپی تلایل روده با مهار آپوپتوز ناشی از التهاب، از یکپارچگی سد مخاطی محافظت می کند. همچنین فرایند التهاب با تحریک تارگت گیرنده ویتامین D، $miRNA-346$ منجر به کاهش بیان گیرنده ویتامین D می شود و عملکرد سدهای مخاطی به خطر می افتد. در نتیجه گیرنده ویتامین D می تواند یک عامل درمانی موثر جهت کنترل بیماری های التهابی روده باشد. (۴)

اثر ویتامین D بر کبد

ویتامین D به ۲ شکل در بدن تولید می شود که مسیر اول تولید از طریق کلیه ها و کبد است و مسیر دوم، تولید در سلول های ایمنی در هنگام پاسخ به یک عفونت است. عملکرد ویتامین D تولید شده در این دو مسیر با هم متفاوت است. مسیر اول به جذب کلسیم کمک می کند و مسیر دوم تنظیم کننده سیستم ایمنی با القا پپتیدهای ضد میکروبی و در نهایت تاثیر بر لنفوسیت های T می باشد. کمبود ویتامین D می تواند در کبد با بیماری هایی چون هپاتیت ویروسی، سیروز و کبد چرب همراه شود. (۵) تحقیقات اخیر نشان می دهد که ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D نسبت به ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D به طور موثرتری در سرکوب هپاتیت C عمل می کند. (۵)

مونوسیت ها و ماکروفاژهای جدا شده از بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز، می تواند ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D_۳ را تولید کنند. به طور مشابه مونوسیت ها که به راحتی از خون محیطی انسان جدا می شوند ساخت ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D_۳ را با دریافت سایتوکسین هایی مانند اینترفرون گاما یا LPS انجام می دهند. (۵)

یکی از تفاوت های ماکروفاژ از مونوسیت، وجود ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D_۳ بر سطح آن است که همراه با ساختارهای لازم در سلول عرضه کننده، سیگنالی برای انتقال پیام است. مطالعات بیشتر نشان دادند که تحریک لنفوسیت های T توسط سلول های دندریتیک فعال شده با ۲۵،۱ دی هیدروکسی ویتامین D_۳ به خوبی انجام نمی شود. این نشان

2. T- regulatory

3. T- helper 2

4. Non-alcoholic Steatohepatitis

5. Hepatic stellate cell

1. Parathyroid Hormone

دارند، بلکه مست سل ها نیز در سرکوب ایمنی نقش مهمی ایفا می کنند. تعداد مست سل ها در پوست و مهاجرت آنان به گره های لنفاوی با پاسخ سرکوب شده ناشی از اشعه فرابنفش در ارتباط است. (۹)

همچنین لنفوسیت های B تنظیمی قادر هستند به واسطه های دندریتیک سل ها که بر فعال سازی سلول های T نقش دارند اثر کند. تمامی این سلول ها توسط اشعه UV با هم درگیر می شوند. مکانیسم های مولکولی درگیر در این اثر شامل تولید IL-10 توسط سلول های تنظیم کننده B است که پس از تعامل فاکتور فعال سازی پلاکت، یک واسطه پیش التهابی، با رسپتور آن در لنفوسیت های B است. (۹)

ویتامین D و تاثیر هورمونهای مختلف

هورمون رشد: تعاملات بین ویتامین D و IGF-I

ویتامین D و IGF-I در تمام بدن طیف اثر گسترده ای دارند. ارتباط بین این ۲ هورمون بسیار پیچیده است و در سطوح غدد درون ریز و یا اتوکراین/ پاراکراین رخ می دهد. (۱۰) همبستگی مثبت بین غلظت سرمی IGF-I و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₂ و ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ در افراد سالم گزارش شده است. IGF-I ساخت و فعالیت 1 α -hydroxylase در کلیه را تنظیم می کند و به این وسیله باعث گسترش فعالیت هورمونی ویتامین D می شود. ویتامین D ساخت IGF-I و IGFBP-3 را با اثر مستقیم بر القا رونویسی از ژن مربوط به آن و یا افزایش تحریک هورمون رشد در کبد تنظیم می کند. همچنین ممکن است ویتامین D باعث افزایش غلظت IGF-I از طریق افزایش جذب کلسیم در روده شود. (۱۰) IGF-I به طور ویژه ای ساخت ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ را در جفت تحریک می کند، بنابراین ارتباط مستقیمی بین میزان IGF-I و ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ در زنان باردار مشاهده شده است. (۱۰) به نظر می رسد ویتامین D باعث افزایش گردش IGF-I و IGFBP-3 در خون می شود. در نتیجه، آکرومگالی کنترل نشده با تمایل به هیپرکلسمی، هیپرکلسیوری و هیپر فسفاتمی مشخص می شود. (۱۰)

هورمون استروژن

استفاده از داروهای ضدبارداری حاوی استروژن با افزایش غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₂ همراه است. (۱۱) چندین مطالعه نشان دادند که استفاده از استروژن به شکل درمان با جایگزینی هورمون، باعث افزایش میزان اندازه گیری شده ی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₂ شود. (۱۱) افزایش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₂ به دنبال استفاده از داروهای ضدبارداری حاوی استروژن، سوالاتی در مورد مسیرهای بیولوژیکی موثر در این فرایند را مطرح می سازد. لازم است در مورد اثرات استروژن اندوژن بر ویتامین D مطالعات بیشتری انجام شود. (۱۱)

هورمون پروژسترون

هورمون پروژسترون و ویتامین D نقش مهمی در تنظیم لنفوسیت های T دارند. مکانیسمی که این دو هورمون را در تنظیم سلول های T به هم مرتبط می سازد هنوز شناخته نشده است. پروژسترون القاء کننده گیرنده ی ویتامین

اثر ویتامین D بر صفرا

ویتامین D نقش مهمی را در ساخت، ترشح و کاتابولیسم صفرا دارد. به طور مثال ویتامین D می تواند منجر به مهار ساخت اسید صفراوی با سرکوب ژن Cyp7A1 از طریق القا FGF15 روده ای شود که باعث تحریک فاکتور کبدی SHP به عنوان یک سرکوب کننده رونویسی ژن Cyp7A1 می شود. (۷) هم چنین ویتامین D می تواند با اثر بر روده باعث بازجذب عوامل صفراوی شده و به این شکل ساخت مجدد آنزیم های صفراوی را مهار کند. ویتامین D آنزیم Cyp3A را که یک آنزیم کلیدی در کاتابولیسم اسیدهای صفراوی است، وادار به ایفای نقش بالقوه خود در جذب لیپیدها می کند. از این روگمان بر این می رود که کمبود ویتامین D می تواند کبدچرب غیرالکلی و یاستئاتوهایپاتیت غیر الکلی را از طریق تنظیم منفی و مهار تولید اسید صفراوی تشدید کند. (۷)

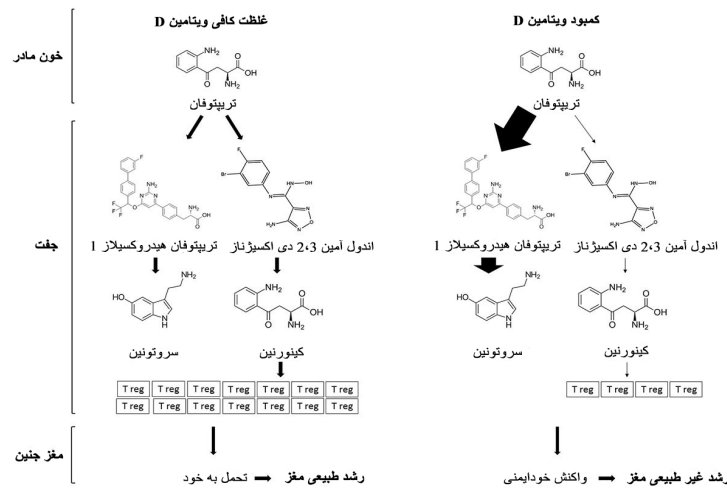
اثر ویتامین D بر ماهیچه

تحقیقات آزمایشگاهی نشان می دهد که فرم فعال ویتامین D می تواند باعث فعال سازی گیرنده ویتامین D در هسته سلول به منظور تمایز سلولی و تاثیر آن بر سلول های ماهیچه ای باشد. مسمومیت با ویتامین D همواره با کاهش عملکرد عضله همراه است و باعث ناتوانی می گردد. مکمل های ویتامین D دارای اثرات مثبتی بر قدرت عضلانی، تعادل و وضعیت راه رفتن در نوجوانان، سالمندان و بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD) می باشد. (۸) اثرات ویتامین D در راه رفتن می توان به بهبود تست نشست و برخاست اشاره کرد، که از طریق بهبود عملکرد عضلات، ارتقا قدرت در عضله بازکننده زانو و بهبود در تست پرش، عمل می کند. (۸)

تاثیر ویتامین D بر سیستم ایمنی

یکی از مهم ترین اثرات نور فرابنفش سرکوب سیستم ایمنی بدن است، پاسخ ایمنی معیوب ناشی از امواج فرابنفش، ابتدا پوست و سپس تمام بدن را درگیر می کند. تابش این نور علاوه بر تغییراتی که در سلول های ایمنی ایجاد می کند، می تواند تغییراتی در حد مولکولی نیز ایجاد کند. (۹) تابش نور فرابنفش به صورت مستقیم توسط DNA و سپس از کانیک اسیدها در سلول هایی که در معرض آن قرار می گیرند، جذب می شود و باعث ساخت گونه ای از اکسیژن واکنش پذیر می شود که می تواند سبب تخریب DNA گردد. این فرایند منجر به تغییر در تولید مولکول های مختلف سیستم ایمنی مانند اینترلوکین ۱۰ و ۴ و پروستاگلاندین ها می شود و این مولکول ها به نوبه خود می توانند واکنش های سیستم ایمنی را تغییر دهند. (۹)

محیط ممکن است شرایطی را ایجاد کند که دندریتیک سل های پوست، به طور خاص فنوتیپ سلول های T تنظیمی را هنگامی که در گره های لنفاوی قرار دارند گسترش دهند و در نتیجه باعث القا ساخت فنوتیپ تولروژنیک در این سلول ها می گردد که این واکنش نسبت به زمانی که سلول های مغز استخوان آن را توسعه میدهند، بسیار شدیدتر است. این عمل باعث سرکوب سیستم ایمنی برای چند روز و یا حتی چند ماه می گردد. سلول های T تنظیمی و دندریتیک سل های تولروژن تنها سلول هایی نیستند که سرکوب ایمنی ناشی از نور فرابنفش نقش I. Chronic Kidney Disease



شکل ۱: مدلی از توزیع مادرزادی آنتی بادی های خودایمنی در مغز جنین: شکل چپ: مقدار کافی ویتامین D (بیش از ۳۰ ng/ml) هنگام بارداری باعث انجام متابولیسم طبیعی تریپتوفان به واسطه آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ در جفت می شود. در این متابولیسم سروتونین و کینورنین ها تولید می شوند. کینورنین ها لنفوسیت های T تنظیم کننده را می سازند که این لنفوسیت ها باعث ایجاد تحمل به خود و رشد طبیعی مغز جنین می شوند. شکل راست: در شرایط کمبود ویتامین D (کمتر از ۳۰ ng/ml)، ژن TPH1 بیش از حد بیان می شود و تریپتوفان را از اندول آمین ۲/۳ دی اکسیژناز دور می کند. در نتیجه سرعت تولید لنفوسیت های T تنظیمی کاهش یافته و حمله اتوآنتی بادی های مادری به بافت مغز جنین صورت می گیرد. (۱۴)

بالای هورمون پاراتیروئید به طور قابل توجهی تشکیل استئوکلاست را تحریک کرده و منجر به تخریب بافت استخوانی می شود. (۱۴)

مکانیسم پیشنهاد شده نشان می دهد که چگونه ویتامین D به واسطه ژن TPH2 ساخت سروتونین را در مغز تنظیم می کند. این مکانیسم توضیح می دهد که چگونه کمبود هورمون ویتامین D باعث ساخت نادرست سروتونین شده و متعاقب آن مغز به طور غیرطبیعی رشد می نماید. فعالیت بیولوژیک تریپتوفان در مغز با غلظت سروتونین در مغز همبستگی دارد. سطح پایین هورمون ویتامین D هنگام رشد جنینی و نوزادی ممکن است باعث کاهش بیان ژن TPH2 شده و متعاقبا غلظت سروتونین در مغز جنین و نوزاد کاهش یابد. در هنگام رشد عصبی اولیه، تولید سروتونین به واسطه تریپتوفان هیدروکسیلاز ۲ در شکل دهی ساختار مغز و برقراری ارتباطات عصبی نقش مهمی دارد. با توجه به این مکانیسم، میزان کافی هورمون ویتامین D هنگام بارداری و هم چنین مصرف خوراکی تریپتوفان و ویتامین D در اوایل کودکی ممکن است تاثیر زیادی بر میزان سروتونین مغز و در نتیجه شکل گیری ساختار و برقراری ارتباطات عصبی مغزی داشته باشد. (۱۴) (شکل ۱)

از آنجا که سروتونین تولید شده به واسطه تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ تخریب استخوانی را افزایش می دهد، بیان زیاد ژن TPH1 به علت غلظت کم هورمون ویتامین D موجب کاهش توده استخوانی در پسران مبتلا به اوتیسم می شود. بیان مقدار زیادی از تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ با برهم زدن تعادل کاتابولیسم تریپتوفان، تولید کینورنین و متعاقب آن تولید لنفوسیت های T تنظیمی را کاهش می دهد. در نتیجه ی کاهش تولید لنفوسیت های T تنظیمی، حمله خودایمنی علیه جنین هنگام بارداری اتفاق می افتد. (۱۴) ویتامین D منجر به افزایش بیان ژن TPH2 و کاهش

D در لنفوسیت های T است و باعث می شود سلول های T به ویتامین D بسیار حساس شوند. در سطح مولکولی، خاصیت القاء کنندگی پروژسترون به واسطه دو عنصر متصل شونده به گیرنده پروژسترون انجام می شود. این عناصر در ناحیه اینترون بعد از اولین اگزون غیر کد کننده در ژن انسانی گیرنده ویتامین D واقع شده اند. هنگامی که میزان ویتامین D کمتر از حد طبیعی است؛ پروژسترون با بیان بیشتر گیرنده ویتامین D موجب می شود ویتامین D بتواند با حساسیت بالاتری لنفوسیت های T را تنظیم کند. این مسیر تنظیمی منجر به القای لنفوسیت های T تنظیم کننده می شود اما سلول های Th1 و Th17 توسط این دو هورمون سرکوب می شوند. (۱۲) به طور کلی سلول های T به طور مستقیم و غیر مستقیم توسط این دو هورمون تنظیم می شوند. ارتباط بین پروژسترون و بیان گیرنده ویتامین D در سلول های T می تواند برخی از اشتراکات عملکردی این دو هورمون را در سیستم ایمنی و سایر سیستم ها نظیر سیستم عصبی مرکزی توضیح دهد. (۱۳)

هورمون سروتونین

ویتامین D در مغز، رونویسی ژن تریپتوفان هیدروکسیلاز ۲ (TPH2) سازنده سروتونین را در ناحیه ای از پروموتور این ژن به نام VDRE فعال می کند. این توالی ژنی در تمام ژن هایی که توسط هورمون ویتامین D تنظیم می شوند، وجود دارد. ویتامین D هم چنین رونویسی ژن تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ (TPH1) را در بافت های خارج از سد خونی مغزی در توالی دیگری از VDRE مهار می سازد. ژن های کد کننده ی پری پروتئین اکسی توسین- نوروفیزین ۱، رسپتور اکسی توسین و رسپتور آرژینین وازوپرسین نیز برای فعال شدن دارای VDRE می باشند. در شرایط کمبود ویتامین D در بدن، تولید سروتونین به واسطه آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز ۱ و همچنین غلظت

alphacalcidol قوی تر عمل می کند. مجموع داده های بالینی نشان می دهند که ELD در درمان پوکی استخوان باعث افزایش تراکم استخوان های کمری می گردد. همچنین عمل سرکوب مارکهای استخوان از جمله کلاژن نوع ۱ آمینو-ترمینال تلوپتید، آلکان فسفاتاز استخوان، کاستئوکلسین و پروپیتید آمینو ترمینال پروکلاژن را برعهده دارد و نیز از طریق کاهش بروز شکستگی های مهره در ستون فقرات در افزایش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به پوکی استخوان می تواند موثر واقع شود. (۱۷)

روش های سنجش ویتامین D

چندین تکنیک برای سنجش میزان متابولیت ویتامین D وجود دارد. از جمله این تکنیک ها می توان به موارد زیر اشاره نمود:

- ۱- سنجش اتصال به پروتئین رقابتی^۱ (۱۸)
- ۲- الایزا (ELISAs)^۲ (۱۸)
- ۳- تست رادیو ایمنواسی (RIAs)^۳ (۱۸)
- ۴- تست های کمی لومینسانس^۴ (۱۸)
- ۵- کروماتوگرافی گازی جرم سنجی (GC-MS)^۵ (۱۹)
- ۶- کروماتوگرافی مایع همراه با آشکارساز فرابنفش UV (۱۸)
- ۷- کروماتوگرافی مایع جرم سنجی (LC-MS)^۶ (۱۹)
- ۸- کروماتوگرافی مایع اسپکترومتری جرمی متناوب (LC-MS/MS)^۷ (۱۹)

در حال حاضر روش های کروماتوگرافی مایع اسپکترومتری جرمی متناوب (LC-MS/MS) بهترین تکنیک آزمایشگاهی و روش استاندارد طلایی برای سنجش میزان ویتامین D در نمونه های انسانی می باشد. (۱۹) بیشتر این روش ها برای اندازه گیری ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃ در سرم و یا پلاسمای انسان مورد استفاده قرار می گیرند و برخی از این روش ها بر روی لکه خون خشک شده (DBS) انجام می شود. اما این روش ها به دلیل استفاده از حجم خون کم (3μl)، حساسیت کمی دارد. (۱۹) بیشترین روش کمی مورد استفاده در آزمایش های بالینی، روش رادیوایمنواسی می باشد. (۱۹) (جدول ۲)

نتیجه گیری:

ویتامین D ویتامینی محلول در چربی است که از طریق جذب نور خورشید در پوست و با مصرف مواد غذایی حاوی این ماده در دسترس بدن قرار می گیرد. در گذشته، ویتامین D بیشتر به واسطه نقش در هموستاز کلسیم مورد توجه قرار می گرفت اما حضور گسترده گیرنده این ویتامین در اندام هایی مانند پوست، جفت، پانکراس، پستان، پروستات و لنفوسیت های T فعال شده لزوم بررسی گسترده تر ویتامین D را ایجاد می کند. ویتامین D می تواند با القا پپتیدهای ضد میکروبی و تاثیر بر لنفوسیت های T سیستم ایمنی بدن را تنظیم کند. همچنین این ویتامین با افزایش اثر اینترفرون و ریبویرین در درمان بیماری های

1. Competitive protein binding assays
2. Enzyme-linked immunoassays
3. Radio immunoassays
4. Chemiluminescence
5. Gas chromatography mass spectrometry
6. Liquid chromatography mass spectrometry
7. Liquid chromatography tandem mass spectrometry

جدول ۱: اشکال دارویی ویتامین D₃ موجود در ایران

نوع دارو	توضیحات دارو
Tab 1000 , 2000 unit	برای خانم های باردار به صورت روزانه توصیه شده است.
Pearl 50000 unit	توصیه شده برای بیمارانی که از طریق گاوآذ تغذیه می کنند.
Amp 300000 unit	اثربخشی این پروتکل نیاز به مطالعات بالینی بیشتر جهت بررسی هایپرکلسیوری در بیماران دریافت کننده دارد.

بیان ژن TP1 می شود. بدین ترتیب تولید سروتونین در مغز و در سایر بافت های خارج از سد خونی مغزی تنظیم می شود. (۱۴) مصرف ویتامین D، ترتیفات و اسیدهای چرب امگا ۳ در رژیم غذایی باعث افزایش غلظت سروتونین در مغز و لذا پیشگیری از اوتیسم و بهبود علائم این بیماری بدون هیچ گونه عوارض جانبی می شود. (۱۴)

مکانیسم عمل ویتامین D و کلسیم در دوران کهنسالی

ارتباط ویتامین D، سن و متابولیسم کلسیم را به صورت زیر می توان بیان نمود:

- افزایش سن، جذب کلسیم که بخشی از آن مستقل از ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ و بخشی غیر مستقل از ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ است را کاهش میدهد. (۱۵)
- با افزایش سن عملکرد کلیه کاهش یافته و متعاقب آن غلظت ۱/۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ در سرم کاهش می یابد. (۱۵)
- کاهش سطح ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ سرم موجب کاهش جذب کلسیم می شود و در نتیجه ی آن هایپرتریوئیدیسم ثانویه رخ داده و تحلیل استخوان افزایش می یابد. (۱۵)
- هایپرتریوئیدیسم ثانویه تولید ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ در کلیه را به طور مداوم تا زمانی که دیگر کلیه نتواند به طور موثر پاسخ دهد؛ تحریک می کند. (۱۵)

اشکال دارویی ویتامین D

حد بالای مصرف روزانه ویتامین D برای ایجاد سمیت ناشناخته است اما تا 10000IU به صورت روزانه در جمعیت های سالم بدون خطر است. دوز تقریبی برای ایجاد مسمومیت با ویتامین D باید بیش از 100000IU در مصرف روزانه و حداقل برای مدت یک ماه باشد. تست های اولیه افراد دچار مسمومیت با ویتامین D نشان می دهند که سطح کلسیم و هورمون پاراتیروئیدی افزایش می یابد و بعد از آن هنگامی که سطح ویتامین D به بیش از ۱۰۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر برسد، مسمومیت با ویتامین D رخ می دهد. (۱۶)

مکمل های ویتامین D از دسته داروهای بدون نسخه (OTC) بوده و در فرم های ارگوکلسیفرول یا کوله کلسیفرول بوده که در دوزها و فرمول بندی های مختلف می توان آن را تهیه کرد. موارد مسمومیت با ویتامین D معمولاً در مصرف بیش از اندازه مکمل های حاوی ویتامین D رخ می دهد. (۱۶) (جدول ۱)

ELD (Eldecalcitol) فرم فعالی از آنالوگ های ویتامین D است که به منظور درمان پوکی استخوان مورد تأیید قرار گرفته است. (۱۷) تحقیقات نشان میدهند که ELD در کاهش عملکرد و بازدهی استخوان نسبت به

جدول ۲: روش های مختلف تشخیص سطح ویتامین D

معایب	مزایا	نام روش
آماده سازی دشوار نمونه	تمایل برابر به فرم های مختلف ویتامین D و عدم واکنش متقاطع با ۳-ای-۲۵ هیدروکسی ویتامین D	رادپوایمونواسی
حساسیت تشخیصی پایین خطای بالا	جداسازی انواع مختلف ویتامین D	LC-MS
پیچیدگی روش هزینه بالا	حساسیت، دقت و تکرارپذیری بالا	LC-MS/MS

ویتامین D و مصرف مکمل ویتامین D تحت نظر پزشک، جهت جلوگیری از عوارض ناشی از کمبود این ویتامین بخصوص عوارض عضلانی- استخوانی توصیه می شود. شایان ذکر است که فعال ترین فرم ویتامین D در بدن ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃ است اما اندازه گیری این فرم در بالین موثر نیست. لذا میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به عنوان شاخص ذخایر ویتامین D در بدن اندازه گیری می شود. روش مرجع یا استاندارد طلایی، سنجش میزان ویتامین D، کروماتوگرافی مایع اسپکترومتری جرمی متناوب می باشد.

ویروسی نقش موثری ایفا می کند. تحقیقات نشان داده است که گیرنده ویتامین D در تمام بخش های روده کوچک و بزرگ یافت می شود و عامل درمانی موثری جهت کنترل بیماری های التهابی روده بوده و سبب حفاظت از یکپارچگی سد مخاطی می شود. همچنین ویتامین D در ساخت، ترشح و کاتابولیسم صفرا نیز نقش مهمی دارد. این ویتامین اثرات موثری بر تکامل ارتباطات عصبی هنگام شکل گیری مغز جنین دارد و به واسطه مسیر پیچیده ای که با سروتونین دارد می تواند در تکامل برقراری ارتباطات عصبی نقش ایفا کند. کمبود ویتامین D اختلالی بسیار شایع در سراسر جهان می باشد، لذا سنجش سالانه میزان

REFERENCES:

- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
- Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, Drosos G. Vitamin D and bone disease. *Bio Med Res Int* 2013;2013:396541.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Ame J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
- Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:25-9.
- Li YC, Chen Y, Du J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;148:179-83.
- Gorman S, Black L, Feelisch M, Hart P, Weller R. Can skin exposure to sunlight prevent liver inflammation? *Nutrients* 2015;7:3219-39.
- Han YP, Kong M, Zheng S, Ren Y, Zhu L, Shi H, et al. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:49-55.
- Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015;2015:953241.
- González Maglio D, Paz M, Leoni J. Sunlight effects on immune system: is there something else in addition to UV-induced immunosuppression? *Biomed Res Int* 2016;2016:1934518.
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Murialdo G, Minuto F, Ferone D. Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol* 2013;79:457-63.
- Harmon QE, Umbach DM, Baird DD. Use of estrogen-containing contraception is associated with increased concentrations of 25-hydroxy vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3370-7.
- Thangamani S, Kim M, Son Y, Huang X, Kim H, Lee JH, et al. Cutting edge: progesterone directly upregulates vitamin d receptor gene expression for efficient regulation of T cells by calcitriol. *J Immunol* 2015;194:883-6.
- Kim CH. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol* 2015;34:379-82.
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* 2014;28:2398-413.
- Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:319-32.
- Marins TA, Galvão TdFG, Korke F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, et al. Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (São Paulo)* 2014;12:242-4.
- Xu Z, Fan C, Zhao X, Tao H. Treatment of osteoporosis with eldelcalcitol, a new vitamin D analog: a comprehensive review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:509-17.
- Keyfi F, Nahid S, Mokhtariye A, Nayerabadi S, Alaei A, Varasteh AR. Evaluation of 25-OH vitamin D by high performance liquid chromatography: validation and comparison with electrochemiluminescence. *J Analyt Sci Tech* 2018;9:25.
- Volmer DA, Mendes LR, Stokes CS. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions. *Mass Spectrom Rev* 2015;34:2-23.