

در مورد ویتامین D چه می دانیم

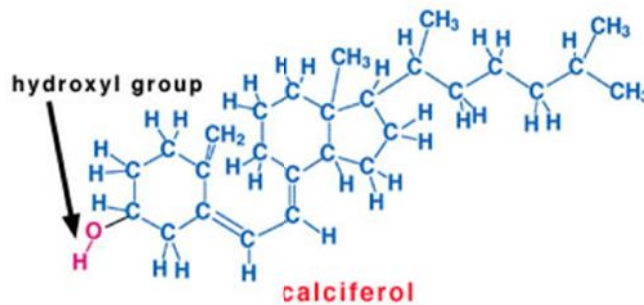


History

- 1600s 1st description of rickets by Whistler & Glisson
- 1918 Sir Edward Mellanby linked with fat-soluble nutrient
- 1923 Goldblatt & Soames demonstrated exposure to sunlight or UV light produced a substance with similar properties
- 1936 Identification of Vitamin D by Windaus

Vitamin D

- 'Calciferol'
- Generic terms for a group of lipid-soluble compounds with a 4-ring cholesterol backbone

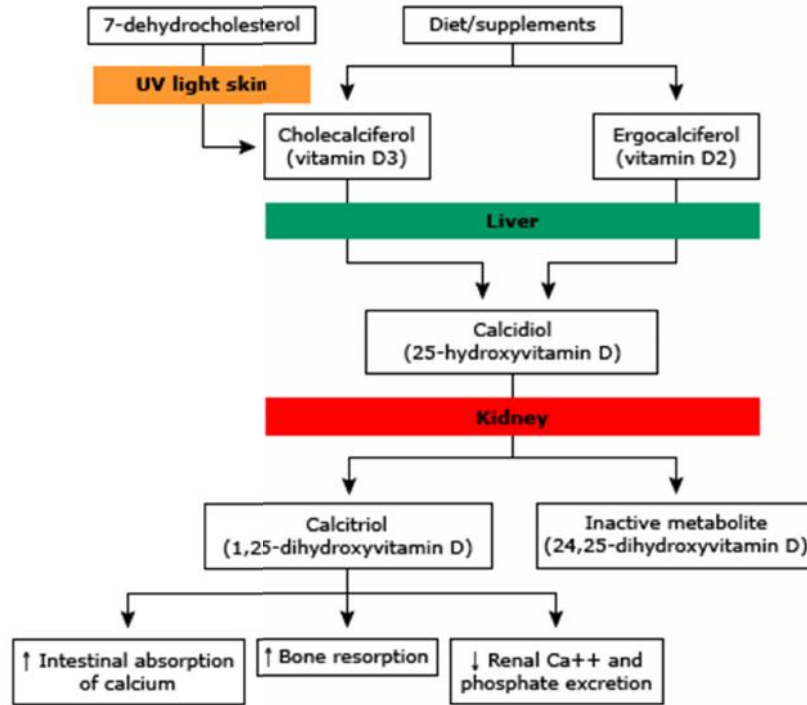


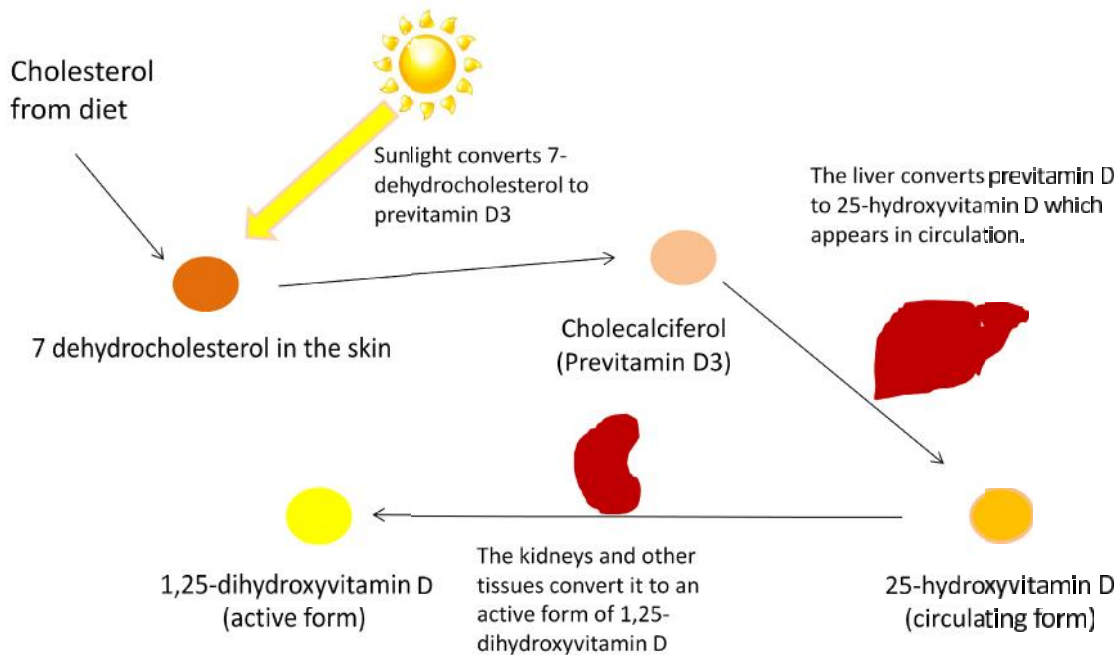
□

Vitamin D Metabolism

- Skin
 - UV light photo-isomerises provitamin D to D₃ (cholecalciferol)
 - Transported by Vit D binding proteins to liver
- Intestine
 - Absorbed by enterocytes & packaged into chylomicrons
 - Transported to liver by portal circulation
 - Hydroxylated in liver to 25-ODH
 - Further in kidneys to 1,25-OHD
 - Physiologically active

Vitamin D Metabolism





علیرغم مطالعات متعدد و هزاران مقاله، هنوز در مورد نقش ویتامین D در بدن، بجز در خصوص حفظ هموستاز کلسیم و سلامت استخوان اجماعی وجود ندارد، همچنین در خصوص مقدار توصیه شده مصرف **recommended dietary intake (RDI)**، حد بهینه غلظت ویتامین D در سرم، استفاده از مکمل‌ها، تأثیر متابولیت‌ها و اینکه کدام متابولیت باید اندازه‌گیری شود و نیز روش اندازه‌گیری، اتفاق نظری حاکم نیست. در این مقاله تلاش می‌کنیم مهم‌ترین اطلاعات را در خصوص این موضوعات ارائه نماییم.

مولکول پیش‌ساز ویتامین D یعنی کوله‌کلسیفرول (D₃) از طریق تابش فوق‌بنفش B (UVB) نور خورشید بر روی پوست ساخته می‌شود و یا از طریق مصرف ماهی‌های چرب، روغن کبد ماهی، جگر گاو، پنیر و زرده تخم‌مرغ جذب می‌گردد. در امریکا غذاهایی مانند شیر و محصولات لبنی، آب پرتقال و غلات با ویتامین D₃ غنی می‌گردند. فرم‌های دیگر مولکول پیش‌ساز نظیر ویتامین D₂ (ارگوکلسیفرول) بطور طبیعی در قارچ‌ها یافت می‌شوند و در بدن انسان حداقل غلظت را دارد مگر اینکه به‌عنوان دارو مصرف شده باشد. ویتامین D₂ تنها فرم این ویتامین است که در حال حاضر در امریکا با نسخه تجویز می‌شود.^۱

ویتامین D₃ در اشکال و غلظت‌های مختلف بدون نیاز به نسخه در داروخانه‌ها قابل خریداری است.

آیا بجز استخوان، ویتامین D در جای دیگر هم مفید است؟

مشاهده وقوع بیشتر سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و مولتیپل اسکروز در افرادی که در مناطق مرتفع زندگی می‌کنند و نور خورشید در آنجا کمتر است سبب شد که این فرضیه شکل بگیرد که ویتامین D می‌تواند در پیشگیری از این بیماری‌ها

نقش داشته باشد.^۲ پس از آن مشاهدات دیگر نشان داد که بین مقدار کم ویتامین D و بیماری‌های مزمن همچون دیابت، سرطان و بیماری‌های قلبی و عروقی ارتباط وجود دارد و گفته شد که نور خورشید در مناطق پست سبب افزایش ویتامین D₃ شده و در پیشگیری از بیماری‌های مذکور مفید واقع می‌گردد.^۳ مطالعات بعدی برای تعیین مقدار کافی از ویتامین D جهت پیشگیری از بیماری‌های مختلف تحت تأثیر عواملی همچون اختلاف در دوز ویتامین D، مواجهه با نور خورشید، میزان چاقی فرد، وضعیت تغذیه، نحوه مصرف ویتامین بصورت روزانه یا در فواصل مختلف، مدت پایش فرد و نوسان در روش‌های سنجش دچار ابهام شدند.^{۳و۴}

در حال حاضر هیچ کارآزمایی کامل، با مقیاس وسیع، خوب طراحی شده و تصادفی که تفاوت‌های نژادی را مدنظر داشته باشد در افراد سالم صورت نگرفته است. یک کارآزمایی موسوم به VITAL در جریان است که تصادفی، دوسوکور و با کنترل پلاسیبو (دارونما) می‌باشد که درصدد تعیین فواید و مضار استفاده از ویتامین D₃ و یا اسیدهای چرب امگا ۳ ماهی در مقادیر بالاتر از توصیه مجاز RDI در پیشگیری اولیه از بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان می‌باشد.^۵ این مطالعه در امریکا و با استفاده از مشارکت بالای آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار در حال انجام است. انتخاب افراد و گروه‌بندی تصادفی آن‌ها تکمیل شده و طول مطالعه قرار است پنج‌ساله باشد. VITAL یکی از چهار تحقیق بزرگ جهانی است که در مجموع هشت هزار مشارکت‌کننده دارند و می‌خواهند ببینند که آیا مصرف بالای ویتامین D می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان‌ها و بطور کلی کاهش مرگ‌ومیر مؤثر باشد یا نه؟

در مطالعه VITAL شرکت‌کننده‌ها روزانه ۲۰۰۰IU از ویتامین D₃ را دریافت می‌کنند. از آنجایی که ویتامین D با تابش خورشید هم تولید می‌شود و در غذاهای غنی شده هم وجود دارد، لذا کسانی که در گروه دارونما و یا گروه اسیدهای چرب هستند هم تا حدودی ویتامین D را دریافت می‌کنند و لذا این نگرانی وجود دارد که مقدار ۲۰۰۰ واحد روزانه برای ایجاد تمایز قطعی بین این گروه‌ها کافی نباشد. مطالعات جنبی درخصوص دیابت، پرفشاری خون، اختلالات اتوایمون و سایر اختلالات هم در حال حاضر در حال انجام است^۵ و انتظار می‌رود نتایج اولیه در اواخر سال ۲۰۱۷ مشخص گردد.^۳

فرم فعال ویتامین D با یک پذیرنده خاص هسته‌ای ترکیب می‌شود و به داخل هسته منتقل می‌گردد. در آنجا به فرم کمپلکس Vit D/Vit D receptor (VDR) با توالی‌های خاصی از DNA ترکیب می‌گردد و این عمل منجر به اثرات متعددی می‌شود. این رخداد مهم‌ترین دلیل حمایت از این فرضیه است که ویتامین D اثرات فیزیولوژیک دیگری هم دارد. VDR در روده، پانکراس، کلیه، ریه، استخوان، تیموس، طحال، پاراتیروئید، بیضه‌ها، پروستات، پستان، لنفوسیت‌های B و T و سلول‌های تک‌هسته‌ای انسان وجود دارد.^{۳و۶} بخاطر داشتن اثرات آنتی‌پرولیفراتیو، ویتامین D موضعی اولین درمان در پسونیازیس محسوب می‌شود.^۲

مقدار کافی ویتامین D ممکن است در پیشگیری از MS مؤثر باشد و یا در مبتلایان به MS شدت علائم را کاهش دهد. احتمال ابتلا به MS با دوری از خط استوا افزایش می‌یابد.^۷

مقدار مصرف توصیه‌شده روزانه (RDI) و غلظت سرم

در مقاله‌ای که در نوامبر ۲۰۱۶ در مجله پزشکی نیوانگلند به چاپ رسید، تأکید شده بود که در مورد میزان کافی ویتامین D در بدن همچنان مناقشه وجود دارد. نویسندگان در این مقاله اظهار کرده بودند که میزان ویتامین D در غذا متغیر است و آنچه توسط مؤسسه طب (IOM) توصیه شده است حداکثر تخمینی است که برای نیازهای انسان برآورد شده است. در ادامه

نویسندگان چنین گفته‌اند که میزان نیاز اکثریت مردم (حداقل ۹۷/۵ درصد یا محدوده بین ۲SD از میانه) کمتر از مقدار RDI می‌باشد. RDI را IOM برای افراد زیر هفتاد سال ۶۰۰ IU و برای افراد بالای هفتاد سال ۸۰۰ IU تعریف کرده است. این مقاله تأکید کرده که فواید احتمالی غیراستخوانی ویتامین D تحت بررسی می‌باشد و نتیجه‌گیری کرده که بیشتر افرادی که غلظت سرمی ویتامین D در آن‌ها زیر ۲۰ ng/ml است الزاماً دچار کمبود ویتامین نیستند.

گایدلاین انجمن اندوکراین در خصوص ویتامین D که در سال ۲۰۱۱ به چاپ رسیده در این نکته با IOM در توافق است که شواهد کمی وجود دارد که غربالگری افرادی که در خطر نیستند را برای کمبود ویتامین D توصیه نماید. اما میزان کفایت ویتامین D از نظر انجمن اندوکراین و بنیاد ملی کلیه بیش از ۳۰ ng/ml می‌باشد.^۹

مقدار مورد نیاز ویتامین D از نظر IOM و انجمن اندوکراین یکسان است (جدول ۱ و ۲) اما معنی (Recommended Dietary Allowance) RDA (IOM) در مقابل (Recommended Dietary Intake) RDI (انجمن اندوکراینولوژی) اختلاف نقطه نظرات این دو نهاد را در خصوص میزان مصرف ویتامین D و کفایت آن روشن می‌کند.

جدول یک

Endocrine Society Clinical Practice Guideline Recommended Dietary Intake (RDI)	
Age or Condition	RDI
Infants and children 0-1 years	400 IU/day
Children 1-18 years	600 IU/day
Adults 19-50 years	600 IU/day
Adults 50-70 years	600 IU/day
Adults 70+ years	800 IU/day
Pregnant and lactating women	600 IU/day
Obese children and adults	2-3 X RDI for their age group
Children and adults taking anticonvulsants, glucocorticoids, antifungals, AIDS drugs	2-3 X RDI for their age group

استفاده به صورت مکمل

انجمن اندوکراین معتقد است که نور مستقیم خورشید مهمترین منبع ویتامین D در اکثر افراد است، اما عواملی همچون ارتفاع از سطح دریا، فصل، استفاده از کرم‌های ضدآفتاب و پوشیدن لباس‌های آستین بلند استفاده از نور خورشید را محدود می‌کند،

ضمن آنکه با افزایش سن و ایجاد پیگمان‌های پوستی تیره، ساخت ویتامین D کاهش می‌یابد. در حالی که در آمریکا و برخی کشورهای دیگر شیر، غلات و نان با ویتامین D غنی می‌شوند، هنوز بر سر این مسئله که تابش خورشید و رژیم غذایی در این جهت کافی هستند یا نه اختلاف نظر وجود دارد. انجمن اندوکراین و IOM هیچ‌کدام غربالگری جمعیت عادی را توصیه نمی‌کنند اما در کسانی که بیماری یا شرایط خاصی دارند یا داروهای خاصی را مصرف می‌کنند یا ویژگی‌های فیزیکی خاص مانند پیگمانتاسیون تیره پوستی یا چاقی دارند و همچنین در افراد مسن که خطر افتادن و شکستن وجود دارد و زنان حامله احتمالاً باید غربالگری انجام پذیرد.^{۹ و ۸} لیست کامل بیماری‌ها، داروها و خصوصیات فیزیکی که در آنها نیاز به سنجش ویتامین D وجود دارد اخیراً به چاپ رسیده است.^{۱۰}

جدول ۲

Institute of Medicine Recommended Dietary Allowance (RDA) ¹⁶	
Age or Condition	RDA
Infants and children 0-12 months	400 IU/day
Children 1-13 years	600 IU/day
Children 14-18 years	600 IU/day
Adults 19-50 years	600 IU/day
Adults 51-70 years	600 IU/day
Adults 70+ years	800 IU/day
Pregnant and lactating women	600 IU/day

اثر متابولیت‌ها

ویتامین D اعم از D2 یا D3 در بدن طی دو مرحله هیدروکسیلاسیون به فرم بیولوژیک فعال هورمون تبدیل می‌شوند. ویتامین D در کبد به 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] تبدیل می‌شود که فرم اولیه ذخیره ویتامین است و متابولیتی است که در حال حاضر جهت بررسی کفایت ویتامین اندازه‌گیری می‌شود.^{۹ و ۲} مرحله دوم هیدروکسیلاسیون که منجر به ایجاد 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)2D] می‌گردد در کلیه‌ها رخ می‌دهد. آنابولیسیم و کاتابولیسیم ویتامین D بطور وسیع مطالعه شده است و متابولیت‌های متعدد دیگری نیز شناسایی شده‌اند که غلظت آنها کم است اما با روش کروماتوگرافی مایع قابل جداسازی هستند.^{۱۱} به نظر می‌رسد که اختلاف در مقدار ویتامین D در روش‌های مختلف اندازه‌گیری به واسطه تداخل این متابولیت‌های فرعی می‌باشد.^{۱۱-۱۳} از منظر بالینی قابلیت تعیین هویت و اندازه‌گیری این متابولیت‌ها منجر به کشف این مطلب شد که برخی از این‌ها دارای اثرات بیولوژیک هستند و با غلظت آنها در مقایسه با

سایر متابولیت‌ها اطلاعات بالینی خاصی را مطرح می‌سازد،^{۱۱} به‌عنوان مثال 24,25-dihydroxy vitamin D فعالیت بیولوژیک خاص خود را دارد و نسبت [24,25(OH)2D] به [25(OH)D] سرم منعکس‌کننده پاسخ به مکمل‌های غذایی است و [24,25(OH)2D] ممکن است در پیشرفت بیماری مولتیپل اسکلروز نقش داشته باشد.^{۱۴}

کدام متابولیت‌ها با چه روشی باید اندازه‌گیری شوند؟

به ادعای Muller و Volmer، ۹۰٪ آزمایش‌های روتین ویتامین D به روش‌های ایمنونواسی انجام می‌شود.^{۱۱} این روش‌ها از کارآیی لازم برخوردار بوده و نسبت به روش‌های کروماتوگرافی ساده‌تر هستند، اما روش‌های ایمنونواسی و اتصال پروتئین تنها قادر به سنجش [25(OH)D] توتال هستند. نتایج مختلف از روش‌های مختلف ممکن است مرتبط با صحت و ویژگی روش‌ها باشد و بر مراقبت از بیمار اثر سوء داشته باشد و نتوان اطلاعات حاصل از مطالعات مختلف را با هم مقایسه نمود.^{۱۵}

علاوه بر این، مطالعات جدید یادآور می‌شوند که اطلاعات مربوط به متابولیت‌های مختلف ویتامین D می‌توانند جهت فهم کامل نقش پاتوبیولوژیک و عملکرد ویتامین D واجد اهمیت باشند.^{۱۱}

برنامه استانداردسازی ویتامین D (VDSP) که در سال ۲۰۱۰ شروع شد یک برنامه استانداردسازی و تأییدیه ایجاد کرد که هدف آن استاندارد کردن همه روش‌های سنجش ویتامین D با روش رفرنس است.^{۱۵}

برنامه کنترل کیفی خارجی ویتامین D (DEQAS) و کالج پاتولوژیست‌های امریکا (CAP) هر دو برنامه‌هایی را برای مهارت‌سنجی مبتنی بر صحت فراهم ساخته و هر دو نمونه‌هایی را با غلظت بالای 25(OH) D2 تدارک دیده‌اند که در آزمایش بیمارانی که مکمل‌های ویتامین D را دریافت می‌کنند اهمیت دارد. DEQAS در سال ۲۰۱۵ [24,25(OH)2D] را هم به نمونه‌های خود اضافه کرده است.

علیرغم اینکه IOM نسبت به غربالگری بی‌مورد و تجویز اضافه ویتامین D هشدار داده است اما روشن است که انجام آزمایش ویتامین D در حال افزایش است. VITAL و سایر کارآزمایی‌های بین‌المللی ممکن است نهایتاً اطلاعاتی را در خصوص مفید بودن مصرف بالای ویتامین D ارائه دهند و استاندارد کردن روش‌های سنجش باید اعتماد به صحت نتایج را در پی داشته باشد. از آنجا که عدم اجماع در خصوص مسائل موردبحث همچنان ادامه دارد، معقول‌ترین فرضیه بر مبنای اختلاف بالقوه در متابولیت‌های مختلف ویتامین D و نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلف متمرکز شده است. اینکه متابولیت‌های ویتامین D یک عامل مزاحم در سنجش آن می‌باشند و یا یک وسیله افتراقی مؤثر هستند، نکته‌ای است که باید در آینده روشن شود.

این مقاله ترجمه‌ای است از:

What have we learned about vitamin D

By: Andrea M. Rose; December 22, 2016

MLO online

REFERENCES

1. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, et al. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:454-461.
2. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80 (suppl):1678S-88S.
3. Manson JE, Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads. *JAMA.* 2015;313:1311-1312.
4. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, et al. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:109-122.
5. Pradhan AD, Manson JE. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem & Molecular Biol.* 2016;155:252-256.
6. Wang Y, Zhu J, Deluca HF. Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2012;523:123-133.
7. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, et al. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:189-195.
8. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, et al. Vitamin D deficiency—is there really a pandemic? *NEJM.* 2016;375(19):1817-1820.
9. Holick MF, Binkley NC, Bishoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
10. Rose AM. Vitamin D testing: clinical and laboratory considerations. *MLO.* 2013;45(5):8-14.
11. Müller MJ, Vomer DA. Mass spectrometric profiling of vitamin D metabolites beyond 25-Hydroxyvitamin D. *Clin Chem.* 2015;61:1033-1048.
12. Carter GD, Jones JC, Shannon J, et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: potential interference from other circulating vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem & Molecular Biol.* 2016;164:134-138.
13. Cashman KD, Hayes A, Galvin K, et al. Significance of serum 24,25-Dihydroxyvitamin D in the assessment of vitamin D status: a double-edged sword? *Clin Chem.* 2015;61(4):636-645.
14. Swanson JW. Vitamin D and MS: Is there any connection? <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis>.
15. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. Vitamin D status as an international issue: National survey and the problem of standardization. *Scand J Clin & Lab Invest.* 2012;72(243):32-40.
16. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements.