Cellular and Molecular Mechanisms of Vitamin D Deficiency in Aging and Alzheimer's Disease

Shiler Khaledi, Shamseddin Ahmadi*

Department of Biological Sciences, Faculty of Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

Article Info:

Received: **27 Dec 2019** ***Revised:*** **4 Apr 2020** ***Accepted:*****8 Apr 2020**

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D is implicated in regulation of various biological processes, including calcium homeostasis, neurogenesis, synaptic plasticity, the immune system, and inflammation. Nowadays, most part of the population worldwide is affected by vitamin D deficiency. The decreases in different factors, including the cutaneous thickness, the sun exposure time, muscle mass, kidney efficiency, and sex steroids in aged people (especially women), as well as malnutrition cause vitamin D deficiency, which in turn may act as an important risk factor for Alzheimer's disease (AD). There is a reciprocal relationship between amyloid β (Aβ) as a core factor that initiates the onset and progression of AD and the increases in calcium (Ca^{2+}) levels in neurons. Vitamin D via genomic functions, including either a decreasing expression of L-type Ca^{2+} channels or increasing expression of Ca^{2+} pumps, Na^{+}/Ca^{2+} exchanger, as well as Ca^{2+} buffers, has the main role in Ca^{2+} homeostasis. Therefore, vitamin D through influencing intracellular Ca^{2+} can prevent Aβ production and inhibit its subsequent neurotoxic effects. It also indirectly controls neuroinflammation and oxidative stress via influencing intracellular Ca^{2+} levels and thereby postpone either onset or progress of AD. ***Conclusion:*** Taken together, this review shows that vitamin D can control the normal process of physiological aging, and its deficiency may initiate AD by disrupting different cellular and molecular mechanisms in the neural system. Therefore, vitamin D as a food and drug supplement along with other effective drugs may have a preventive role in the induction and progression of AD.

Key words:

1. Cholecalciferol
2. Amyloid beta-Peptides
3. Calcium Signaling
4. Memory Disorders

***Corresponding Author:** Shamseddin Ahmadi

E-mail: *sh.ahmadi@uok.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

مکانیسم‌های سلولی و مولکولی کمبود ویتامین D در پیری و بیماری آلزایمر

شیلر خالدی، شمس‌الدین احمدی*

گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۶ دی ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۱۶ فروردین ۱۳۹۹ **پذیرش:** ۲۰ فروردین ۱۳۹۹

چـــــکیده

مقدمه: ویتامین D در کنترل بسیاری از فرایندهای زیستی مانند هومئوستازی کلسیم، نورون‌زایی، انعطاف‌پذیری سیناپسی، تنظیم سیستم ایمنی و التهاب نقش دارد. امروزه بخش بزرگی از جمعیت جهان با کمبود ویتامین D مواجه هستند. کاهش در عوامل مختلفی مانند ضخامت پوست، مدت زمان در معرض آفتاب بودن، تودۀ عضلانی، عملکرد کلیه و استروئیدهای جنسی در افراد پیر (به ویژه در زنان) و نیز سوء تغذیه باعث کمبود ویتامین D می‌شود که ممکن است به نوبۀ خود یک عامل خطر مهم برای بیماری آلزایمر باشد. ارتباط متقابل بین افزایش کلسیم و آمیلوئید بتا به‌عنوان عامل اصلی بیماری آلزایمر در نورون‌ها وجود دارد. ویتامین D از طریق اثرات ژنومیک مانند کاهش بیان کانال‌های کلسیمی نوع L یا افزایش بیان پمپ‌های کلسیمی، مبادله‌کننده‌های سدیم/کلسیم و همچنین بافرهای کلسیمی در حفظ هومئوستازی کلسیم نقش اصلی دارد. بنابراین ویتامین D می‌تواند از طریق تأثیر بر سطح کلسیم داخل سلولی از تولید پپتید آمیلوئید بتا جلوگیری کند و اثرات عصبی ناشی از آن را مهار کند. همچنین به طور غیر مستقیم در کنترل فرایندهای التهابی و استرس اکسیداتیو نیز مؤثر است و از این طریق می‌تواند در به تعویق انداختن بیماری آلزایمر مفید باشد. ***نتیجه‌گیری:*** روی هم رفته این مطالعۀ مروری نشان می‌دهد که ویتامین D می‌تواند روند طبیعی پیری فیزیولوژیک را کنترل کند و کمبود آن با اختلال در فرایندهای مختلف سلولی و مولکولی در دستگاه عصبی، موجب القاء بیماری آلزایمر می‌شود. بنابراین ویتامین D به‌عنوان یک مکمل غذایی و دارویی در کنار داروهای مؤثر دیگر ممکن است یک نقش ممانعت‌کننده در القاء و پیشرفت بیماری آلزایمر داشته باشد.

کلید واژه‌ها:

۱. کوله کلسیفرول
۲. پپتید آمیلوئید بتا
۳. پیام‌رسانی کلسیم
۴. اختلالات حافظه

* **نویسنده مسئول:** شمس‌الدین احمدی

آدرس الکترونیکی: sh.ahmadi@uok.ac.ir

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

مقدمه

شکل فعال ویتامین D یا ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول[1] نه تنها یک ویتامین بلکه به‌عنوان یک هورمون استروئیدی در نظر گرفته می‌شود که بر خلاف سایر هورمون‌های استروئیدی که از پیش‌ساز کلسترول مشتق می‌شوند، از پیش‌ساز ۷-دهیدروکلسترول[2] موجود در اپیدرم پوست و در اثر تابش اشعهٔ ماورابنفش نور خورشید تولید می‌شود. ویتامین D از طریق مواد غذایی طبیعی و غذاهای غنی شده با این ویتامین و مکمل‌های دارویی نیز می‌تواند تامین شود (۱). ویتامین D در کنترل بسیاری از فرایندهای زیستی بدن مانند هومئوستازی کلسیم، انعطاف‌پذیری سیناپسی، تنظیم سیستم ایمنی، التهاب، تکثیر و تمایز سلولی نقش دارد. کشف ویتامین D به‌عنوان یک عامل درمانی به زمانی بر می‌گردد که بیماری نرمی استخوان ناشی از کاهش جذب کلسیم در روده، به وسیلهٔ این ویتامین درمان شد. پس از این کشف، بررسی ارتباط ویتامین D و بیماری‌های دیگر نیز بسیار مورد توجه قرار گرفت و در سال‌های اخیر نقش کمبود ویتامین D در بیماری‌های مختلفی مانند پوکی استخوان، پوسیدگی دندان، بیماری‌های عفونی، بیماری‌های قلبی -عروقی، دیابت و بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی[3] مانند پارکینسون و بیماری آلزایمر گزارش شده است (۴-۲). امروزه بخش بزرگی از جمعیت جهان با خطر کمبود ویتامین D مواجه هستند و همین امر نیاز به مطالعهٔ بیشتر دربارهٔ اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک ویتامین D را بیش از پیش تاکید می‌کند (۳، ۵).

بیماری آلزایمر با دو ویژگی مهم شامل تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی[4] خارج سلولی متشکل از الیگومرها و رشته‌های آمیلوئید بتا و نیز کلاف‌های رشته‌ای (NFTs)[5] داخل سلولی حاوی پروتئین تائو هایپرفسفریله شده، شناخته می‌شود. این بیماری شایع‌ترین نوع زوال عقل و یک بیماری تحلیل‌برندهٔ عصبی است که به‌تدریج آسیب به نواحی سیناپسی گسترش می‌یابد و سپس با مرگ سلول‌های عصبی موجب از بین رفتن مهارت‌های کلامی و شناختی در فرد می‌شود. مرگ بیمار آلزایمری ۵ تا ۱۰ سال بعد از تشخیص بالینی اتفاق می‌افتد (۶) و بیماری آلزایمر نه تنها سلامت فیزیکی و کیفیت زندگی فرد بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بلکه هزینه‌های زیادی را به خانواده، اجتماع و دولت تحمیل می‌کند (۷).

بر اساس مطالعات انجام شده، عدم تعادل در تولید و تجزیهٔ آمیلوئید بتا عامل اصلی در شروع تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی و ظاهر شدن نشانه‌های اولیهٔ بیماری است. تجمعات پروتئینی خارج سلولی شامل پلاک‌های آمیلوئیدی موجب تخریب سیناپسی و مرگ نورونی می‌شوند و تجمعات پروتئینی داخل سلولی شامل کلاف‌های درهم پیچیدهٔ تائو موجب اختلال در هدایت پیام داخل سلولی، نقل و انتقال آکسونی و ساخته شدن عوامل رشد عصبی در سلول‌های عصبی می‌گردد (۸). عوامل زیادی مانند افزایش سن، کاهش عملکرد بیگانه‌خواری سلول‌های گلیال دخیل در تجزیهٔ آمیلوئید بتا و نیز ایجاد استرس اکسیداتیو در شروع بیماری آلزایمر نقش مهمی دارند. علاوه بر این امروزه مشخص شده است که عوامل دیگری مانند التهاب مزمن، فشار خون بالا و دیابت نیز بر افزایش تولید آمیلوئید بتا و شروع بیماری آلزایمر تأثیر دارند. از طرف دیگر، کاهش ضخامت پوست و همچنین سوء تغذیه در افراد سالخورده موجب کاهش تولید ویتامین D می‌شود که به نوبهٔ خود می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر در شروع بیماری آلزایمر مطرح باشد (۳، ۹). نتایج مطالعهٔ دانشمندان در دههٔ اخیر نشان داده است که سطح پایین ویتامین D خطر ابتلا به زوال عقل و به‌ویژه بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد (۱۰). شروع زوال عقل منجر به تغییرات تغذیه‌ای و کاهش فعالیت‌های بیرونی و در نتیجه مواجههٔ کمتر این افراد با نور خورشید می‌شود و این امر به نوبهٔ خود می‌تواند به صورت یک چرخهٔ معیوب، موجب تشدید کاهش ویتامین D در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر شود (۱۱). بر اساس این شواهد، تجویز ویتامین D برای افراد سالخورده و دارای خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و نیز افراد با نقص در عملکردهای شناختی ضروری به نظر می‌رسد. چن[6] و همکاران نشان دادند که یک ارتباط مستقیم و خطی بین افزایش ویتامین D و کاهش خطر ابتلا به آلزایمر وجود دارد (۱۲).

مطالعات زیادی نقش ویتامین D را در حفظ هومئوستازی کلسیم کل بدن نشان داده‌اند (۱۳). اختلال در هومئوستازی کلسیم و به دنبال آن آسیب به میتوکندری و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و التهاب در شروع و نیز در پیشرفت سریع بیماری آلزایمر نقش دارند. بنابراین، سطح مناسب ویتامین D در سرم می‌تواند با جلوگیری از اختلال در هومئوستازی کلسیم به طور غیر مستقیم در کنترل فرایندهای التهابی و استرس اکسیداتیو مؤثر باشد و از این طریق در کنترل و به تعویق انداختن بیماری آلزایمر مفید واقع شود. همچنین می‌توان از اندازه‌گیری سطح ویتامین D در سرم به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی در شروع انواع زوال عقل و به‌ویژه بیماری آلزایمر استفاده نمود (۸، ۱۴). در این مطالعه سعی داریم با بررسی ارتباط کمبود ویتامین D با تغییر در مسیرهای پیام‌رسانی سلولی و مولکولی، نقش این ویتامین را در فرایند پیری فیزیولوژیک و نیز در بیماری

1. 1,25 Dihydroxy cholecalciferol
2. 7- Dehydrocholestrol
3. Neurodegenerativ
4. Amyloid plaques
5. Neuro fibrillary tangles
6. Chen

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

آلزایمر بررسی نماییم.

بیوسنتز ویتامین D

ویتامین D به دو شکل D3 (کوله کلسیفرول)[7] و D2 (ارگوکلسیفرول)[8] وجود دارد. تعدادی از منابع غذایی جانوری مانند ماهی چرب، روغن کبد ماهی و زردهٔ تخم‌مرغ تامین‌کنندهٔ ویتامین D3 و منابع گیاهی مانند روغن زیتون نیز تامین‌کنندهٔ ویتامین D2 در بدن هستند. فرم فعال ویتامین D3 طی یک سری از واکنش‌ها در بافت‌های مختلف بدن ساخته می‌شود. در مرحلهٔ اول این واکنش‌ها، در اثر تابش اشعهٔ ماورابنفش خورشید با طول موج ۲۱۹ تا ۳۱۵ نانومتر (UVB 219-315)، ۷-دهیدروکلسترول موجود در اپیدرم پوست به پیش‌ساز ویتامین D3 تبدیل می‌شود. ویتامین D ساخته شده در پوست و همچنین ویتامین D موجود در منابع غذایی از لحاظ زیستی غیرفعال است و برای تبدیل به شکل فعال آن، پیش‌ساز ویتامین D وارد گردش خون شده و با اتصال به پروتئین متصل شونده به ویتامین D[9] به کبد منتقل می‌گردد. پیش‌ساز ویتامین D3 در کبد به وسیلهٔ آنزیم ۲۵ -هیدروکسیلاز[10] به ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D3 یا [25(OH)D3] تبدیل می‌شود. این شکل از ویتامین D3، فراوان‌ترین شکل ویتامین D3 موجود در گردش خون بوده و به دلیل نیمه عمر بالا در خون (۱۵ روز)، به‌عنوان شاخص وضعیت ویتامین D3 در بدن در نظر گرفته می‌شود (۱۶، ۱۵). سپس ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D3 از طریق گردش خون به کلیه منتقل می‌شود و در آنجا به وسیلهٔ آنزیم ۱- آلفا هیدروکسیلاز[11] به ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 یا [1, 25 (OH)2D3] که همان شکل فعال ویتامین D است، تبدیل می‌گردد (۱۷-۱۵). هورمون پاراتیروئید (PTH)[12] که در هنگام کمبود کلسیم بدن ترشح می‌شود، فعال‌کنندهٔ آنزیم ۱- آلفا هیدروکسیلاز است و در نتیجه، عامل افزایش تولید ویتامین D3 به حساب می‌آید اما افزایش کلسیم بدن با کاهش دادن هورمون پاراتیروئید منجر به کاهش تولید ویتامین D3 می‌شود. علاوه بر هورمون پاراتیروئید، هورمون‌های دیگری مانند کلسی‌تونین، گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون رشد و استروئیدهای جنسی نیز تولید ویتامین D را تنظیم می‌کنند (۹). در صورتی که فرم فعال ویتامین D3 به اندازهٔ کافی موجود باشد، آنزیم هیدروکسیلاز دیگری به نام CYP24A1 در کلیه‌ها ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 و نیز ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 را در کربن ۲۴ (C24) هیدروکسیله کرده و در نتیجه متابولیت‌های ۲۴ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 یا [24, 25 (OH)2D3] و ۱، ۲۴ و ۲۵ تری هیدروکسی ویتامین D3 یا [1,24,25 (OH)3D3] تشکیل می‌شود (۱۶) که به نظر می‌رسد در جلوگیری از تجمع سطوح سمّی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و نیز ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نقش داشته باشند (۱۸). لازم به ذکر است که عوامل مختلفی مانند کمبود رنگدانه در پوست، افزایش سن، استفاده از ضد آفتاب، پوشش کامل بدن، کاهش فعالیت فیزیکی، کاهش دریافت نور خورشید و افزایش عرض جغرافیایی موجب کاهش سنتز ویتامین D می‌شوند (۱۹).

غلظت سرمی ویتامین D

هنوز توافق علمی جامعی در مورد میزان غلظت سرمی ویتامین D و وضعیت سلامتی فرد وجود ندارد. بیشتر محققان معتقدند که سطح ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D باید بیشتر از ۵۰ نانومول بر لیتر باشد اما عده‌ای دیگر معتقدند که باید بیشتر از ۷۵ و حتی ۱۰۰ نانومول بر لیتر باشد (۵). کمیته‌ای علمی از موسسهٔ پزشکی آمریکا اعلام کرده است که غلظت سرمی مساوی یا کمتر از ۳۰ نانومول بر لیتر از ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D3 به‌عنوان کمبود ویتامین D شناخته می‌شود و نیاز به دریافت مکمل‌های تغذیه‌ای در افراد با این شرایط ضروری است. بر اساس اعلام این کمیته، غلظت سرمی ۳۰ تا ۵۰ نانومول بر لیتر برای سلامت استخوان و سلامت عمومی بدن ناکافی محسوب می‌شود اما غلظت مساوی یا بیشتر از ۵۰ نانومول بر لیتر به‌عنوان مقدار کافی برای سلامت فرد در نظر گرفته می‌شود و نیاز بدن در ۹۷/۵ درصد از جمعیت جهان را به این ویتامین پوشش می‌دهد (جدول ۱). همچنین لازم به ذکر است که مقادیر بیشتر از ۱۲۵ نانومول بر لیتر از ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D3 برای بدن سمّی بوده و دارای اثرات نامطلوب مانند کلسیفیه شدن استخوان‌ها، بافت‌های نرم و رگ‌های خونی و افزایش فشار خون است (۲۰).

جدول ۱- غلظت سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و اثر آن بر وضعیت سلامتی فرد (۲۰).

غلظت سرمی ویتامین D (نانومول بر لیتر)	غلظت سرمی ویتامین D (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	اثرات آن بر وضعیت سلامتی فرد
کمتر از ۳۰	کمتر از ۱۲	کمبود ویتامین D موجب نرمی استخوان در کودکان و پوکی استخوان در بزرگسالان
۳۰ تا ۵۰	۱۲ تا ۲۰	مقدار ناکافی برای سلامت استخوان و سلامت عمومی فرد سالم
مساوی و بیشتر از ۵۰	مساوی و بیشتر از ۲۰	مقدار کافی برای سلامت استخوان و سلامت عمومی فرد سالم
بیشتر از ۱۲۵	بیشتر از ۵۰	دارای اثرات نامطلوب

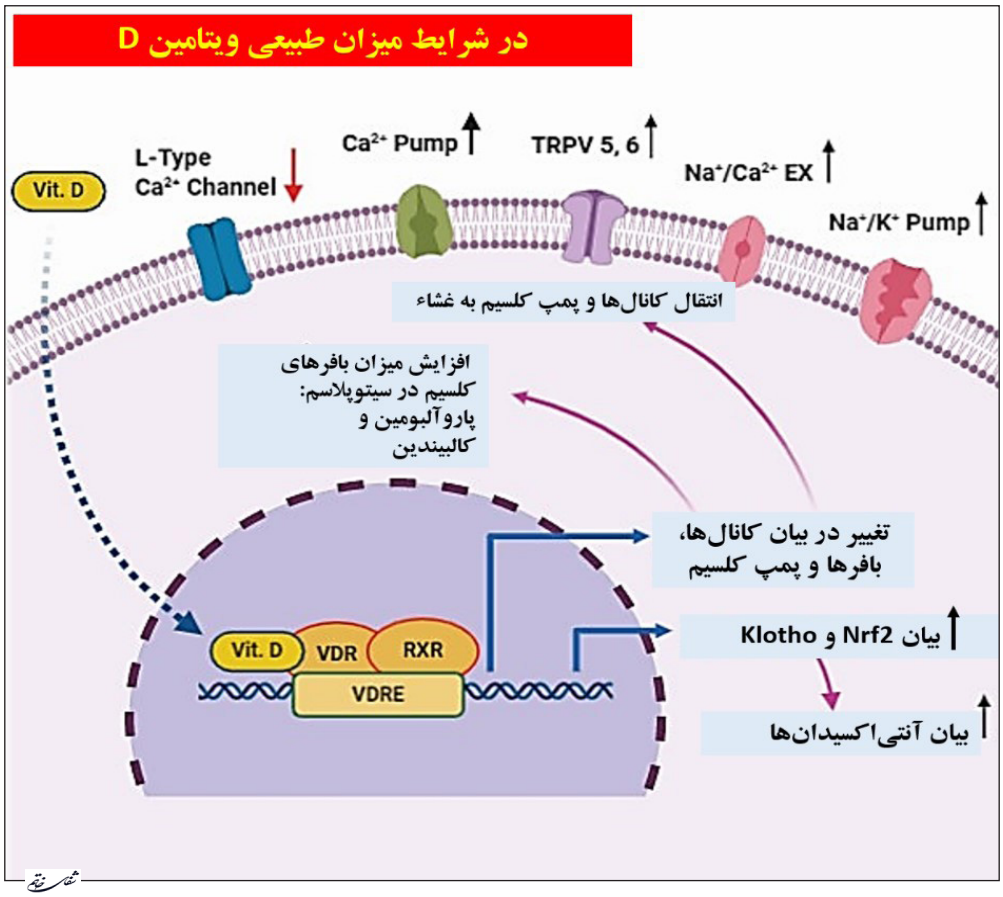
7. Cholecalciferol
8. Ergocalciferol
9. Vitamin D binding protein
10. 25-Hydroxylase or cytochrome P450 2R1 (CYP2R1)
11. Cytochrome P450 27B1 (CYP27B1)
12. Parathyroid hormone

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

اثرات ژنومیک و غیر ژنومیک ویتامین D

ویتامین D دارای اعمال ژنومیک و غیر ژنومیک زیادی در سلول است. اعمال ژنومیک این ویتامین از طریق اتصال آن به گیرندهٔ ویتامین D (VDR)[13] میانجی‌گری می‌شود. گیرندهٔ ویتامین D تقریباً در تمام انواع بافت‌ها در سرتاسر بدن یافت می‌شود (۲۱). این گیرنده عضوی از خانوادهٔ گیرنده‌های استروئیدی داخل هسته‌ای است که اتصال ویتامین D به آن در هسته موجب جدا شدن گیرنده از جزء پاسخ‌دهنده به هورمون (HRE)[14] و میان‌کنش مجموعهٔ گیرنده -هورمون با گیرندهٔ رتنوئید RXR و تشکیل یک هترودیمر می‌شود. سپس این هترودیمر به یکی از عناصر پاسخ‌دهنده به ویتامین D (VDRE)[15] در DNA متصل می‌شود و با به‌کارگیری پروتئین‌های تنظیمی دیگری، به‌عنوان یک عامل رونویسی می‌تواند بیان ژن‌های مختلف مرتبط با بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله هوموستازی کلسیم، کنترل چرخهٔ سلولی، تنظیم سیستم ایمنی، استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش یا افزایش دهد (۲۲، ۱۸). شواهد زیادی نشان می‌دهند که ویتامین D از طریق کاهش بیان کانال‌های کلسیمی نوع L و افزایش بیان پمپ‌های کلسیمی، مبادله‌کننده‌های سدیم/کلسیم و همچنین بافرهای کلسیمی مانند کالبیندین[16] و پاروآلبومین[17] در کاهش غلظت کلسیم داخل سلول و حفظ هوموستازی آن نقش دارد. ویتامین D همچنین بیان ژن مربوط به عامل رونویسی حساس به استرس Nrf2[18] و پروتئین ضد پیری به نام کلوتو[19] (نامگذاری کلوتو از نام یکی از سه الههٔ یونانی به نام Klotho یا Clotho گرفته شده است که بر اساس عقاید اسطوره‌ای یونانی، ریسندهٔ نخ زندگی است. بر اساس شواهد موجود، این پروتئین موجب افزایش طول عمر می‌شود.) را افزایش می‌دهد (۲۴، ۲۳)-(تصویر ۱).

از مدت‌ها پیش مشخص شده است که علاوه بر اثرات



تصویر ۱- اثرات ژنومیک ویتامین D در سلول عصبی با واسطهٔ گیرندهٔ داخل هسته‌ای. ویتامین D با اثر بر روی گیرندهٔ خود در داخل هسته (VDR) و دیمر شدن با گیرندهٔ رتنوئید (RXR) می‌تواند به عنصر پاسخ‌دهنده به ویتامین D (VDRE) در هسته متصل شود و موجب تغییر در بیان کانال‌ها، پمپ‌ها و بافرهای کلسیمی گردد. ویتامین D با کاهش بیان کانال کلسیمی نوع L و افزایش بیان پمپ کلسیمی از افزایش کلسیم در داخل سلول عصبی جلوگیری می‌کند. ویتامین D همچنین با افزایش بیان کانال‌های با پتانسیل گذرا نوع V (TRPV) در جذب کلسیم از روده و نیز بازجذب کلیوی کلسیم به ترتیب به وسیلهٔ TRPV6 و TRPV5 نقش دارد و با افزایش بیان پروتئین مبادله‌کنندهٔ سدیم و کلسیم (Na/Ca EX) در حفظ هوموستازی کلسیم در سلول نقش دارد. ویتامین D همچنین بیان دو ژن Nrf2 و Klotho که در بیان آنتی اکسیدان‌ها و کاهش گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر (ROS) نقش دارند، را افزایش می‌دهد (۲۴، ۲۳).

13. Vitamin D receptor
14. Hormone response element
15. Vitamin D response element
16 Calbindin
17 Parvalbumin
18 Nuclear factor erythroid-2 related factor 2
19 Klotho

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

ژنومیک که با تأخیر ظاهر می‌شوند، هورمون‌های استروئیدی و از جمله ویتامین D دارای اثرات غیر ژنومیک سریع نیز هستند که این اثرات از طریق گیرنده‌های غشایی اعمال می‌شود (۲۶، ۲۵). ویتامین D با اثر بر گیرنده‌های غشایی به طور مستقیم و سریع مسیرهای پیام‌رسانی را از طریق پیامبرهای ثانویه‌ای مانند اینوزیتول تری فسفات (IP3)[20]، کلسیم، cGMP و MAP کینازها[21] فعال می‌کند و از طریق فرایند فسفوریلاسیون، عملکرد کانال‌های یونی و پروتئین کینازهای مختلفی را در داخل سلول تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۷، ۲۵).

اعمال کلاسیک و غیر کلاسیک ویتامین D

ویتامین D با اثرات ژنومیک و غیر ژنومیک بر روی گیرنده‌های خود عملکردهای مهمی را در بدن بر عهده دارد. مشخص‌ترین عملکرد ویتامین D که از مدت‌ها پیش شناخته شده است، نقش آن در جذب کلسیم و فسفات از روده و حفظ تراکم استخوان است که عملکرد کلاسیک ویتامین D نامیده می‌شود. ویتامین D از طریق فعال کردن استئوبلاست‌ها، حفظ تعادل فعالیت سلول‌های استئوبلاست و استئوکلاست و تنظیم رسوب مواد معدنی[22] در استخوان، به رشد استخوان‌ها کمک می‌کند و از نرمی استخوان در کودکان و پوکی استخوان در بزرگسالان جلوگیری می‌کند (۱۶).

امروزه با گذشت سه دهه از شناسایی گیرنده‌های ویتامین D مشخص شده است که این گیرنده‌ها علاوه بر سلول‌های استخوانی در سلول‌های ایمنی و بیشتر اندام‌ها مانند مغز، قلب، پوست، غدد جنسی، غدد شیری، پروستات و دستگاه گوارش بیان می‌شوند. بنابراین نقش این ویتامین فراتر از تنظیم هومئوستازی کلسیم و سلامت استخوان است که به این موارد عملکردهای غیر کلاسیک ویتامین D گفته می‌شود. ویتامین D علاوه بر نقشی که در جذب کلسیم از روده و متابولیسم و هومئوستازی کلسیم دارد، جذب مواد معدنی ضروری دیگری مانند فسفر، منیزیم، روی و منگنز را نیز افزایش می‌دهد و همچنین بازجذب کلیوی کلسیم و فسفر را نیز تقویت می‌کند (۹). ویتامین D در تکثیر و تمایز سلول‌های خونی نقش دارد و امروزه بررسی‌ها بر روی کاربرد آن در درمان بدخیمی‌های سلول‌های خونی در حال انجام است (۱۸). بیان گیرنده‌های ویتامین D در بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی مانند سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B و T نشان‌دهندهٔ نقش ویتامین D در تنظیم و تعدیل هر دوی سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی می‌باشد (۲۸). در حمایت از این نقش ویتامین D، شواهدی وجود دارد که کمبود این ویتامین با بیماری‌های خودایمن مانند مالتیپل اسکلروز (MS)[23] و دیابت نوع ۱- در ارتباط است (۲۵، ۲۱) و دریافت ویتامین D کافی در سنین خاصی به‌ویژه بین ۶ تا ۱۵ سال می‌تواند از بروز این بیماری‌های خودایمن جلوگیری کند (۲۸، ۲۶).

مطالعات ایمونوهیستوشیمی نشان داده است که گیرندهٔ ویتامین D در هسته و آنزیم ۱ -آلفا هیدروکسیلاز در سیتوپلاسم هر دوی سلول‌های عصبی و گلیال در نواحی مختلف مغز توزیع گسترده‌ای دارند اما فراوانی این توزیع در نواحی مختلف مغزی یکسان نیست. در بیشتر نواحی مغزی بررسی شده مانند قشر پیش‌پیشانی، هیپوکامپ، استریاتوم، آمیگدال، تالاموس، هیپوتالاموس و لایهٔ گرانول‌دار مخچه، سلول‌های عصبی دارای هر دوی آنزیم ۱ -آلفا هیدروکسیلاز و گیرندهٔ ویتامین D هستند و بنابراین ویتامین D تولید شده در این سلول‌ها می‌تواند بر خود سلول تولیدکننده نیز اثر اتوکرین داشته باشد. اما سلول‌های قاعدهٔ مغز جلویی[24] و لایه‌های مولکولی و پورکنژ مخچه، گیرندهٔ ویتامین D را بیان نمی‌کنند در حالی که دارای آنزیم ۱ -آلفا هیدروکسیلاز هستند و ویتامین D تولید شده در این نواحی از طریق اثر پاراکرین بر سلول‌های مجاور اثر می‌کند (۲۹). در مجموع این شواهد احتمال اینکه هورمون ویتامین D ویژگی‌های نورواستروئیدی داشته باشد را تقویت می‌کند (۲۹، ۲۲). متابولیت‌های ویتامین D شامل [1,25(OH)2D3]، [25(OH)D3] و [24,25 (OH)2D3] نیز در مایع مغزی -نخاعی وجود دارند و غلظت آن‌ها به وسیلهٔ انتقال از گردش خون و یا تولید موضعی در داخل سیستم عصبی مرکزی تنظیم می‌شود (۳۰). بر اساس شواهد موجود این متابولیت‌ها می‌توانند از سد خونی -مغزی عبور کنند و وارد سیستم عصبی مرکزی شوند (۳۱). در ادامه به بررسی و معرفی برخی از نقش‌های غیر کلاسیک ویتامین D در سیستم عصبی و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دخیل در عملکرد و کمبود این ویتامین در پیری فیزیولوژیک و بیماری آلزایمر می‌پردازیم.

اثرات محافظت‌کنندگی ویتامین D در سلول‌های عصبی

ویتامین D در سلول‌های عصبی نقش محافظتی دارد که ناشی از اثر این ویتامین در تولید و آزادسازی عوامل رشد عصبی مانند عامل رشد عصب (NGF)[25]، عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF)[26] و عامل رشد عصبی مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF)[27]، می‌باشد. بر اساس شواهد موجود، ویتامین D در تکوین و تشکیل مغز در جنین موش بزرگ آزمایشگاهی[28] و حیوان بالغ نقش دارد و کمبود آن با تغییرات ساختاری در قشر مخ و بطن‌های جانبی و

[20] Inositol-3-phosphate
[21] Mitogen-activated protein (MAP) kinases
[22] Mineralization
[23] Multiple sclerosis
[24] Basal forebrain
[25] Nerve growth factor
[26] Brain- derived neurotrophic factor
[27] Glia- derived neurotrophic factor
[28] Rat

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

نیز با تغییرات رفتاری در حیوان همراه است (۳۳، ۳۲). به‌علاوه، ویتامین D موجب رشد رو به بیرون زوائد عصبی و افزایش بیان کولین استیل ترانسفراز (CAT)[29] و در نتیجه افزایش ناقلین عصبی[30] استیل‌کولین می‌شود (۳۳، ۳۱). کمبود میزان ویتامین D در مادر، نورون‌زایی یا تولید سلول‌های عصبی را در مغز در حال تکوین در جنین رت تغییر می‌دهد (۳۴). بر اساس این شواهد می‌توان ادعا نمود که کمبود ویتامین D با اختلالی که در تولید سلول‌های عصبی، رشد زوائد عصبی و تولید ناقلین عصبی ایجاد خواهد کرد، با بسیاری از اختلالات عصبی، روانشناختی و بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی در ارتباط است.

نقش ویتامین D در فرایند پیری و بیماری آلزایمر

پیری یک فرایند پیچیده و چند عاملی است که عوامل مختلفی مانند کاهش اتوفاژی، اختلال در هومئوستازی کلسیم، تجمع پروتئین‌هایی مانند آمیلوئید بتا و تائو، التهاب و استرس اکسیداتیو در ایجاد آن نقش دارند. در سال ۲۰۱۷ فرضیه‌ای مطرح شده است که بر اساس آن فعالیت عوامل دخیل در پیری به وسیلهٔ ویتامین D تنظیم می‌شود و کمبود ویتامین D در تسریع روند پیری نقش دارد. در این فرضیه مطرح شده است که افراد با سطح ویتامین D طبیعی، فرایند پیری سالم و با روندی تدریجی را تجربه خواهند کرد اما در افراد با کمبود ویتامین D، بیماری‌های مرتبط با پیری از جمله بیماری‌های قلبی -عروقی و بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی مانند بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد و به فرایند پیری سرعت می‌بخشد (۲۴).

کاهش ضخامت پوست، سوء تغذیه و کاهش مدت زمان در معرض آفتاب بودن در افراد مسن عامل اصلی کاهش ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D موجود در گردش خون است. به‌علاوه کاهش عملکرد کلیه در افراد پیر برای تبدیل ۲۵ -هیدروکسی ویتامین D3 به ویتامین D3 فعال موجب کاهش تولید این ویتامین می‌شود. همچنین در افراد سالخورده به دلیل کاهش تودهٔ عضلانی که یکی دیگر از مکان‌های وجود گیرنده‌های ویتامین D است و نیز کاهش استروئیدهای جنسی به‌ویژه در زنان که از عوامل تنظیم‌کنندهٔ تولید ویتامین D هستند، سطح ویتامین D فعال دچار کمبود می‌شود (۹). ارتباط بین سطح پایین ویتامین D و خطر ابتلا به زوال عقل و به‌ویژه آلزایمر در سال‌های اخیر گزارش شده است (۱۲). همچنین مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که اضافه کردن ویتامین D به رژیم غذایی زنان سالخورده، خطر ابتلا به آلزایمر را در آنان کاهش می‌دهد (۲۳). بر اساس گزارش‌هایی در سال‌های اخیر، کاهش آمیلوئید بتا در پلاسما با افزایش احتمال تجمع آن در مغز و القای بیماری آلزایمر در ارتباط است. در حمایت از این گزارش‌ها، میلر[31] و همکاران در مطالعه‌ای انسانی نشان دادند که مکمل‌های ویتامین D، سطح آمیلوئید بتا پلاسما را در افراد سالخورده افزایش می‌دهند و از تجمع آن در مغز و در نتیجه از القای بیماری آلزایمر جلوگیری می‌کنند (۳۵).

طی بیماری آلزایمر تولید سلول‌های عصبی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ[32] کاهش می‌یابد که این امر با کاهش در عملکردهای شناختی همراه است. بخشی از این کاهش تولید سلول‌های عصبی می‌تواند به دلیل سمّیت آمیلوئید بتا روی سلول‌های بنیادی و زایای عصبی باشد (۳۴) و بخشی نیز می‌تواند مربوط به افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش فعالیت پروتئین وابسته به کلسیم به نام کالپین[33] و به دنبال آن فعالیت نابجای کیناز وابسته به کلسیم (CDK5)[34] و اختلال در بلوغ سلول عصبی باشد (۳۶). بر اساس گزارش مورلو[35] و همکاران ویتامین D میزان نورون‌زایی و عملکرد شناختی را در بیماران آلزایمری بهبود می‌بخشد (۳۴). همچنین مطالعاتی نشان داده است که پلی‌مورفیسم ژنی گیرندهٔ ویتامین D خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را دو تا سه برابر افزایش می‌دهد (۸). به‌علاوه نتایج آزمایش‌هایی نشان داده است که حذف ژنتیکی گیرندهٔ ویتامین D در موش منجر به پیری زودرس می‌شود. (۳۷). روی هم رفته این گزارش‌ها نشان می‌دهند که ویتامین D می‌تواند روند پیری فیزیولوژیک و طبیعی را در بدن کنترل کند و کمبود ویتامین D با تأثیر گذاشتن روی فرایندهایی مانند هومئوستازی کلسیم، انعطاف‌پذیری سیناپسی، التهاب و اتوفاژی موجب القای بیماری آلزایمر می‌شود. در ادامه نقش کمبود این ویتامین را در هریک از این فرایندها بررسی می‌نماییم.

کمبود ویتامین D و اختلال در هومئوستازی کلسیم

کلسیم در ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی نقش مهمی دارد. مسیر پیام‌رسانی کلسیم در بسیاری از عملکردهای سلول عصبی مانند رشد، اگزوسیتوز، آزادسازی ناقلین عصبی، انعطاف‌پذیری سیناپسی و تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی دخالت دارد (۳۸). بنابراین تنظیم غلظت داخل سلولی کلسیم برای عملکرد طبیعی و بقای سلول‌های عصبی ضروری است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در هومئوستازی کلسیم نه تنها سلول‌های عصبی بلکه تمام سلول‌های مغز مانند میکروگلیا و آستروسیت که طی بیماری آلزایمر فعال می‌شوند را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۹) و در ایجاد ویژگی‌های بیماریزایی آلزایمر از جمله اختلال در انعطاف‌پذیری سیناپسی، مرگ سلول‌های عصبی

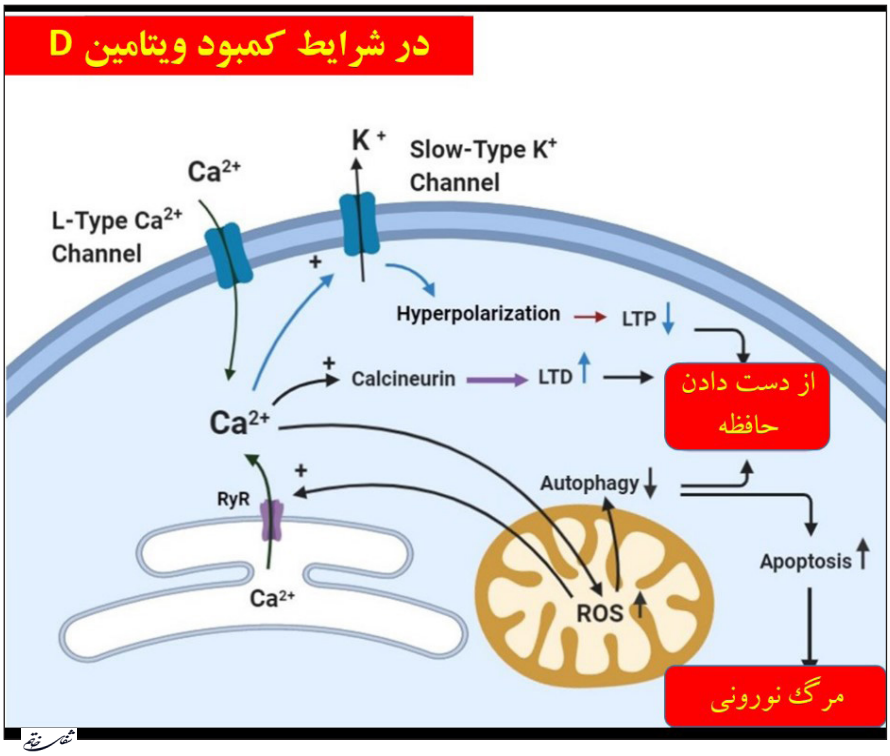
[29] Choline acetyl transferase
[30] Neurotransmitter
[31] Miller
[32] Hippocampal dentate gyrus
[33] Calpain
[34] Calcium-dependent kinase 5
[35] Morello

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

و از بین رفتن حافظه دخالت دارد (۴۰، ۲۳، ۹). تشکیل حافظه وابسته به فرایند تقویت سیناپسی درازمدت (LTP)[36] است که طی آن پتانسیل‌های عمل متوالی با باز شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L و در نتیجه افزایش موضعی کلسیم در داخل خارهای دندریتی همراه است و این فرایند با باز شدن کانال پتاسیمی آهسته و ایجاد هایپرپلاریزاسیون در سلول عصبی خاتمه می‌یابد. طی فرایند پیری، کلسیم از خارج سلول و نیز از طریق گیرندهٔ ریانودین[37] یا گیرندهٔ اینوزیتول تری فسفات (IP3R)[38] موجود در شبکهٔ آندوپلاسمی، وارد سلول می‌شود. افزایش غیر طبیعی کلسیم داخل سلولی موجب تقویت فعالیت کانال‌های پتاسیمی آهسته می‌شود که به نوبهٔ خود موجب کاهش پتانسیل عمل، کاهش LTP و در نتیجه از بین رفتن حافظه می‌شود. از طرف دیگر افزایش کلسیم داخل سلولی موجب فعالیت پروتئین کلسی‌نورین[39]، القای تضعیف سیناپسی درازمدت (LTD)[40] و کاهش حافظه می‌گردد. همچنین افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن[41] و عوامل اکسیدکننده مانند پراکسید هیدروژن(H_2O_2) ، یون سوپراکسید (O_2^-) و پراکسی نیتریت ($ONOO^-$) طی فرایند پیری موجب افزایش حساسیت گیرندهٔ ریانودین و به دنبال آن افزایش آزادسازی کلسیم می‌شود که در نتیجهٔ آن، عوارض ناشی از کلسیم اضافی و تضعیف حافظه تشدید خواهد شد (تصویر ۲)-(۲).

ارتباط متقابل کلسیم و آمیلوئید بتا در القای بیماری آلزایمر

مطالعاتی نشان می‌دهند که آمیلوئید بتا و کلسیم اثر متقابلی روی یکدیگر دارند. در مراحل ابتدایی بیماری آلزایمر قبل از رسوب پلاک‌های آمیلوئدی و ظهور علایم بالینی، افزایش غلظت کلسیم داخل سلول عصبی موجب آندوسیتوز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و برش آن در آندوزوم به وسیلهٔ آنزیم بتا سکرتاز و تشکیل آمیلوئید بتا و آزاد شدن آن به فضای خارج سلولی می‌شود (۴۱، ۳۶). بر اساس این شواهد، افزایش تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی در اثر افزایش کلسیم موجب تسریع در روند تشکیل آمیلوئید بتا و پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود. از طرف دیگر شواهدی وجود دارد که آمیلوئید بتا از طریق ایجاد منافذی در غشاء دو لایه لیپیدی سلول‌های عصبی موجب افزایش ورود کلسیم می‌شود



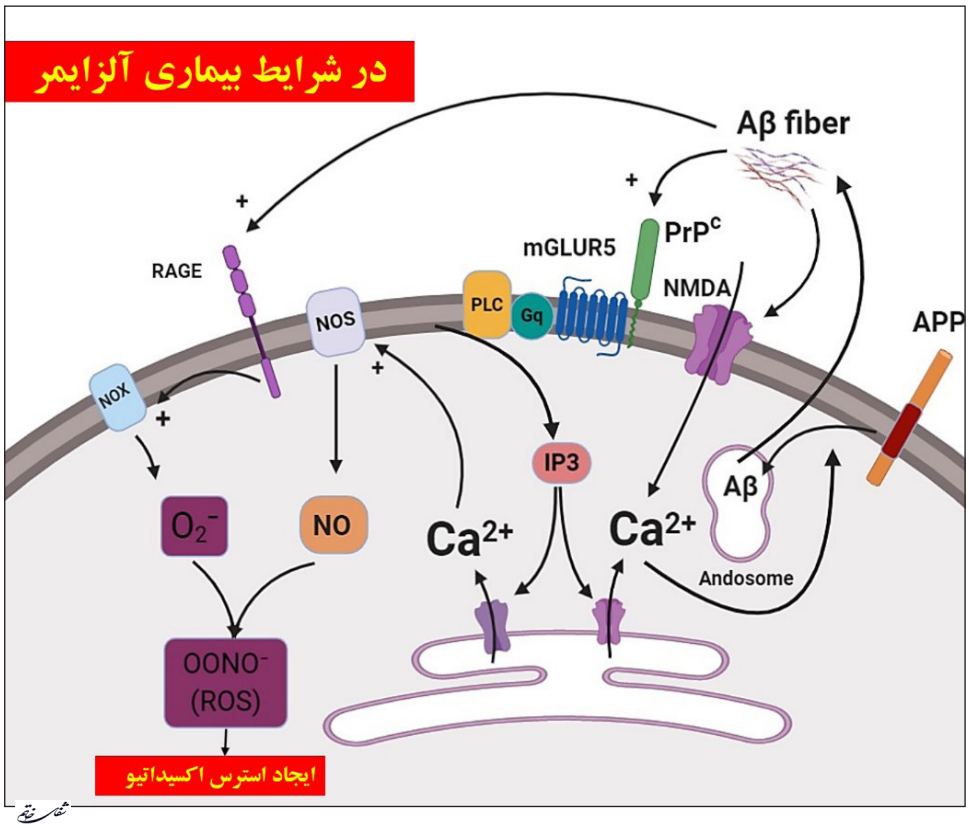
تصویر ۲- کمبود ویتامین D با اختلال در هومئوستازی کلسیم، موجب از بین رفتن حافظه و مرگ سلول‌های عصبی در بیماری آلزایمر می‌شود. در اثر کمبود ویتامین D میزان بیان کانال‌های کلسیمی نوع L افزایش می‌یابد و در نتیجهٔ آن ورود کلسیم به داخل سلول عصبی بیشتر می‌شود. افزایش غیر طبیعی کلسیم در داخل سلول موجب افزایش مدت زمان باز ماندن کانال‌های پتاسیمی آهسته و خروج بیشتر پتاسیم از سلول می‌شود که در نتیجهٔ آن سلول عصبی هیپرپلاریزه شده و تقویت سیناپسی درازمدت کاهش می‌یابد. از سوی دیگر کلسیم با فعال کردن پروتئین کلسی‌نورین موجب افزایش تضعیف سیناپسی در سلول عصبی می‌گردد. کاهش LTP و افزایش LTD موجب از بین رفتن حافظه می‌شوند. به‌علاوه افزایش کلسیم داخل سلولی با اثر بر میتوکندری موجب القاء تشکیل گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر (ROS) و کاهش تولید ATP می‌گردد. افزایش تولید ROS با افزایش القاء آپوپتوز و کاهش فرایند اتوفاژی موجب مرگ سلول عصبی و تشدید بیماری آلزایمر می‌شود (۲۳، ۲).

[36] Long- term potentiation
[37] Ryanodine receptor
[38] Inositol-3-phosphate receptor
[39] Calcineurin
[40] Long- term depression
[41] Reactive oxygen specious

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

(۳۸، ۳۹). همچنین الیگومرهای آمیلوئید بتا از طریق اتصال به پروتئین پریونی طبیعی (PrPc) جفت شده با گیرندهٔ متابوتروپیک گلوتامات (mGLUR5)[42] در غشاء سلول‌های عصبی، موجب فعال شدن فسفولیپاز C و تشکیل اینوزیتول تری فسفات می‌شود. اینوزیتول تری فسفات نیز به نوبهٔ خود موجب فعال شدن کانال‌های ریانودین در شبکهٔ آندوپلاسمی، خروج کلسیم ذخیره شده، فعال شدن پروتئین کلسی‌نورین، القاء تضعیف سیناپسی درازمدت و در نهایت از بین رفتن حافظه می‌شود. به این ترتیب یک حلقهٔ فیدبک مثبت بین آمیلوئید بتا و کلسیم شکل می‌گیرد که می‌تواند در شروع بیماری آلزایمر نقش داشته باشد (تصویر ۳)-(۲). روی هم رفته این گزارش‌ها نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D با اثراتی که بر روی میزان کلسیم بدن دارد، می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر برای شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر مطرح باشد و بر این اساس سطح ویتامین D سرمی به‌عنوان یک شناساگر زیستی[43] در تشخیص بیماری آلزایمر استفاده شده است اما به دلیل تناقض‌هایی که در تعیین دقیق سطح سرمی مورد نیاز این ویتامین برای بدن وجود دارد، هنوز به طور یقین نمی‌توان فقط از این شاخص در پیش‌بینی و تشخیص بیماری آلزایمر استفاده نمود (۸).

فرضیه‌های دیگری اختلال در هومئوستازی کلسیم را وابسته به فعال شدن پاسخ‌های التهابی در سلول‌های گلیال بیماران آلزایمری می‌دانند. تعامل دو سویهٔ این دو عامل، حلقهٔ معیوبی ایجاد می‌کند که موجب تسریع در پیشرفت بیماری می‌شود (۳۸). به‌علاوه، ویتامین D از طریق فعال کردن ماکروفاژها موجب افزایش پاکسازی آمیلوئید بتا از مغز می‌شود که این امر به نوبهٔ خود از القای استرس اکسیداتیو و مرگ سلول عصبی جلوگیری می‌کند (۴۲). تجمع آمیلوئید بتا در سیناپس سلول‌های عصبی گلوتاماترژیک موجب آزادسازی بیش



تصویر ۳- کمبود ویتامین D و ارتباط متقابل آمیلوئید بتا و کلسیم در ایجاد استرس اکسیداتیو و القای بیماری آلزایمر. افزایش غلظت کلسیم داخل سلول عصبی به دنبال کمبود ویتامین D، موجب آندوسیتوز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا و برش آن در آندوزوم به وسیلهٔ آنزیم بتا سکرتاز و تشکیل آمیلوئید بتا و آزاد شدن آن به فضای خارج سلولی می‌شود. آمیلوئید بتا نیز از یک سو با اثر بر گیرندهٔ NMDA موجب افزایش ورود کلسیم به داخل سلول و از سوی دیگر با اثر بر روی پروتئین پریونی جفت شده با گیرندهٔ گلوتامات موجب فعال شدن فسفولیپاز C و القاء تشکیل اینوزیتول تری فسفات می‌شود. اینوزیتول تری فسفات با فعال کردن گیرندهٔ ریانودین موجب آزادسازی بیشتر کلسیم از شبکهٔ آندوپلاسمی به داخل سلول و ایجاد یک حلقهٔ معیوب می‌شود. آمیلوئید بتا همچنین با فعال کردن گیرندهٔ RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-product) موجب فعال شدن مسیر پیام‌رسانی NFκB و تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود که در شکل نشان داده نشده است. گیرندهٔ RAGE همچنین با فعال کردن آنزیم NADPH اکسیداز غشایی موجب تشکیل یون سوپر اکسید می‌گردد. به‌علاوه کلسیم با فعال کردن نیتریک اکسید سنتاز غشایی موجب تشکیل نیتریک اکسید می‌شود. ترکیب یون سوپر اکسید و نیتریک اکسید، پراکسی نیتریت را به وجود می‌آورد که یک گونه اکسیژن واکنش‌گر است و در تخریب سلول عصبی نقش دارد (۲، ۲۳).

[42] Metabotropic glutamate receptor 5
[43] Biomarker

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

از حد گلوتامات و فعال شدن گیرنده‌های NMDA[44] روی غشای سلول‌های عصبی پس‌سیناپسی، سمیّت تحریکی ناشی از ورود یون‌های کلسیم و همچنین از بین رفتن آکسون سلول‌های عصبی می‌شود. در حمایت از این موضوع که افزایش ویتامین D و کاهش فعالیت گیرنده‌های NMDA در بهبود عوارض بیماری آلزایمر نقش دارد، آنویلر[45] و همکاران نشان دادند که ترکیب ممانتین به‌عنوان آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA و ویتامین D با ویژگی تنظیم‌کنندگی کلسیم و اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی، اثر بخشی مؤثرتری در کاهش اختلالات شناختی در بیماران آلزایمری نسبت به درمان با ممانتین به تنهایی دارد (۱۰). در مجموع می‌توان پیشنهاد نمود که ویتامین D با روش‌های مستقیم و غیر مستقیم بر روی میزان کلسیم موجود در سلول‌های عصبی، التهاب عصبی و میزان آنتی‌اکسیدان‌ها در مغز تأثیر دارد و بدین وسیله موجب اثرات محافظتی بر روی سلول‌های عصبی خواهد شد که برای جلوگیری از شروع بیماری آلزایمر در افراد سالم و کنترل روند بیماری در افراد آلزایمری مفید است.

کمبود ویتامین D و اختلال در انعطاف‌پذیری سیناپسی

انعطاف‌پذیری سیناپسی[46] به‌عنوان یک مکانیسم کلیدی و مؤثر در ایجاد حافظه و یادگیری و همچنین مهارت‌های شناختی پذیرفته شده است و از آنجایی که یکی از ویژگی‌های بیماری آلزایمر اختلال در فرایند حافظه و یادگیری است بنابراین درک مکانیسم‌های مولکولی دخیل در پلاستسیتی سیناپسی می‌تواند به کنترل بهتر بیماری آلزایمر کمک کند. منظور از انعطاف‌پذیری سیناپسی توانایی اجزای پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی برای تغییر قدرت سیناپس و انتقال پیام از آن در پاسخ به استفاده یا عدم استفاده از سیناپس است. عملکرد سیناپسی و انعطاف‌پذیری سیناپسی از میان‌کنش بین چهار جزء شامل اجزای پیش‌سیناپسی، اجزای پس‌سیناپسی، زواید سلول‌های گلیال و ماتریکس خارج سلولی (ECM)[47] ایجاد می‌شود. در تحقیقی که به تازگی منتشر شده است، محققین به طور ویژه‌ای به بررسی نقش ماتریکس خارج سلولی در تنظیم فعالیت سیناپسی پرداخته‌اند (۴۳). ماتریکس خارج سلولی شبکهٔ پیچیدهٔ مولکولی است که اطراف تمام سلول‌ها را می‌پوشاند. دو نوع ماتریکس خارج سلولی در مغز وجود دارد که نوع اول شبکه‌ای از رشته‌های کلاژن و پلی ساکاریدهاست. این نوع ماتریکس در تمام مغز و نخاع وجود دارد و سیناپس و شکاف سیناپسی را احاطه می‌کند و با گیرنده‌های سطح سلولی میان‌کنش دارد. نوع دوم ماتریکس خارج سلولی، ساختار شبه مشبکی است که اطراف سلول‌های عصبی خاصی را در مغز و نخاع می‌پوشاند و شبکهٔ دور سلول عصبی (PNNs)[48] نامیده می‌شود. اعتقاد بر این است که این نوع ماتریکس و اجزاء تشکیل‌دهندهٔ آن در تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی، تقویت سیناپسی درازمدت و انتقال پیام تحریکی نقش دارد (۴۳). همانطور که پیشتر نیز گفته شد، ویتامین D از طریق اثرات ژنومیک و غیر ژنومیک موجب حفظ هومئوستازی سطح کلسیم داخل سلول عصبی می‌شود. کمبود ویتامین D با افزایش بیان کانال‌های وابسته به ولتاژ نوع L و همچنین فعال شدن کینازهایی مانند CaMKII[49]، PKA[50] و PI3K[51] موجب افزایش فعالیت مسیر پیام‌رسانی کلسیم در داخل سلول‌های عصبی می‌شود. تغییر در کلسیم با تغییر غیر طبیعی در فعالیت نیتریک اکساید سنتاز (NOS)[52] همراه است و منجر به ترشح غیر طبیعی نیتریک اکساید به فضای خارج سلولی می‌شود. نیتریک اکساید یک ناقل عصبی گازی است که در فرایند حافظه و یادگیری نقش مهمی دارد اما ترشح بیش از حد آن موجب افزایش بیان یکی از انواع متالوپروتئیناز ماتریکس[53] به نام MMP-۹ می‌شود که این آنزیم به نوبهٔ خود موجب از بین رفتن تراکم و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی و نیز شبکهٔ دور سلول عصبی می‌شود و به این ترتیب در تعادل تحریک -مهار مسیرهای عصبی اختلال ایجاد می‌شود. همچنین این متالوپروتئیناز فعالیت سلول‌های عصبی رابط گابائرژیک که پاروآلبومین را بیان می‌کنند و همچنین انتقال عصبی گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک را نیز ناپایدار می‌کند و در نهایت اختلال به وجود آمده در ماتریکس خارج سلولی منجر به اختلالات شناختی می‌شود (۴۳). بر اساس این شواهد می‌توان پیشنهاد نمود که احتمالاً ویتامین D از طریق تنظیم سطح نیتریک اکساید در کاهش بیان متالوپروتئیناز ماتریکس و در نتیجه با جلوگیری از تخریب سیناپس در جلوگیری از کاهش حافظه و اختلالات شناختی در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی به‌ویژه بیماری آلزایمر نقش دارد.

کمبود ویتامین D و نقش آن در فرایند التهاب

سن یک عامل خطر عمده در بیماری آلزایمر محسوب می‌شود. با بالا رفتن سن، تغییرات انحطاطی در سیستم عصبی محیطی و مرکزی رخ می‌دهد و توانایی بیگانه‌خواری میکروگلیا در پاسخ‌های ایمنی تضعیف می‌شود. تغییرات فنوتیپی سلولی و تغییر در نوع بیان ژن‌ها به‌ویژه در سلول‌های میکروگلیا در دوران پیری گزارش شده است. میکروگلیاها در افراد مسن گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر بیشتری تولید می‌کنند و از طریق فعال کردن عامل نسخه‌برداری NFκB، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را افزایش می‌دهند. بنابراین

[44] N-methyl-D-aspartate receptors
[45] Annweiler
[46] Synaptic plasticity
[47] Extra cellular matrix
[48] Peri neuronal networks
[49] Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
[50] Protein kinase A
[51] Phosphoinositide 3-kinase
[52] Nitric oxide synthase
[53] Matrix metalloproteinase 9

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

میکروگلیا در دوران پیری به میزان زیادی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را تولید می‌کنند اما فعالیت بیگانه‌خواری آن‌ها ناکارآمد است. به‌علاوه طی پیری سد خونی-مغزی نسبت به سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی نفوذپذیر می‌شود. به نظر می‌رسد که اختلال در سد خونی-مغزی قبل از آتروفی هیپوکامپ و ایجاد اختلالات شناختی اتفاق می‌افتد. بر اساس فرضیهٔ آمیلوئیدی بیماری آلزایمر، آمیلوئید بتا عامل اصلی شروع‌کنندهٔ بیماری آلزایمر است. طی فرایند پیری تولید آمیلوئید بتا پاسخ‌های سیستم ایمنی را تحریک می‌کند و اختلال در پیام‌های ایمنی که مکانیسم مولکولی تولید، تجزیه و حذف این پپتید را کنترل می‌کنند، موجب تجمع آمیلوئید بتا در مغز می‌شود. به‌علاوه اتصال آمیلوئید بتا به گیرنده‌های شبه Toll [54] و گیرندهٔ RAGE به ترتیب موجب فعال شدن عوامل رونویسی مرتبط با التهاب مانند NFκB و فعال شدن سیستم NOX[55] و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر می‌شود (۴۴).

از طرف دیگر بر اساس فرضیهٔ نقش ویتامین D در پایداری فنوتیپی سلول، ویتامین D در حفظ وضعیت اکسیداسیون-احیای سلولی، افزایش بیان ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌اکسیدان‌ها و کاهش بیان گیرنده‌های مرتبط با التهاب نقش دارد (۲۳). شواهد زیادی وجود دارد که ویتامین D بیان دو ژن Nrf2 و Klotho که به ترتیب عامل رونویسی حساس به استرس و ژن ضد پیری هستند، را افزایش می‌دهد. تغییر در فعالیت Nrf2 با بسیاری از بیماری‌های مرتبط با کمبود ویتامین D در ارتباط است. در نبود استرس سلولی، Nrf2 به پروتئین متصل‌شونده به آن به نام Keap1[56] متصل می‌شود که این پروتئین فعالیت Nrf2 را مهار می‌کند و آن را به سمت یوبی‌کوئیتیله شدن و تجزیه در پروتئازوم پیش می‌برد. اما با افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در پاسخ به استرس سلولی، Nrf2 از پروتئین Keap1 آزاد شده و وارد هسته می‌شود و موجب افزایش بیان بسیاری از ژن‌های کدکنندهٔ آنتی اکسیدان‌ها و آنزیم‌های سم‌زدا می‌شود. به‌علاوه Nrf2 با افزایش بیان گیرندهٔ ویتامین D و گیرندهٔ رتنوئید، توانایی سلول را برای افزایش سطح پایین ویتامین D تقویت می‌کند. Nrf2 همچنین با مهار فعالیت گیرندهٔ اینوزیتول تری فسفات و تنظیم بیان BCL2، پیام‌رسانی کلسیم را کنترل می‌کند. ژن ضد پیری klotho نیز یک پروتئین عرض غشایی است که به وسیلهٔ ADAM10 و ADAM17 که یک نوع آلفا سکرتاز هستند، برش داده می‌شود و محدودهٔ خارج سلولی آن به‌عنوان یک عامل هورمونی، مسیر پیام‌رسانی Wnt[57] و انسولین/IGF-1 [58] را تنظیم می‌کند. نتایج مطالعاتی نشان داده است که اختلال در ژن klotho با پیری زودرس، تأخیر در رشد، پوکی استخوان و نقص‌های شناختی و آتروفی پوست همراه است (۲۴، ۲۳). بر اساس این شواهد احتمالاً ویتامین D در مسیرهای التهابی از طریق مهار تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-6، TNF-α و نیز اکسید نیتریک (NO)[59] از القای التهاب و به دنبال آن از بین رفتن سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند (۴۵).

کمبود ویتامین D واثر آن بر فرایند اتوفاژی

نقش ویتامین D در کنترل فرایند اتوفاژی وابسته به نقش آن در حفظ هومئوستازی کلسیم است که نقش مهمی در تنظیم اتوفاژی و حفظ تعادل بین اتوفاژی و آپوپتوز دارد. بر اساس شواهد موجود اتوفاژی نقش مهمی در روند پیری طبیعی بازی می‌کند و به وسیلهٔ تغییراتی در سطح کلسیم و افزایش تولید ROS تنظیم می‌شود (۲۴). با توجه به اینکه مسیر اتوفاژی یکی از روش‌های حذف تجمعات بیماری‌زا مانند آمیلوئید بتا، تائو وآلفا -سینوکلئین[60] در بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون است، کاهش اتوفاژی می‌تواند منجر به تجمعات پروتئینی و سمّیت ناشی از آن‌ها شود. طی فرایند پیری میزان تولید ATP در میتوکندری کاهش می‌یابد و در عوض بر میزان تولید ROS افزوده می‌شود. همانطور که قبلاً نیز گفته شد، افزایش تشکیل ROS و افزایش سطح عوامل اکسیداتیو سلول‌های عصبی در پیری با کاهش در تشکیل حافظهٔ جدید مرتبط است و بنابراین لازم است که میتوکندری‌های پیر و آسیب‌دیده طی فرایند اتوفاژی حذف شوند (۲). ویتامین D با تنظیم سطح کلسیم و ROS بسیاری از مسیرهای تنظیم‌کنندهٔ اتوفاژی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). عمل کلسیم روی فرایند اتوفاژی یک عمل دوگانه است؛ به این ترتیب که افزایش سطح کلسیم به‌ویژه به دنبال فعال شدن گیرندهٔ اینوزیتول تری فسفات موجب مهار اتوفاژی می‌شود و از طرف دیگر کاهش سطح کلسیم موجب افزایش اتوفاژی می‌گردد. ویتامین D از طریق تنظیم سطح کلسیم (با کنترل ژنومیک بیان کانال و پمپ کلسیم در غشای سلول و بافرهای کلسیم در سیتوپلاسم) فرایند اتوفاژی را حفظ می‌کند. کمبود ویتامین D موجب افزایش کلسیم داخل سلولی و کاهش اتوفاژی می‌شود که به دنبال آن تجمع میتوکندری‌های آسیب‌دیده موجب اختلال در زنجیرهٔ تنفسی و کاهش متابولسیم سلول در تولید ATP و در نتیجه افزایش تولید ROS و در نهایت القای التهاب می‌گردد (۲).

شواهدی وجود دارد که با افزایش سن، سلول‌های

[54] Toll like receptor
[55] NADPH oxidase
[56] Kelch-like ECH- associated protein 1
[57] Wingless/integrated
[58] Insulin-like growth factor 1
[59] Nitric oxide
[60] α-Synuclein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

عصبی استریاتوم کاهش قابل توجهی در بیان پروتئین Bcl-2 نشان می‌دهند که با بدتنظیمی کلسیم در ارتباط است. Bcl-2 یک پروتئین ضد آپوپتوزی است که از عملکردهای آن می‌توان مهار گیرنده‌های اینوزیتول تری فسفات و همچنین مهار پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی مانند سیتوکروم C را نام برد (۴۶). یکی از مسیرهای پیام‌رسانی که امروزه در بیماری آلزایمر بسیار مورد توجه است، مسیر PI3K/Akt/mTOR[61] است و ویتامین D از طریق افزایش بیان فسفاتاز PTEN[62] که به‌عنوان یک مهارکنندهٔ تومور[63] عمل می‌کند، این مسیر را مهار می‌کند. تنظیم این مسیر به وسیلهٔ ویتامین D بر روی فرایند اتوفاژی تأثیر می‌گذارد. همچنین ویتامین D از طریق افزایش بیان AMPK[64] و بکلین -۱[65] فرایند اتوفاژی را به صورت مستقل از mTOR نیز تنظیم می‌کند (۲۳).

نتیجه‌گیری

با افزایش سن خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی ناشی از زوال عقل افزایش می‌یابد. هنوز درمان مؤثری برای متوقف کردن بیماری وجود ندارد و درمان‌های فعلی صرفاً بر اساس کاهش علایم بیماری تجویز می‌شود. بعد از شناخته شدن نقش کلاسیک ویتامین D در سلامت استخوان، نقش فرا اسکلتی آن در بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی مانند مالتیپل اسکلروز، بیماری پارکینسون و بیماری آلزایمر مطرح شد. امروزه به خوبی مشخص شده است که در بیماران آلزایمری غلظت سرمی [D3(OH)25] به‌عنوان شاخص وضعیت ویتامین D در بدن در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد که با کاهش عملکردهای شناختی در بیماران همراه است. با توجه به شناخته شدن ویتامین D به‌عنوان یک هورمون نورواستروئید که ویژگی‌های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی دارد و همچنین نقش مهم آن در تنظیم کلسیم به‌ویژه در سلول‌های عصبی، به نظر می‌رسد که حفظ غلظت کافی از این ویتامین در طول زندگی یک فرد احتمالاً یک راه‌حل مناسب برای جلوگیری از اختلالات عصبی است (۴۷، ۱۰). با توجه به اینکه بین تشکیل پپتید آمیلوئید بتا و افزایش کلسیم یک ارتباط متقابل و دوطرفه وجود دارد، ویتامین D از طریق نقشی که در حفظ هومئوستازی کلسیم در سلول ایفاء می‌کند، می‌تواند در جلوگیری از افزایش تولید پپتید آمیلوئید بتا و سمّیت ناشی از آن نقش بسزایی داشته باشد. بنابراین کمبود ویتامین D با اختلال در هومئوستازی کلسیم موجب تخریب انعطاف‌پذیری سیناپسی، کاهش عملکردهای یادگیری و حافظه و ایجاد التهاب می‌گردد. نتایج تحقیقات تعدادی از محققان نشان می‌دهد که اثر ویتامین D بر روی عملکردهای شناختی وابسته به دوز دارو، سن، جنس و مرحلهٔ بیماری است (۳۴) در حالی که عده‌ای دیگر معتقدند که اثرات کمبود ویتامین D به صورت مستقل از سن بوده و نه تنها در افراد سالخورده بلکه در افراد جوان نیز احتمالاً می‌تواند پیش‌بینی‌کنندهٔ بروز بیماری آلزایمر در سنین کمتر باشد (۱۱). اما هنوز مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است تا مشخص شود چه نوع مکمل ویتامین D، چه دوزی از آن و در چه مرحله‌ای از بیماری می‌تواند به بهبود وضعیت بیماران آلزایمری کمک کند. آنچه که مشخص است ویتامین D ممکن است به‌عنوان یک مکمل دارویی بتواند در کنار داروهای مؤثر دیگر نقش مهمی در کنترل پیشرفت بیماری آلزایمر و حتی جلوگیری از شروع بیماری داشته باشد.

[61] Mammalian target of rapamycin
[62] Phosphatase and tensin homolog
[63] Tumor suppressor
[64] AMP- activated protein kinase
[65] Beclin-1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

منابع

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. American Journal of physiology Renal Physiology. 2005; 289(1): F8-28.

2. Berridge MJ. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016; 371 (1700): doi: 10.1098/rs tb.2015.0434.

3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017; 18(2): 153-65.

4. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzone C, Lo Sasso B, et al. Non-skeletal activities of vitamin d: from physiology to brain pathology. Medicina (Kaunas). 2019; 55(7): 341. doi: 10.3390/medicina55070341.

5. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25(4): 671-80.

6. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(8): doi: 10.1101/cshperspect.a006239.

7. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Hum Mol Genet. 2010; 19 (R1): R12-20.

8. Dursun E, Gezen-Ak D. Vitamin D basis of Alzheimer's disease: from genetics to biomarkers. Hormones. 2019; 18(1): 7-15.

9. Hill TR, Granic A, Aspray TJ. Vitamin D and ageing. Sub-Cellular Biochemistry. 2018; 90: 191-220.

10. Annweiler C, Brugg B, Peyrin JM, Bartha R, Beauchet O. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. Neurobiol Aging. 2014; 35(2): 331-5.

11. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology. 2014; 83(10): 920-8.

12. Chen H, Xue W, Li J, Fu K, Shi H, Zhang B, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A dose-response meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2018; 10: 368.

13. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. Mol Cell Endocrinol. 2017; 453: 36-45.

14. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011; 32(4): 273-8.

15. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016; 96(1): 365-408.

16. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006; 92(1): 4-8.

17. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. Calcif Tissue Int. 2013; 92(2): 77-98.

18. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. Int J Mol Sci. 2018; 19(9): 2663. doi: 10.3390/ijms19092663.

19. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Preveraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. Adv Nutr. 2017; 8(6): 947-57.

20. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

21. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? Arch Biochem Biophys. 2012; 523(1): 123-33.

22. McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? Trends in Neurosciences. 2001; 24(10): 570-2.

23. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. Biochem Biophys Res Commun. 2015; 460(1): 53-71.

24. Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. J Physiol. 2017; 595 (22): 6825-36.

25. Chen J, Olivares-Navarrete R, Wang Y, Herman TR, Boyan BD, Schwartz Z. Protein-disulfide isomerase-associated 3 (Pdia3) mediates the membrane response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in osteoblasts. J Biol Chem. 2010; 285(47): 37041-50.

26. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. Pharmacological

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]

Reviews. 2000; 52(4): 513-56.

27. Cui X, Gooch H, Petty A, McGrath JJ, Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. Mol Cell Endocrinol. 2017; 453: 131-43.

28. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2010; 10(4): 482-96.

29. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat. 2005; 29(1): 21-30.

30. Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. Klin Wochenschr. 1984; 62(22): 1086-90.

31. Wrzosek M, Lukaszkiewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piatkiewicz P, et al. Vitamin D and the central nervous system. Pharmacol Rep. 2013; 65(2): 271-8.

32. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. Neuroscience. 2003; 118(3): 641-53.

33. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. Annu Rev Nutr. 2014; 34: 117-41.

34. Morello M, Landel V, Lacassagne E, Baranger K, Annweiler C, Feron F, et al. Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2018; 55(8): 6463-79.

35. Miller BJ, Whisner CM, Johnston CS. Vitamin D supplementation appears to increase plasma abeta40 in vitamin D insufficient older adults: a pilot randomized controlled trial. J Alzheimers Dis. 2016; 52(3): 843-7.

36. Khaledi S, Ahmadi S. Amyloid beta and tau: from physiology to pathology in Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2016; 4(4): 67-88.

37. Keisala T, Minasyan A, Lou YR, Zou J, Kalueff AV, Pyykko I, et al. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009; 115(3-5): 91-7.

38. Oliveira AM, Bading H, Mauceri D. Dysfunction of neuronal calcium signaling in aging and disease. Cell Tissue Res. 2014; 357(2): 381-3.

39. Brawek B, Garaschuk O. Network-wide dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. Cell Tissue Res. 2014; 357(2): 427-38.

40. Wang Y, Shi Y, Wei H. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: A target for new drug development. J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2017; 7 (5): 374. doi: 10.4172/2161-0460.1000374.

41. Ahmadi S, Zobeiri M, Bradburn S. Molecular mechanisms underlying actions of certain long noncoding RNAs in Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. 2020; 35(5): 681-93.

42. Koduah P, Paul F, Dorr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. EPMA J. 2017; 8(4): 313-25.

43. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in synaptic plas ticity, cognitive function, and neuropsychiatric illness. Trends Neurosci. 2019; 42(4): 293-306.

44. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2018; 15 (1): 276. doi: 10.1186/s12974-018-1313-3.

45. Anas tasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. J Alzheimers Dis. 2014; 42(3): S71-80.

46. Rong Y, Distelhorst CW. Bcl-2 protein family members: versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. Annu Rev Physiol. 2008; 70: 73-91.

47. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. Annals of the New York Academy of Sciences. 2016; 1367(1): 57-63.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.29252/shefa.8.3.97]