

بررسی تأثیر ویتامین D در جلوگیری از پیشرفت آسیب‌های تروماتیک مغزی با تکیه بر فرایند تائوپاتی و التهابات عصبی: مطالعه مروری

جابر جعفرزاده^۱، ولی موسی‌زاده^{۲*}، پرویز شهابی^۳

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰۲/۱۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۸/۰۸

چکیده

آسیب تروماتیک مغزی (TBI) به صورت تغییر در عملکرد مغز مثل گیجی، تغییرات هوشیاری، کما، حملات صرعی یا آسیب کانون‌های احساسی یا حرکتی ناشی از اصابت ضربه به سر یا عوامل افزایشنده فشار داخل جمجمه‌ای تعریف می‌شود. شایع‌ترین علل بروز TBI تصادفات جاده‌ای، سقوط از ارتفاع و آسیب‌های حین ورزش است. مکانیسم‌های دقیق و شناخته‌شده‌ای برای پاتوژنز TBI هنوز تعیین نشده است. برخی مکانیسم‌های پیشنهادی برای آن ارائه شده‌اند، نظیر آسیب آکسون‌ها در اثر ضربه، جدا شدن پروتئین تائو از میکروتوبول‌ها، افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-1 β و IL-6)، و تغییر سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی. هنوز درمان خاصی برای این بیماری توسط FDA ارائه نشده است. هدف از مطالعه حاضر، تحلیل مکانیسم‌های دخیل در پاتوژنز ترومای مغزی و نقش ویتامین D در جلوگیری و کنترل آسیب‌های ناشی از آن بود. در این پژوهش مروری، از پایگاه‌های الکترونیکی نظیر PubMed، Google Scholar، Scopus و SID برای استخراج اطلاعات جستجو گردید.

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که به راحتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کند و از طریق گیرنده‌های هسته‌ای و غشایی اعمال نقش می‌کند. ویتامین D به خاطر نقشی که در کنترل فرایندهای التهابی و بهبود رشد و تعمیر سلول‌های عصبی و همچنین جلوگیری از پیشرفت مسیرهای القای تحلیل نورونی (تائوپاتی و غیره) دارد، می‌تواند برای درمان این بیماری توصیه شود. نتایج مشاهدات تا به امروز نشان داده‌اند که ویتامین D می‌تواند در جلوگیری از پیشرفت آسیب‌های تروماتیک مغزی مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: TBI، التهاب، پروتئین تائو، ویتامین D، گیرنده ویتامین D

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره سوم، ص ۲۱۱-۲۰۰، خرداد ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۹۱۴۵۶۳۲۰۱۱

Email: Mosazadeh.vali05@gmail.com

مقدمه

مرگ‌ومیر و ناتوانی در بین افراد زیر ۴۵ سال است که شایع‌ترین علل بروز آن تصادفات جاده‌ای، سقوط از ارتفاع و آسیب‌های حین ورزش است (۲، ۳). به طوری که، در سرتاسر جهان، حدود ۱۰ میلیون مرگ یا بستری شدن طولانی‌مدت در بیمارستان در هر سال ارتباط مستقیمی با TBI دارد (۴). در صورت نجات یافتن از مرگ، TBI می‌تواند عوارض شناختی، جسمی و رفتاری طولانی‌مدتی را مسبب گردد که نیاز طولانی‌مدت به درمان و توان‌بخشی را خواهد داشت (۵). امروزه ثابت شده است که TBI طی فرایندهایی منجر به افزایش بیماری‌های تحلیل عصبی چه علامت‌دار چه بدون علامت می‌گردد،

آسیب‌های تروماتیک مغزی (TBI) به صورت تغییر در عملکرد مغز مثل گیجی، تغییرات هوشیاری، کما، حملات صرعی یا آسیب کانون‌های احساسی یا حرکتی ناشی از اصابت ضربه به سر یا عوامل افزایشنده فشار داخل جمجمه‌ای تعریف می‌شود (۱). TBI بر اساس شاخص GCS (Glasgow Coma Scale) در سه دسته؛ ملایم (کمتر از ۳۰ دقیقه بیهوشی و GCS بالای ۱۳)، متوسط (بیش از ۳۰ دقیقه بیهوشی و GCS بین ۹-۱۲) و شدید (بیش از ۳۰ دقیقه بیهوشی و GCS کمتر از ۸) طبقه‌بندی می‌شود. TBI یکی از عوامل

^۱ کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲ کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تداوم داشته باشد (۱۵، ۱۶). فرایندهای واکنشی فاز تأخیری جهت برگرداندن هموستاز سلولی بافت‌های آسیب‌دیده القا می‌شود که به شکل اختصاصی کنترل نمی‌شود و اغلب منجر به بدتر شدن آسیب‌های اولیه، پیشروی تحلیل عصبی و به تأخیر افتادن مرگ سلول می‌گردد (۱۷). مارکرهای پاسخ به عوارض ثانویه می‌تواند عواملی مثل شکسته شدن سد خونی-مغزی، استرس اکسیداتیو، اکزایتوتوکسیته گلوتامات و التهاب عصبی باشد که همه این‌ها بسته به زمان به دنبال آسیب‌های اولیه رخ می‌دهند (۱۸).

نقش التهاب و پاسخ ایمنی در پاتوژنز آسیب‌های تروماتیک مغزی:

TBI از طریق به راه انداختن کمپلمان داخل سلولی الگوی مولکولی وابسته به آسیب (DAMP)، عوامل خارج‌شده از خون، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن (۱۹) منجر به بیش تنظیمی فاکتورهای پیش التهابی و یا mRNA های نورودژنراتیو مثل؛ Tnfrsf10, Cxcl10, Ccl3, Ccl19, Ccl17, Ccl2, Bmp7, IL-7, IL-1rn, Gpi در خون محیطی می‌گردد (۲۰). پاسخ حاد واکنش‌های التهابی بیشتر تا روز دهم بعد از TBI مداومت دارد و عوامل سیستم ایمنی خونی وارد عمل می‌شوند درحالی‌که در آسیب‌های منتشره بیشتر میکروگلیاها و آستروسیت‌ها دخیل می‌باشند (۲۱). گسترش التهاب عصبی بعد از TBI (به حالت مزمن بعد از ۱۴ روز (۱۹) منجر به راه اندازی فرایندهای پیچیده در داخل مغز می‌شود. به این صورت که سلول‌های گلیال ساکن از انواع چندگانه طی فرایندی بنام "گلیوزیس واکنشی" سریعاً فعال می‌شوند. این فرایندها در آغاز بکار میکروگلیاهای فعال شده و حمایت از فعال شدن آستروسیت‌ها از طریق تولید و رها سازی واسطه‌های التهابی دخیل هستند که روشن و فعال شدن گلیاهای احاطه کننده و نورون‌ها را باعث می‌شوند. گلیاهای فعال شده، فراخوانی لکوسیت‌ها، بیش تنظیمی و ترشح واسطه‌هایی مثل سایتوکین‌ها و کموکین‌ها را باعث می‌شود. همچنین گلیاهای فعال شده منجر به ایجاد تغییرات مورفولوژیکی و عملکردی داخل سلولی در نواحی که تداخل نورون-گلیا یا گلیا-گلیا وجود دارد، می‌شود. این تغییرات منجر به اختلال عملکرد سیناپس‌ها، عدم تعادل در هموستاز ناقل‌های عصبی و مستعد شدن آکسون‌ها به آسیب و مرگ سلولی می‌گردد. آستروسیت‌ها هم طی فرایندی بنام "آستروگلیوزیس واکنشی" در پاسخ به آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) فعال می‌شوند، آستروسیت‌ها بیشتر مسئول کپسوله کردن نواحی آسیب‌دیده و جدا سازی آن از

که می‌تواند منتهی به دمانس، افسردگی، اختلال خواب، ضعف حافظه و عملکرد و به‌ویژه بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر شود (۶). از طرفی برخی مطالعات عنوان کردند که آسیب نواحی عمقی مغز مثل هیپوتالاموس و هیپوفیز نیز بعد از صدمه‌های تروماتیک محتمل است که منجر به اختلال عملکرد نورواندوکرینی نیز می‌شود. در این راستا گزارش شده است که ۵ الی ۲۰ درصد از بیماران بعد از آسیب با کمبود هورمون رشد مواجه شدند و این نیز به نوبه خود منجر به پایداری طولانی‌مدت علائم شد. علت این امر را مرتبط به اختلال مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز دانسته‌اند (۷). نتایج گزارش شده در مطالعات حاکی از آن است که یکی از علت‌های اصلی تحلیل اعصاب و آتروفی مغز و بروز علائم اختلالات شناختی تخریب ماده سفید مغز در آسیب‌های وارده به سر می‌باشد. تخریب بخش سفید مغز با پاتولوژی تائو و آپوپتوز وابسته به کاسپاز-۳ و التهاب عصبی در ارتباط است (۸). به‌طور کلی درمان ویژه‌ای برای این بیماری از طرف سازمان غذا و دارو ارائه نشده است (۹). درمان‌هایی که در بالین مورد استفاده قرار می‌گیرد جهت جلوگیری از خونریزی مغزی و برطرف کردن علائم ظاهری مثل درد و تب و عفونت و غیره می‌باشد (۱۰). با این حال در باطن به دلیل شروع فرایند تائووزیس و آبشارهای التهابی مزمن عملکرد فیزیولوژیکی و نوروفیزیولوژیکی مغز تحت تأثیر قرار می‌گیرد و به‌مرور زمان اختلالات شناختی و رفتاری بروز می‌یابد (۱۱). به‌طوری‌که ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که به‌راحتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کند و از طریق گیرنده‌های هسته‌ای و غشایی اعمال نقش می‌کند (۱۲). مطالعات نشان دادند که ویتامین D در کنترل فرایندهای التهابی و بهبود رشد و تعمیر سلول‌های عصبی و همچنین جلوگیری از پیشرفت مسیرهای القای تحلیل نورونی (تائوپاتی و غیره) نقش مهمی دارد. مطالعات پیشین در مدل‌های حیوانی TBI اثرات نورو محافظتی ویتامین D را گزارش کرده‌اند (۱۳). در مطالعه حاضر هدف بر این است که مکانیسم‌های دخیل در پاتوژنز ترومای مغزی به تفصیل بیان گردد و نقش ویتامین D جلوگیری و کنترل آسیب‌های ناشی از آن مورد تحلیل قرار گیرد.

پاتوژنز آسیب‌های تروماتیک مغزی:

به‌طور خلاصه، آسیب‌ها در TBI به دو صورت فاز اولیه و ثانویه عنوان می‌شود. فاز اولیه بلافاصله بعد از برخورد ضربه به سر ایجاد می‌شود که ناشی از خون‌مردگی، پارگی، آسیب‌های منتشره آکسونی، آماس و در موارد شدیدتر خونریزی داخل مغزی می‌باشد که در نهایت منجر به نکروز و مرگ سلول مشود (۱۴). فاز دوم آسیب‌ها یا فاز تأخیری به دنبال فاز اول رخ می‌دهد و منجر به راه انداختن آبشارهای بیولوژیکی در نواحی آسیب‌دیده می‌شود که ممکن است از همان لحظه آسیب شروع شده و تا مدت‌های طولانی

پیش-التهابی (IL-1 β و IL-6) با تغییر دادن سنتز انتقال دهنده‌های عصبی بروز علائم رفتاری در بیماران را باعث می‌شوند (۲۳).

نقش پروتئین تاو در پاتوژنز آسیب‌های تروماتیک مغزی:

پروتئین تاو به عنوان یک پروتئین متصل شونده به میکروتوبول (MPF) که در نورون‌ها سنتز شده و در منسجم سازی ساختمان میکروتوبولی آکسون‌ها ایفای نقش می‌کند. اتصال آن به میکروتوبول‌ها به وسیله وضعیت فسفوریلاسیون باقیمانده‌های سرین/ترئونین و تیروزین تنظیم می‌شود که در حالت فسفوریله قابلیت اتصال کم می‌شود (۲۴). تاووزیس یکی از پدیده‌های آسیب رسان مغزی بعد از صدمه‌های مغزی می‌باشد که احتمالاً به دنبال التهاب، هایپوترمیا، ایسکیمی، عدم تأمین گلوکز و ناکارآمدی فسفاتازها ایجاد می‌شود (۲۵). مکانیسم‌های دقیق و شناخته شده‌ای از تسریع تاووپاتی در اثر TBI و ارتباط آن با دامانس هنوز تعیین نشده است. مکانیسم‌های پیشنهادی در این زمینه، آسیب آکسون‌ها در اثر ضربه و جدا شدن پروتئین تاو از میکروتوبول‌ها می‌باشد که متعاقباً فسفوریلاسیون و تجمع آنها افزایش می‌یابد. آسیب‌های ناشی از پروتئین تاو در بیماری‌های نورودجنراتیو و آسیب‌های تروماتیک سر مربوط به ایزومر سیس پروتئین تاو می‌باشد. به طوری که، برخی از مطالعات بیان کردند که فرم ایزومری سیس تاو قبل از هر عامل پاتولوژیک دیگر در TBI ایجاد می‌شود و سپس با جریان یافتن به مناطق عمقی مغز منجر به بروز عوارض پاتولوژیک ثانویه می‌گردد (۲۶). از طرفی ممکن است دینامیک پروتئین تاو بوسیله التهاب‌های مزمن تغییر یافته و شرایط را در طول دهه‌ها بدتر کند، در این راستا فعال شدن سیستم ایمنی نقش ویژه‌ای دارد که از طریق سیتوکین‌های پیش التهابی، IL-1، و فعال کردن کینازها باعث سرعت گرفتن هایپر فسفوریلاسیون تاو می‌شود (۲۷). پروتئین تاو جایگاه‌های ویژه^۱ اتصال به MT ها را دارد که حاوی ریشه ترئونین و سرین بالاست (Thr212, Ser214, Thr231, Ser235 و Ser262) هایپر فسفوریلاسیون ریشه‌های Thr212, Thr231 و Ser262 به طور مستقیم در اثر جهش، فعال شدن کاسپاز-۳ و نورودجنراسیون صورت می‌گیرد که تعیین کننده سمیت تاو می‌باشد (۲۸). فسفوریلاسیون ریشه‌های مختلف منجر به ظهور اشکال متنوع از تجمع تاو می‌شود مثلاً؛ Thr231 تسریع الیگومریزاسیون، Ser202 و Thr205 با تغییرات بعدی و تبدیل شدن به فیلامنت ارتباط دارد و غیره (۲۹). بعد از TBI تاو کل و فسفوریله در نواحی نزدیک به ضربه و نواحی عمقی مغز افزایش می‌یابد (۲۵). در صورت فسفوریله شدن تاو اتصال آن به میکروتوبول‌ها از بین می‌رود و میکروتوبول‌ها پایداری و انسجام خود را از دست می‌دهند که این هم به نوبه خود موجب ازهم گسستگی آکسون‌ها می‌شود. علاوه بر این تجمع غیر نرمال تاو و لوکالیزاسیون

بخش‌های سالم می‌باشد. فعال شدن آستروسیت‌ها به دنبال مکانیسم هایپر تروفی و بیش تنظیمی فیلامنت‌های میانجی گر مثل؛ پروتئین اسیدی گلیال فیبریلی (GFAP) و ویمنتین (vimentin) می‌باشد. آستروسیت‌های فعال در نواحی آسیب دیده اولیه ساکن می‌مانند ولی ممکن است به نواحی دورتر نیز مهاجرت کنند یا اینکه مهاجرت نمی‌کنند و در سایر مناطق آسیب دیده به صورت انتخابی تکثیر می‌شوند. مطالعات نشان دادند که حضور انواعی از سایتوکین‌ها در شروع به کار و تعدیل فعالیت آستروگلیوزیس واکنشی دخیل هستند که شامل اینترلوکین-۱ β (IL-1 β)، فاکتور نکروز کننده^۱ (TNF- α)، آلفا (TNF- α) و فاکتور رشد تمایزی-۱ β (TGF-1 β) برای گیرنده‌هایی که در آستروسیت‌ها بیان می‌شوند و برهمکنش آنها ماشه^۱ پاسخ واکنشی آستروسیت‌ها است. سایتوکین‌های مشتق از آستروسیت‌ها مثل؛ IL-1 β و TNF- α خاصیت نوروتوکسیتی دارند که خود اینها در نتیجه افزایش بیان NF- κ B است که آن هم نتیجه افزایش ROS تولیدی در اثر افزایش فعالیت آنزیم NADPH اکسیداز-۲ (NOX-2) در میکروگلیا/ماکروفاژ می‌باشد (۲۲). در حالی که TGF-1 β نوروپروتکتیو عمل می‌کند. میکروگلیاها ۱۵ الی ۲۰ درصد کل سلول‌های مغزی را شامل می‌شود که به شکل فعالانه در محیط CNS برای هماهنگ کردن تغییرات جهت حفظ هموستاز، تغییرات نیازهای فیزیولوژیک و پاسخ به عوامل پاتولوژیک با ارائه سلول‌های ایمنی و ایجاد پاسخ ایمنی ارزیابی می‌کند. میکروگلیاها در دو فنوتیپ پیش التهابی (M₁) بلافاصله بعد از TBI ظاهر می‌شود و فنوتیپ ضد التهاب (M₂) بوسیله IL-4 تحریک می‌شود و بوسیله آزاد سازی فاکتورهای تروفیک مثل؛ فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1)، IL-10 و اینکرتین (GLP-1) مشخص می‌شود. قابلیت تغییر فنوتیپ بسته به زمان و شرایط محیطی اختصاصی است که برای هتروژنسیتی عملکرد میکروگلیاها ضروری می‌باشد. این‌ها در TBI به عنوان حسگرهای پاتولوژیک به سرعت فعال می‌شوند و شکل منطبق به شرایط می‌گیرند و از فرم شاخه‌دار به فرم آمیبی در می‌آیند. در کنار این مکانیسم‌ها انواعی از گیرنده‌های غشایی مثل آنهایی که در فاگوسیتوز دخیل هستند در اینها بیش تنظیم می‌شوند. میکروگلیاها با حضور در قسمت‌های مختلف مغز و احاطه کردن نقاط آسیب دیده با فرایند فاگوسیتوز به پاکسازی سلول‌های مرده و بقایای میلینی که به عنوان محدود کننده سرعت ساخت دوباره^۱ میلین است می‌پردازند. بسته به شرایط، میکروگلیاها می‌توانند فاکتورهای رشد عصبی (NGF)، فاکتورهای نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) و نوروتروفین-۳ (NT-3) جهت تقویت رشد و زنده‌مانی نورون‌ها تولید کنند. در نتیجه در صورت اختلال سوئیچینگ میکروگلیاها (M₁ به M₂) آثار زیانباری متحمل عملکرد مغزی خواهد شد (۱۶). سایتوکین‌های

می‌شود (۳۷). مطالعه انجام شده روی مغز فوتبالیست‌ها بعد از مرگ، نشان داد که مواجهه با ضربه به‌طور مستقل از اثر سن در زمان مرگ، اثر مستقیم و معنی‌داری روی تراکم سلولی CD68 و پاتولوژی تائو فسفوریله (P Tau) دارد (۲۶). این مشاهدات در مطالعات روی موش‌های ناک اوت نیز صورت گرفته است اما مکانیسم دقیق اثر التهاب عصبی روی فسفوریلاسیون پروتئین تائو هنوز مشخص نیست هرچند بیشتر روی نقش IL-1 β تمرکز شده است و ارتباط آن با هایپرفسفوریلاسیون تائو گزارش شده است (۲۷). چری و همکاران (۲۰۱۶) بیان کردند که بین پاتولوژی تائو و حضور سلول‌های CD68 ارتباط مستقیمی وجود دارد هرچند که در آسیب‌های صدمه به سر، فسفوریلاسیون تائو به‌طور مستقل از CD68 نیز رخ می‌دهد و ممکن است اثرات متقابل هم باشند. التهاب عصبی منجر به افزایش فعالیت GSK3 β و P38MAPK می‌شود که هر دو در هایپرفسفوریلاسیون تائو دخیل هستند و تائوپاتولوژی را پیش می‌برند (۳۸). از طرفی هوپر و همکاران (۲۰۰۷) عنوان کردند که P53 در بیماران آلزایمری به دلیل تأثیر A β 42 روی پروموتور ژن P53 دچار بیش تنظیمی می‌شود که آن هم فسفوریلاسیون تائو را افزایش می‌دهد، البته اشاره کردند که این اثر مستقیم نبوده و احتمالاً از مسیر فعال سازی کینازهای ویژه آپوپتوز ناشی باشد (۳۹). در این راستا ترن و همکاران (۲۰۱۱) تولید A β 42 را به وسیله مهارکننده γ -سکرتاز مهار کردند و مشاهده نمودند که پاتولوژی تائو همچنان ادامه دارد، لذا عنوان کردند فسفوریلاسیون تائو از مسیر مستقل از A β 42 صورت می‌گیرد (۲۵).

راهکارهای درمانی آسیب‌های تروماتیک مغزی:

همانطور که در بالا نیز ذکر شد در مبتلایان به TBI بعد از مدتی علائم کاهش حافظه، یادگیری و اختلالات شناختی محتمل است که علل آن نیز به آسیب نورن‌های عصبی چه در ناحیه آکسونی و چه در ناحیه سیناپسی و دندریتی مرتبط می‌باشد که در این‌ها نیز پاتولوژی پیشرونده تائو را بیشتر مطرح دانستند. لذا ضروری به نظر می‌رسد که بعد از صدمه به سر و ایجاد شدن ترومای مغزی، درمان‌هایی جهت ممانعت از پیشرفت آسیب‌ها یا کاهش حدت آنها صورت گیرد. مداخلاتی که جهت کاهش حدت و شدت آسیب‌های عصبی بعد از TBI انجام گرفته، احتمالاً به دلیل پیچیدگی‌های عوارض اولیه و ثانویه TBI دامنه گسترده‌ای داشته است. در افرادی که در اثر سانحه به این عارضه دچار می‌شوند در کنار درمان‌های دارویی درمان‌های تغذیه‌ای و مکمل‌های غذایی و ویتامینی نیز جایگاه ویژه‌ای پیدا می‌کند تا بروز عوارض ثانویه به حداقل برسد. چراکه TBI یک وضعیت هیپر متابولیک است که نیاز انرژی‌تیک و سیتاماتیک و حفظ هموستاتیک مغزی را افزایش می‌دهد به‌طوری‌که عدم تأمین تغذیه کافی از نظر درشت و ریز مغذی‌ها مرگ در دو

اشتباه آن در سوماتودندریت‌ها اختلال عملکرد سیناپس‌ها را در پی خواهد داشت (۲۷). امروزه به خوبی معلوم شده است که پروتئین تائو قابلیت انتقال از سلول به سلول دیگر را داراست که این قابلیت انتقال منجر به گسترش آسیب‌های تائوپاتی در مغز می‌گردد (۳۰). هایپر فسفوریلاسیون تائو اولین کلید اختلالات حافظه می‌باشد (۳۱) تجمع تائو با پیشرفت احتمالی آتروفی مغزی، بزرگ شدن بطن سوم و کوچک شدن ماده سفید در نواحی کارپوس کالوسوم، سربلوم و تحلیل نورونی در کورتکس مغزی رابطه دارد (۳۲). که در بیماران آلزایمر (AD) و انسفالوپاتی ترومای مزمن (CTE) این علائم هیستوپاتولوژیک و آسیب‌های عملکردی مشاهده می‌شود (۳۳).

مطالعات کارآزمایی بالینی در رابطه با تائوزیس ناشی از آسیب‌های تروماتیک اندک است ولی مطالعات پیش بالینی روی مدل‌های حیوانی رت و موش حاکی از آن است که آسیب‌های مغزی تروماتیک منجر به هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو می‌گردد (۲۷). برای مثال نشان دادند که TBI ملایم (mTBI) در موش منجر به افزایش تائو هایپرفسفوریله به مدت یک ماه شد درحالی که وقتی این صدمه‌ها تکرار شدند (rTBI) این افزایش تا ۶ ماه هم ادامه یافت (۳۴). اما چگونگی هایپرفسفوریلاسیون تائو در اثر TBI را بیشترین شواهد مرتبط با آسیب‌های آکسونی دانسته‌اند (۲۴). دانسته‌ها در رابطه با اثر سایر فاکتورهای آسیب مثل؛ پاسخ‌های التهابی کمتر است. درحالی که افزایش هایپرفسفوریلاسیون تائو محدود به زمان آسیب نیست و به شکل مزمن با بیمار همراه بوده و آسیب‌های مغزی ثانویه بعد از ضربه را باعث می‌شود. به نظر می‌رسد که نقطه شروع این فرایند، تغییر در نفوذ پذیری غشای پلاسمایی در اثر عوامل سازو کار تروماتیک که بوسیله نیروی برشی ناشی از آسیب فراخوانده می‌شود، باشد (۳۵). این رخداد منجر به تجمع داخل آکسونی کلسیم و فعال شدن سیستمین پروتئازهای وابسته به کلسیم (کالپاین‌ها، کاسپازها) می‌شود که تجزیه اسکلت سلولی را در پی خواهد داشت و سلول را به سمت آپوپتوز سوق می‌دهد. در اثر این فرایندها (چه مکانیکی - چه آنزیمی) پروتئین تائو از MT ها جدا و مستعد هایپر فسفوریلاسیون، الیگومریزاسیون شده و در نتیجه تجمع می‌یابد (۲۴). تغییرات در فسفوریله شدن پروتئین تائو تحت تأثیر عوامل غیر از ضربه مثل پاسخ‌های التهابی قرار می‌گیرد که منجر به تسریع اختلالات پیشرونده تائوپاتی می‌شود (۲۷). هایپوکسی و ایسکمی وارده به نواحی مختلف مغزی به علت کاهش فشار خون ناشی از ضربه فیزیکی و روحی یا اترواسکلروزیس وریدهای ریز مغزی یا التهاب در ناحیه بالا دستی نیز منجر به افزایش هایپر فسفوریلاسیون پروتئین تائو می‌گردد (۳۶). نشان داده شده است که القا ایمنی ذاتی با لیپوپلی ساکاریدها منجر به افزایش فسفوریلاسیون تائو و تائوپاتی در بیماران AD و سایر تائوپاتی‌ها

گوناگونی را پیش می‌آورد. یکی از مهم‌ترین عارضه‌ها، تحت تأثیر قرار گرفتن دریافت غذایی است که به علت آسیب هسته‌های قوسی (ARC) هیپوتالاموس که مهم‌ترین قسمت کنترل دریافت غذا می‌باشد. ARC در نزدیک بطن سوم مغزی و نزدیک به برجستگی میانی قرار دارد (۴۶). هدف مراقبت تغذیه‌ای در این بیماران در فاز حاد آسیب مقابله با هیپر کاتابولیسم و هایپر متابولیسم همراه با التهاب است که به صورت دفع نیترژن ادرار مشخص می‌شود. به طوری که کاتابولیسم نیترژن در افراد سالم ۵-۳ گرم در روز است در حالی که در افراد با آسیب شدید سر ناشتا ۲۵-۱۴ گرم در روز نیز می‌رسد. همانطور که مطالعات نشان دادند ویتامین D به خاطر نقشی که در کنترل فرایندهای التهابی و بهبود رشد و تعمیر سلول‌های عصبی و همچنین جلوگیری از پیشرفت مسیرهای القای تحلیل نورونی (تاووپاتی و غیره) دارد، می‌تواند در هر مرحله قابل توصیه باشد. از طرفی اگر این عوارض کنترل نشود پیامدهای پیشرفته‌تر مثل بروز بیماری‌هایی مثل آلزایمر، پارکینسون و غیره می‌شود که این بیماری اغلب موجب سوء تغذیه و ضعیف شدن بیمار می‌شود. مطالعات پیشین در مدل‌های حیوانی TBI اثرات نورو محافظتی ویتامین D را مشاهده کرده‌اند (۱۳).

ویتامین D:

ویتامین D (کلسیفرول) به عنوان یک ریزمغذی ضروری در متابولیسم کلسیم و فسفر دخالت دارد. در طبیعت به دو شکل؛ گیاهی D₂ (ارگوکلسیفرول) و جانوری D₃ (کوله کلسیفرول) یافت می‌شود. هر دو شکل متابولیسم مشترکی دارند، به طوری که در کبد توسط آنزیم ۲۵-کلسیفرول هیدروکسیلاز به فرم ۲۵ هیدرو کسی ویتامین D یا کلسی دیول درمی‌آید. سپس در کلیه‌ها تحت تأثیر هورمون پاراتیروئید به ۱ و ۲۵ دی هیدرو کسی ویتامین D یا کلسی تریول تبدیل می‌شود. با توجه با اینکه، تقریباً تمام سلول‌های بدن دارای گیرنده ویتامین D می‌باشند، لذا به نظر می‌رسد اعمال این محدود به متابولیسم کلسیم و فسفر نیست. مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین D در کنترل حدود ۹ درصد از ژنوم انسان به طور مستقیم یا غیرمستقیم دخالت دارد (۴۷). امروزه، آشکار شده است که جوامع به ویژه جوامع جهان سوم با درجات مختلفی از کمبود این ویتامین مواجه می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که انواع مختلفی از بیماری‌ها با کمبود ویتامین D ارتباط دارند. کمبود این ویتامین، علاوه بر بیماری‌های استخوانی، در بیماری‌های قلبی عروقی (۴۸)، بیماری‌های خود ایمنی (۴۹)، بیماری‌های نورودژنراتیو (۵۰)، بیماری‌های روانی (۵۱)، انواع دمانس (۵۲) و سایر بیماری‌های مزمن دخیل است.

ارتباط کمبود ویتامین D با انواع بیماری‌ها منجر به شناخته شدن سایر عملکردهای این ویتامین در بدن گردید. یکی از

هفته اول را در پی خواهد داشت (۴۰). در این میان مطالعات کم و بیشی در این بیماران صورت گرفته است که بیشتر اثرات را در تغییرات شناختی و رفتاری مورد بحث قرار دادند (۴۱) و به عوامل زمینه‌ای این علائم کمتر پرداخته شده‌است. با توجه به تشریح مسئله TBI و چگونگی سوق آن به تاووزیس، حالا برای حل مسئله این سؤالات پیش می‌آید که ما چه ترکیبی و در کدام مرحله این فرایند می‌توانیم به عنوان مداخله درمانی ترتیب اثر بدهیم. با مرور بررسی‌های انجام شده به نظر می‌رسد که ورود درمانی از نگاه اصلاح سازوکارهای التهابی و سایر عوامل پیش برنده تاووزیس می‌تواند اثر گذار باشد. در این راستا چری و همکاران (۲۰۱۶) در بخش بحث مطالعه خود پیشنهاد کردند که down-regulation فعالیت مزمن میکروگلیاها می‌تواند گزینه درمانی مناسبی برای بیماران انسفالوپاتی تروماتیک مزمن (CTE) که نوعی تاو پاتولوژی در بروز آن دخیل است، باشد. پرنس مل و همکاران (۲۰۱۳) مکانیسم افزایش کلسیم داخل سلولی و فعال شدن کینازها را در فسفوریلاسیون تاو عنوان کردن و مداخله را در تعدیل فعالیت کینازها و فسفاتازها پیشنهاد کردند.

در کل مطالعات نشان داده است که TBI یک مشکل سخت درمان پذیر است. و با توجه به این که آسیب‌ها در هر فرد انحصاری است لذا شرایط را پیچیده‌تر می‌کند (۴۲). چانگ-چینگ چپو و همکاران (۲۰۱۷) اجرای برخی حرکات ورزشی را بکار گرفتن که به کاهش فاکتورهای التهابی (IL-6, NF-Kb و سیناپسین-۱) در ناحیه ابیسترال مغزی می‌شود. آلدسون و روبرت (۱۹۹۷) در ریویو-سیستماتیک اثرات کورتیکوستروئیدها در TBI مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که هیچ نوع اثر مطلوب یا زیانباری در بهبود وضعیت سلامتی بیماران ندارد (۴۳). زهرا سلطانی و همکاران (۱۳۸۷) تغییرات آدم مغزی و پیامدهای نورولوژیکی در رت‌های ماده مدل TBI را با مصرف توام استروژن و پروژسترون مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که اثرات مفید مصرف توام اینها وابسته به دوز استروژن می‌باشد (۴۴). بلوکه شدن فعالیت Mtor بوسیله متفورمین و ریپامایسین در نوروهای اولیه و در موش‌ها منجر به افزایش فعالیت PP2A و کاهش فسفوریلاسیون تاو در سه ناحیه وابسته به PP2A (ser202, ser356, ser262) می‌گردد (۴۵).

تأثیر آسیب‌های تروماتیک مغزی بر وضعیت تغذیه‌ای بیماران:

در فاز مزمن آسیب سر ممکن است در اثر ضربه بخش‌های مختلف مغز به خصوص هیپوکامپ و هیپوتالاموس که در کنترل دریافت غذایی نقش دارند دچار آسیب شده و سیستم کنترل دریافت مختل گردد که بسته به ناحیه آسیب، پیامد آن کاهش یا افزایش اشتها خواهد بود. آسیب‌ها بسته به نواحی مختلف مغز عوارض

ترانس پپتیداز و به راه انداختن سیکل سیستم گلوکوتایون و در نهایت منجر افزایش مقاومت بافت عصبی به شرایط ایسکمی می‌شود (۵۸). ویتامین D به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی تأثیر گذار در زمینه بیماری‌های تحلیل عصبی به طور فراوان مورد مطالعه قرار گرفته است ولی چه در مطالعات حیوانی و چه کارآزمایی‌های بالینی در رابطه با تأثیر آن روی تائوزیس و التهاب عصبی ناشی از TBI مطالعه مستقیمی صورت نگرفته است. با این حال، ویتامین D به دلیل داشتن گیرنده‌های غشایی و هسته‌ای (VDR) هم از طریق تنظیم بیان ژنی و هم تأثیر در آبشارهای بیولوژیک در فرایندهای مختلف اثرگذار می‌باشد (۴۱). حضور گیرنده‌های ویتامین D (VDR) در آستروسیت‌ها و سایر سلول‌های مغزی در مطالعه روی مغز رت‌ها ثابت شده است (۵۴) که از این طریق در تمایز سلولی، بلوغ یا کنترل سنتز عوامل نوروتروفیک مثل؛ فاکتور رشد عصبی (NGF)، نورتروفین-۳ و NGF مشتق شده از سلول‌های گلیال (GDNF) و کاهش سنتز گیرنده‌های P57 دخیل می‌باشد (۵۹). در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است که ویتامین D منجر به کاهش بعضی از سایتوکاین‌های التهابی ($TNF-\alpha$)، فاکتور محرک کلنی-ماکروفاژی (M-CSF) در آستروسیت‌ها می‌شود (۶۰، ۶۱). در مطالعات نشان داده شده است که ویتامین D به طور معنی داری منجر به کاهش دمیالینه شدن و افزایش ریمیالینه شدن نورون‌ها در در مدل موشی Cuprizone (یک مدل غیر التهابی از آسیب ماده سفید مغز) می‌شود (۶۲). همچنین، گزارش شده است که ویتامین D اثر محافظتی علیه نورون کشی بواسطه سیستم ایمنی را دارا می‌باشد (۶۳). همچنین نشان داده شده است که ویتامین D با تعدیل فعالیت M1/M2 قابلیت فاگوسیتوزیته شدن تجمع پلاک‌های بتا-آمیلوئیدی را از طریق فعال سازی کانال‌های کلریدی (CIC3)، سیگنالینگ کلسیم و فعال سازی کینازهای داخل سلولی و در کنار اینها Cis-regulation ژنوم بهبود می‌بخشد (۶۴). وون و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه روی رت‌ها نشان دادند که فرم فعال ویتامین به وسیله مهار تولید ROS و فعالیت NF- κ B از اختلالات اندوتلیال مغزی محافظت می‌کند که این اثرات را مرتبط به فعالیت مهارتی ویتامین D روی فسفوریلاسیون I κ B و ترانس لوکیشن P65 دانسته‌اند (۶۵). همچنین با افزایش هموستاز انرژی مغز، فعالیت فسفاتاز A2 (PPA2) و تعدیل وضعیت اکسیداسیون-احیا منجر به کاهش هایپرفسوریلایسیون پروتئین تائو می‌شود چراکه PP2A در تنظیم چندین تائوکیناز نقش دارد (۶۶). برونیس و درویش (۲۰۱۴) تأثیر ویتامین D بر روی سه نوع اپی توپ از تائو فسفوریله (پیش-کلافی PThr²³¹، کلافی داخل نرونی PSer²¹⁴ و کلافی خارج نرونی PSer⁴⁰²) را بوسیله آنتی بادی‌های ویژه هریک در رت‌های نر جوان و پیر مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که پروتئین تائو تام،

عملکردهای مهم ویتامین D نقش آن در محافظت از نورون‌ها در سیستم اعصاب مرکزی است. در مطالعات اخیر گزارش شده است که این ویتامین در بافت عصبی به صورت اتوکترین و پاراکترین عمل می‌کند (۵۳). به طوری که ویتامین D و آنالوگ‌های آن از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند و به گیرنده‌های خود در انواع سلول‌های عصبی متصل می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر وجود گیرنده برای ۱ و ۲۵ دی هیدرو کسی D3، آنزیم ۱- α هیدروکسیلاز نیز در نواحی مختلف بافت مغزی اعم از کورتکس، هیپوکمپ، شکنج سینگولیت، تالاموس و ... یافت می‌شود (۵۴). بسیاری از این مناطق ذکرشده مغز در پاتوفیزیولوژی اختلالات شناختی نقش دارند. وجود گیرنده‌ها و آنزیم فعال‌کننده ویتامین D در نواحی مختلف مغز به ویژه هیپوکمپ احتمالاً حاکی از این است که این ویتامین در برنامه‌ریزی، پردازش، حافظه، جهت‌یابی، عملکرد اجرایی و یادگیری نیز می‌تواند نقش داشته باشد (۵۵). مکانیسم‌های مختلفی برای عملکرد ویتامین D در مغز و نقش محافظتی آن ارائه گردیده است که در زیر تیتیر بندی شده است.

- ۱- تنظیم هموستاز کلسیم در سلول‌های عصبی و جلوگیری از افزایش کلسیم داخل سلولی و سمیت آن (۵۶).
- ۲- به دلیل دارا بودن خواص ضدالتهابی، منجر به مهار تولید سیتوکین‌های التهابی و افزایش تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی می‌شود (۵۷).
- ۳- مهار گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز و افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی مغز (۵۸).
- ۴- القا بیان ژنی فاکتورهای نوروتروفیک در نورون‌ها و از این طریق ایفای نقش در حافظت از نورون‌ها و ممانعت از نورودژنراسیون (۵۸).

نقش ویتامین D در کنترل و پیشگیری از بروز عوارض جانبی TBI:

با توجه به اینکه مطالعات نشان دادند که ویتامین D می‌تواند وارد CNS شود لذا به نظر می‌رسد که پتانسیل اثر درمانی را داشته باشد. نقش‌های ویتامین D به طور کلی در سیستم عصبی بدین صورت است: تنظیم سنتز NGF، تعدیل تولید نوروتروفین‌ها (افزایش بیان ژنی NT-3 و GDNF و کاهش بیان NT-4)، کاهش فعالیت نوروتوکسیتی ۶-هیدروکسی دوپامین، تعدیل هموستاز کلسیم نورونی (کاهش بیان ژنی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ L-شکل در هیپوکمپ، تحریک سنتز پروتئین‌های باند شونده به کلسیم مثل؛ Par albumin)، مهار سنتز آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز مغزی (iNOS)، کاهش جزئی بیان ژنی فاکتور تحریک کننده کلونی ماکروفاژ (M-CSF) و $TNF-\alpha$ ، افزایش بیان ژنی γ -گلوتامیل

آسیب‌های حین ورزش می‌باشد. مکانیسم‌های دقیق و شناخته شده‌ای برای پاتوژنز TBI هنوز تعیین نشده است. مکانیسم‌های پیشنهادی نظیر آسیب آکسون‌ها در اثر ضربه و جدا شدن پروتئین تائو از میکروتوبول‌ها و افزایش سایتوکین‌های پیش-التهابی (IL-1 β و IL-6) و تغییر سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌باشد. هنوز درمان خاصی برای این بیماری توسط FDA ارائه نشده است. مرور مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ویتامین D به خاطر نقشی که در کنترل فرایندهای التهابی و بهبود رشد و تعمیر سلول‌های عصبی و همچنین جلوگیری از پیشرفت مسیرهای القای تحلیل نورونی (تائوپاتی و غیره) دارد، می‌تواند برای درمان این بیماری توصیه شود.

P Ser^{214} و P Ser^{402} رت‌های جوان تفاوت معنی‌داری با پیر نداشته اما P Thr^{231} به طور معنی‌داری در هیپوکامپ رت‌های پیر افزایش یافته بود. درحالی‌که ویتامین D هر سه شکل را در رت‌های پیر متعادل کرده بود (۶۶). از طرفی مطالعات زیادی بدون اینکه علت زمینه‌ای را مورد بحث قرار دهند نشان دادند که مکمل یاری با ویتامین D منجر به بهبود رفتارهای شناختی و حسی و حرکتی سالمندان و لذا ارتقا کیفیت زندگی این افراد می‌شود (۶۷-۶۹).

نتیجه‌گیری

شایع‌ترین علل بروز TBI تصادفات جاده‌ای، سقوط از ارتفاع و

References:

1. Helps YL, Henley G, Harrison JE. Hospital separations due to traumatic brain injury, Australia 2004-05: Australian Institute of Health and Welfare Adelaide (AUST); 2008.
2. Huguenard AL, Miller BA, Sarda S, Capasse M, Reisner A, Chern JJ. Mild traumatic brain injury in children is associated with a low risk for posttraumatic seizures. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17(4):476-82.
3. Reza A, Riahi E, Daneshi A, Golchini E. The incidence of traumatic brain injury in Tehran, Iran. *Brain Injury* 2018;32(4):487-92.
4. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehab* 2006;21(5):375-8.
5. Shi H-Y, Hwang S-L, Lee K-T, Lin C-L. Temporal trends and volume-outcome associations after traumatic brain injury: a 12-year study in Taiwan. *J Neurosurg* 2013;118(4):732-8.
6. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Goldman S, Tanner CM, Yaffe K. Traumatic brain injury in later life increases risk for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2015;77(6):987-95.
7. Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1835.
8. Glushakova OY, Glushakov AO, Borlongan CV, Valadka AB, Hayes RL, Glushakov AV. Role of Caspase-3-Mediated Apoptosis in Chronic Caspase-3-Cleaved Tau Accumulation and Blood-Brain Barrier Damage in the Corpus Callosum after Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma* 2018;35(1):157-73.
9. Manley GT, Mac Donald CL, Markowitz AJ, Stephenson D, Robbins A, Gardner RC, et al. The Traumatic Brain Injury Endpoints Development (TED) initiative: progress on a public-private regulatory collaboration to accelerate diagnosis and treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2017;34(19):2721-30.
10. Tasker RC. Neurocritical care and traumatic brain injury. *Indian J Pediatr* 2001;68(3):257-66.
11. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Nguyen L, Eltanahay A, Turner RC, Bonasso P, et al. Supplements, nutrition, and alternative therapies for the treatment of traumatic brain injury. *Nutr Neurosci* 2018;21(2):79-91.
12. Kalueff A, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs. *CNS Neurolog Dis Drug Targets* 2006;5(3):363-71.
13. Lawrence DW, Sharma B. A review of the neuroprotective role of vitamin D in traumatic brain

- injury with implications for supplementation post-concussion. *Brain Injury* 2016;30(8):960-8.
14. Greig NH, Tweedie D, Rachmany L, Li Y, Rubovitch V, Schreiber S, et al. Incretin mimetics as pharmacologic tools to elucidate and as a new drug strategy to treat traumatic brain injury. *Alzheimer Dementia* 2014;10:S62-S75.
 15. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7(8):728-41.
 16. Chiu C-C, Liao Y-E, Yang L-Y, Wang J-Y, Tweedie D, Karnati HK, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *J Neurosci Method* 2016;272:38-49.
 17. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsych Dis Treat* 2015;11:97.
 18. Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimica Biophysica Acta* 2012;1822(5):675-84.
 19. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol* 2015;72(3):355-62.
 20. Chio C-C, Lin H-J, Tian Y-F, Chen Y-C, Lin M-T, Lin C-H, et al. Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical HSP70/NF- κ B/IL-6/synapsin I axis in traumatic brain injury rats. *J Neuroinflam* 2017;14(1):90.
 21. Gyoneva S, Ransohoff RM. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: therapeutic potential of targeting cell-cell communication by chemokines. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36(7):471-80.
 22. Wang J, Ma MW, Dhandapani KM, Brann DW. Regulatory role of NADPH oxidase 2 in the polarization dynamics and neurotoxicity of microglia/macrophages after traumatic brain injury. *Free Radical Biol Med* 2017;113:119-31.
 23. Eyles D, Feron F, Cui X, Kesby J, Harms L, Ko P, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinol* 2009;34:S247-S57.
 24. Ahmadzadeh H, Smith DH, Shenoy VB. Viscoelasticity of tau proteins leads to strain rate-dependent breaking of microtubules during axonal stretch injury: predictions from a mathematical model. *Biophysical J* 2014;106(5):1123-33.
 25. Tran HT, LaFerla FM, Holtzman DM, Brody DL. Controlled cortical impact traumatic brain injury in 3xTg-AD mice causes acute intra-axonal amyloid- β accumulation and independently accelerates the development of tau abnormalities. *J Neurosci* 2011;31(26):9513-25.
 26. Albayram O, Kondo A, Mannix R, Smith C, Tsai C-Y, Li C, et al. Cis P-tau is induced in clinical and preclinical brain injury and contributes to post-injury sequelae. *Nature Comm* 2017;8(1):1-17.
 27. Collins-Praino LE, Corrigan F. Does neuroinflammation drive the relationship between tau hyperphosphorylation and dementia development following traumatic brain injury? *Brain Behav Immun* 2017;60:369-82.
 28. Alonso AD, Di Clerico J, Li B, Corbo CP, Alaniz ME, Grundke-Iqbal I, et al. Phosphorylation of tau at Thr212, Thr231, and Ser262 combined causes neurodegeneration. *J Biol Chem* 2010;285(40):30851-60.
 29. Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Guerrero-Munoz MJ, Kiritoshi T, Neugebauer V, et al. Alzheimer brain-derived tau oligomers propagate pathology from endogenous tau. *Sci Reports* 2012;2:700.
 30. Wu JW, Hussaini SA, Bastille IM, Rodriguez GA, Mrejeru A, Rilett K, et al. Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo. *Nature Neurosci* 2016;19(8):1085.
 31. Liu S, Han S, Dai Q, Li S, Li J. BICAO-induced ischaemia caused depressive-like behaviours and

- caspase-8/-9-dependent brain regional neural cell apoptosis in mice. *Stroke Vasc Neurol* 2018;3(1):1-8.
32. Corsellis J, Bruton C, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychological medicine*. 1973;3(3):270-303.
33. Medina M, Hernández F, Avila J. New features about tau function and dysfunction. *Biomolecules* 2016;6(2):21.
34. Petraglia AL, Plog BA, Dayawansa S, Dashnaw ML, Czerniecka K, Walker CT, et al. The pathophysiology underlying repetitive mild traumatic brain injury in a novel mouse model of chronic traumatic encephalopathy. *Surg Neurol Int* 2014;5.
35. Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *Journal of neurotrauma*. 1997;14(7):419-40.
36. Salama M, Mohamed WM. Tau protein as a biomarker for asphyxia: A possible forensic tool? *App Transl Genomics* 2016;9:20-2.
37. Sy M, Kitazawa M, Medeiros R, Whitman L, Cheng D, Lane TE, et al. Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice. *Am J Pathol* 2011;178(6):2811-22.
38. Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, Cardona A, Ransohoff RM, Lamb BT. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron* 2010;68(1):19-31.
39. Hooper C, Meimaridou E, Tavassoli M, Melino G, Lovestone S, Killick R. p53 is upregulated in Alzheimer's disease and induces tau phosphorylation in HEK293a cells. *Neurosci Lett* 2007;418(1):34-7.
40. Härtl R, Gerber LM, Ni Q, Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;109(1):50-6.
41. Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's disease: neurocognition to therapeutics. *Int J Alzh Dis* 2015;2015.
42. Colón YM. Vitamin D Clinical Relevance in the Recovery From Traumatic Brain Injury Among the Military Population. 2016.
43. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1997;314(7098):1855.
44. Soltani Z, Khaksari M, Shahrokhi N, Nakhai N, Shibani V. Cerebral edema changes and neurological consequences after experimental stroke with combined use of estrogen and progesterone. *Iran J Endocr Metabol* 2008;10(6):629-38.
45. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proceed Nat Acad Sci* 2010;107(50):21830-5.
46. Konturek S, Konturek P, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(2):137-54.
47. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *Plos One* 2013;8(3).
48. Yang J, Ou-Yang J, Huang J. Low serum vitamin D levels increase the mortality of cardiovascular disease in older adults: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine* 2019;98(34).
49. Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E, Graves JS, et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology* 2017;88(17):1623-9.
50. Yang K, Chen J, Li X, Zhou Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease: A

- meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 2019;98(35).
51. Murri MB, Respino M, Masotti M, Innamorati M, Mondelli V, Pariante C, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;150(1):235-9.
 52. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17(1):16.
 53. El-Atifi M, Dreyfus M, Berger F, Wion D. Expression of CYP2R1 and VDR in human brain pericytes: the neurovascular vitamin D autocrine/paracrine model. *Neuroreport* 2015;26(5):245-8.
 54. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
 55. Al-Harbi AN, Khan KM, Rahman A. Developmental vitamin D deficiency affects spatial learning in wistar rats. *J Nutr* 2017;147(9):1795-805.
 56. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The role of vitamin D in brain health: a mini literature review. *Cureus* 2018;10(7).
 57. Nissou M-F, Guttin A, Zenga C, Berger F, Issartel J-P, Wion D. Additional clues for a protective role of vitamin D in neurodegenerative diseases: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 triggers an anti-inflammatory response in brain pericytes. *J Alzh Dis* 2014;42(3):789-99.
 58. Khairy EY, Attia MM. Protective effects of vitamin D on neurophysiologic alterations in brain aging: role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Nutr Neurosci* 2019:1-10.
 59. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343(2):139-43.
 60. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(3):100-5.
 61. Baig S, Khan AN. Vitamin D Therapy and Relief of Pain. *J Coll Physic Surge Pakistan* 2017;27(10):595-6.
 62. Herac M, Niederle B, Raderer M, Krebs M, Kaserer K, Koperek O. Expression of somatostatin receptor 2A in medullary thyroid carcinoma is associated with lymph node metastasis. *Apmis* 2016;124(10):839-45.
 63. Sloka S, Zhornitsky S, Silva C, Metz LM, Yong VW. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 protects against immune-mediated killing of neurons in culture and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Plos One* 2015;10(12).
 64. Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Durán A, Tse S, Cashman JR, et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1 α , 25 (OH) 2-vitamin D 3 promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzh Dis* 2012;29(1):51-62.
 65. Tang H, Hua F, Wang J, Yousuf S, Atif F, Sayeed I, et al. Progesterone and vitamin D combination therapy modulates inflammatory response after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2015;29(10):1165-74.
 66. Briones TL, Darwish H. Retraction notice to "Decrease In Age-Related Tau Hyperphosphorylation And Cognitive Improvement Following Vitamin D Supplementation Are Associated With Modulation Of Brain Energy Metabolism And Redox State" *Neuroscience* 262 (2014) 143–155. Elsevier; 2014.
 67. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder,

- schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 2015;29(6):2207-22.
68. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil* 2010;7(1):50.
69. Aoki K, Sakuma M, Endo N. The impact of exercise and vitamin D supplementation on physical function in community-dwelling elderly individuals: A randomized trial. *J Orthop Sci* 2018;23(4):682-7.

INVESTIGATING THE EFFECT OF VITAMIN D IN PREVENTING THE PROGRESSION OF TRAUMATIC BRAIN INJURIES RELYING ON THE PROCESS OF TAUPATHY AND NEUROINFLAMMATION: A REVIEW STUDY

Jaber Jafarzadeh¹, Vali Musazadeh^{2*}, Parviz Shahabi³

Received: 28 June, 2020; Accepted: 17 October, 2022

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is defined as a change in brain function such as confusion, changes in consciousness, coma, epileptic seizures, or damage to emotional or motor centers caused by any blow to the head or factors that increase intracranial pressure. The most common causes of TBI are road accidents, falls from heights, and injuries during exercise. A precise and well-known mechanism for the pathogenesis of TBI has not yet been determined. Some suggested mechanisms for it included axon damage due to trauma, separation of tau protein from microtubules, increased pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6), and altered neurotransmitter synthesis. There is no specific treatment recommendation for the disease by the FDA. The aim of this study was to analyze the mechanisms involved in the pathogenesis of brain trauma and the role of vitamin D in preventing and controlling the resulting injuries. In this review research, electronic databases such as PubMed, Google Scholar, Scopus, and SID were searched to extract information.

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that easily crosses the blood-brain barrier (BBB) and acts through nuclear and membrane receptors. Because of its role in controlling inflammatory processes, improving the growth, repairing the nerve cells, and preventing the progression of neuronal induction pathways (Taupathy, etc.), vitamin D could be recommended for the treatment of this disease. The results of observations to date have shown that vitamin D can be effective in preventing the progression of traumatic brain injuries.

Keywords: TBI, Inflammation, Tao Protein, Vitamin D, Vitamin D Receptor

Address: Faculty of Nutrition and Food Science, Tabriz University of medical science, Tabriz, Iran

Tel: +989145632011

Email: Mosazadeh.vali05@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 33(3): 211 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

¹ Faculty of Nutrition and Food Science, Tabriz University of medical science, Tabriz, Iran

² Faculty of Nutrition and Food Science, Tabriz University of medical science, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

³ Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran