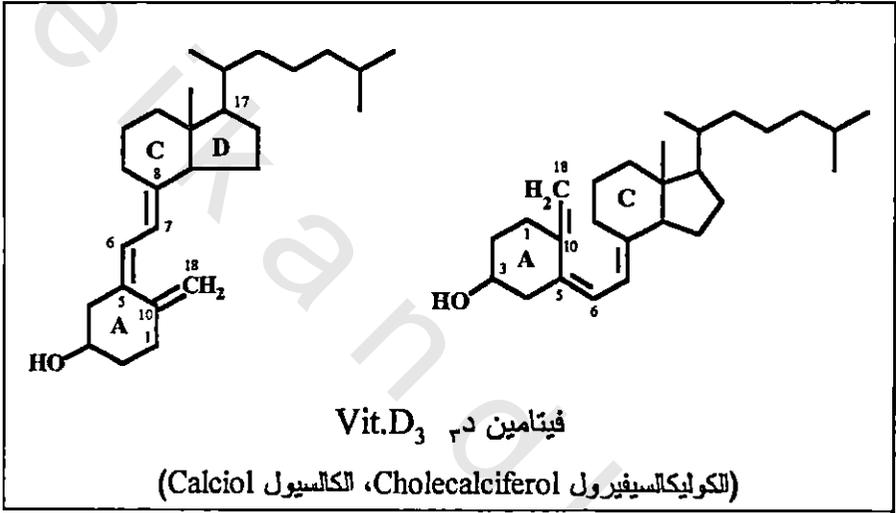


الفصل الثالث

فيتامين د Vitamin D

١- التركيب الكيميائي



٢- المرادفات

- ١- الفيتامين المضاد (المانع) للكساح Antirachitic vitamin
- ٢- Rachitamin
- ٣- Rachitasterol
- ٤- فيتامين د_٢ Vit.D₂ (الكالسيفيرول Calciferol و الإرجوكالسيفيرول Ergocalciferol)
- ٥- فيتامين د_٣ Vit.D₃ (الكوليكالسيفيرول Cholecalciferol، الكالسيول Calciol)

٣- الخواص والتفاعلات

المظهر: مسحوق أبيض، درجة الإنصهار $MP 84,85^{\circ}C$. الذوبان: ذائب فى البنزين والكلوروفورم والإيثر والأسيتون وكحول الإيثايل، غير ذائب فى الماء. ثابت Stable تجاه كل من الحرارة والحمض والقلوى والاختزال، ولكنه غير ثابت Unstable تجاه كل من الأوكسدة والضوء.

٤- صور الفيتامين النشطة

هناك العديد من الصور الفسيولوجية النشطة لفيتامين د، والغالبية العظمى منها ناتجة من بادئات فيتامين د Provitamins D المختلفة بعد تعريضها للإشعة فوق البنفسجية UV. الصورة الغذائية الطبيعية لفيتامين د هى الكوليكالسيفيرول، ويخلق هذا المركب أيضاً فى الجلد فى ضوء الشمس. بعض الأغذية تكون غنية أو تُدعم Fortified بالمركب المخلق إرجوكالسيفيرول Ergocalciferol والذى يحضر عن طريق تشعيع الاستيرويد إرجوستيرول Steroid ergosterol بالأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet irradiation. يخضع الإرجوكالسيفيرول لنفس تفاعلات التمثيل الغذائى التى يخضع لها الكوليكالسيفيرول، وله نفس النشاط الحيوى. الدراسات الأولى أطلقت اسم فيتامين د_١ Vit.D₁ على نواتج المخلوط غير النقى والمشتقة من تشعيع الإرجوستيرول، لكن عندما تم التعرف على الإرجوكالسيفيرول أطلق عليه فيتامين د_٢، وعندما تم التعرف على الفيتامين الفسيولوجى Physiological vitamin الكوليكالسيفيرول أطلق عليه فيتامين د_٣، ثم توالت الاكتشافات بعد ذلك وأعطيت أرقام متتابعة تبعاً لتتابع إكتشافاتها.

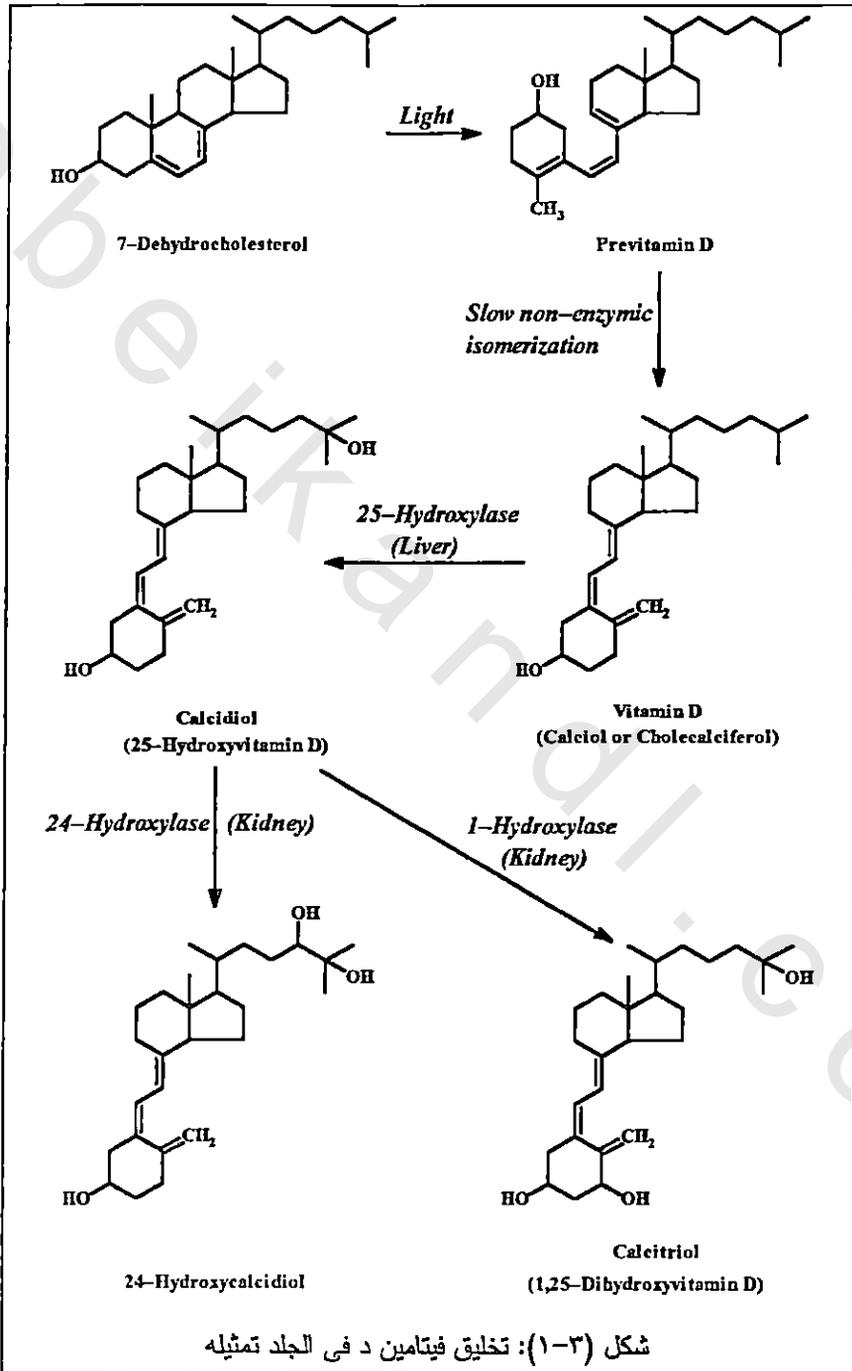
والصور الفسيولوجية النشطة لمجموعة فيتامين د تتضمن: - فيتامين د_٢ وفيتامين د_٣ وإسترات فوسفات فيتامين د_٢ وفيتامين د_٣. وهناك مشابهاة نشطة أخرى تتبع أيضاً مجموعة فيتامين د وهى فيتامين د_٤ وفيتامين د_٥ وفيتامين د_٦، وتخلق كلها من

تشعب بادئات فيتامين د المختلفة.

٥- تخليق فيتامين د في الجلد

ينتج فيتامين د_٣ في جسم الإنسان عندما يتعرض الاستيرويد ٧-ديهيدروكولستيرول 7-Dehydrocholesterol (بروفيتامين د_٣)؛ والذي يعتبر كنتاج وسطي Intermediate في تخليق الكولستيرول؛ للأشعة فوق البنفسجية. وعلى ذلك، مادام يتعرض الجسم لأشعة الشمس المناسبة ولفترات كافية تقل احتياجاته الغذائية من فيتامين د بدرجة كبيرة جداً، وربما يستغنى عنها.

يخلق فيتامين د_٣ أساساً في الخلايا القرنية Keratinocytes، وهي خلايا توجد في بشرة (أدمة) Epidermis الجلد. فتحت تأثير ضوء شمس الصيف (طول موجة الأشعة فوق البنفسجية يتراوح بين ٢٩٠ و ٣١٥ نانومتر nm) يخضع البروفيتامين د_٣ (٧-ديهيدروكولستيرول) لتفاعل غير إنزيمي ويتحول تحولاً ضوئياً Photoconversion إلى برى فيتامين د_٣ Previtamin D₃ (شكل ٣-١). وأقل طاقة إشعاعية Radiation energy لازمة لذلك هي ٢٠ ميلي جول لكل سنتيمتر مربع من الجلد. وتتناسب كمية البرى فيتامين د_٣ المتكونة تناسباً طردياً مع الصيغة الأسية Exponential fashion للأشعة فوق البنفسجية النافذة (الداخلية) U.V input. يخضع بعد البرى فيتامين د_٣ لتفاعل غير إنزيمي آخر بطيء ويتحول تلقائياً خلال ثلاثة أيام إلى فيتامين د_٣ في تفاعل يُحث (يُنشط) بواسطة طاقة حرارية Thermal energy مستمدة من ضياء الشمس Sun shine. بعد ذلك يمتص الكوليكالسيفيرول إلى مجرى الدم. ومن ناحية أخرى، استمرار التعرض لضوء الشمس يسبب أيضاً تكسيراً ضوئياً Photodegradation للبرى فيتامين د_٣ إلى نواتج غير نشطة Inactive products في تفاعل تحفزه الأشعة فوق البنفسجية أيضاً، ولكن عند أطوال موجية تتراوح بين ٣١٥ و ٣٣٠ نانومتر.



وعلى ذلك، يشاء السميع العليم أن يقوم ضوء الشمس بعمليتين متناقضتين تماماً، ومن خلالهما يتم تنظيم إنتاج فيتامين د_٣ في الجسم، وهاتين العمليتين:-

١- حث (تنبيه) Stimulation إنتاج فيتامين د_٣.

٢- كبح (تقييد) Restriction زيادة إنتاج Over production فيتامين د_٣.

في الشتاء يكون ضوء الشمس قليلاً، لذلك لا بد من الاهتمام بالمصادر الغذائية الغنية بفيتامين د (خصوصاً الأسماك والكبد واللبن المشع Irradiated milk؛ المعامل بالأشعة فوق البنفسجية) لتعويض النقص في فيتامين د الذي ينتج عن طريق التعرض لأشعة الشمس.

في إنجلترا وتحت الظروف المناخية المعتدلة، توجد تباينات موسمية ملحوظة في تركيز فيتامين د في البلازما. فقد لوحظ أقصى تركيز لفيتامين د في نهاية فصل الصيف، وأقل تركيز له في نهاية فصل الشتاء. فعلى الرغم من سطوع الشمس في فصل الشتاء أكثر الأحيان، حتى في جنوب إنجلترا، إلا أن كمية الأشعة فوق البنفسجية ذات الطول الموجي المناسب لتخليق الكوليكالسيفيرول تكون قليلة جداً. على العكس من ذلك، في فصل الصيف تكون الشمس أكثر سطوعاً وفي وضع أكثر ملائمة لذلك، فتزداد كمية الأشعة فوق البنفسجية حتى في الأيام قليلة التلبد وتكون كافية لأن تتغذ إلى الجلد (حتى خلال الملابس) متسببة في إنتاج كميات كبيرة من فيتامين د. في المناطق الشمالية ذات المناخ البارد وخصوصاً المدن الصناعية الملوثة قليلة ضوء الشمس، لا يتعرض مواطنيها للأشعة فوق البنفسجية بدرجة تكفي لسد احتياجاتهم من فيتامين د؛ لذا فيحتاجون لفيتامين د بدرجة كبيرة، ويجب تمويلهم كل عدة أيام بالمصادر الغنية بفيتامين د.

٦- تمثيل فيتامين د

فيتامين د في حد ذاته له نشاط حيوي فعلى (حقيقى) قليل للغاية، ولا بد أن يخضع لعمليات إضافة مجموعات الهيدروكسيل Hydroxylation متعاقبة حتى يكون فعالاً

كهرمون. فالكوليالكالسيفيرول، سواء كان مخلقاً في الجلد أو تم تناوله مع الغذاء، فإنه يمثل كما في شكل (٣-١).

يُحمل الكوليالكالسيفيرول أو الإرجوكالسيفيرول إلى الكبد حيث تضاف إليه مجموعة هيدروكسيل Hydroxylation على الذرة رقم ٢٥ ويتكون المشتق الهيدروكسيلي 25-Hydroxy derivative والميتابوليت 25-Hydroxy cholecalciferol. [25-(OH)-D] يمثل المشتق الرئيسي لفيتامين د_٣ في الدورة الدموية. ففي الكلى Kidneys وبالتحديد في الأنبيبات المتوية القريبة Proximal convoluted tubules الخاصة بالنفرون Nephron يتحول المشتق 25-(OH)-D بعد ذلك إلى الميتابوليت 1- α ,25-Dihydroxycholecalciferol [1,25-(OH)₂-D₃] النشط حيوياً (يسمى أيضاً Calcitriol؛ وهو يعتبر هرموناً نشطاً).

العوامل المسؤولة عن تنظيم تحول الميتابوليت 25-(OH)-D

هناك مجموعة من العوامل تقوم بتنظيم تحول الميتابوليت 25-(OH)-D₃ إما إلى الميتابوليت النشط حيوياً 1,25-(OH)₂-D₃ أو إلى الميتابوليت 24,25-(OH)₂-D₃ غير النشط حيوياً. وبصورة عامة، في الكبد يحدث تنظيم دقيق للإنتاج الكلي من الميتابوليت النشط حيوياً 1,25-(OH)₂-D₃. فتحت تأثير الميتابوليت ذو النشاط الحيوي 1,25-(OH)₂-D₃ ينخفض تخليق (إنتاج) 25-(OH)-D₃ في الكبد، كما يعمل أيضاً على زيادة عملية إزالة Clearance الميتابوليت 25-(OH)-D₃ من البلازما. ولكن الموضع الرئيسي للتنظيم يكون عند خطوة الإنزيم الذي يقوم بحفز إضافة مجموعة هيدروكسيل (الهيدروكسيليز) على ذرة الكربون رقم ١ أو ذرة الكربون رقم ٢٤ 1- or 24-Hydroxylase step (شكل ٣-٢).

١) تحول 25-(OH)-D₃ إلى 1,25-(OH)₂-D₃

هناك عدة عوامل تؤثر على مسار تحول الميتابوليت 25-(OH)-D₃ إلى الميتابوليت النشط 1,25-(OH)₂-D₃ مباشرة. يعمل عامل واحد أو أكثر من عامل من هذه

٦- نقص الفوسفات Phosphate deficiency.

في حالات نقص فيتامين د ربما يكون هناك نقص إلى حد ما في مستوى الميتابوليت $1,25-(OH)_2-D_3$ ، وهذا في حد ذاته يزيد من عملية إضافة مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم ١ (1-Hydroxylation)، ويرجع ذلك لكون الميتابوليت النشط $1,25-(OH)_2-D_3$ كابحاً (مثبطاً) Suppressor لنشاط الإنزيم ١-هيدروكسيلاتيز 1-Hydroxylase.

وعندما يكون فيتامين بقر كافي ومناسب، يظل الإنزيم ١-هيدروكسيلاتيز خاضعاً للتعظيم بالكالسيوم والفوسفات. نقص الكالسيوم يؤدي إلى ظهور حالة نقص الكالسيوم في الدم Hypocalcemia، والتي بالتبعية تعمل على حث زيادة إفراز هرمون الغدة جار الدرقية PTH hypersecretion. مستوى كالسيوم البلازما المنخفض ومستوى هرمون الغدة جار الدرقية المرتفع كلاهما مستقلاً عن الآخر يحث (يدفع) نشاط إنزيم ١-هيدروكسيلاتيز. بالإضافة إلى ذلك، زيادة هرمون الغدة جار الدرقية تؤدي إلى زيادة إخراج الفوسفات في البول Phosphate diuresis. انخفاض مستوى الفوسفات في الدم الناتجة من هذه العملية وانخفاض محتوى الفوسفات في قشرة الكلى Lowed renal cortical phosphate content يحث أيضاً نشاط إنزيم ١-هيدروكسيلاتيز. أخيراً، انخفاض مستوى الفوسفات في حد ذاته يؤدي إلى حالة انخفاض مستوى الفوسفات في الدم Hypophosphatemia، وهذه الحالة تزيد نشاط إنزيم ١-هيدروكسيلاتيز مباشرة. على ذلك، يزداد تحول الـ $25-(OH)-D_3$ إلى الميتابوليت النشط $1,25-(OH)_2-D_3$ كلما دعت الضرورة إلى تحرك الكالسيوم أو الفوسفات من الأمعاء والعظام إلى السائل خارج الخلية Extracellular fluid.

(٢) تحول $25-(OH)-D_3$ إلى $24,25-(OH)_2-D_3$

على العكس من ذلك، يزداد تخليق الميتابوليت $24,25-(OH)_2-D_3$ غير النشط نسبياً عندما يتوافر الكالسيوم والفوسفات، وازدياد نمو العظام Bone accretion.

- على ذلك العوامل المسئولة عن تحول $25-(OH)-D_3$ إلى $24,25-(OH)_2-D_3$ تتضمن:-
- ١- قدر كاف ومناسب من فيتامين د Vit.D sufficiency.
 - ٢- المتابوليت $1,25-(OH)_2-D_3$.
 - ٣- مستوى كالسيوم طبيعي في الدم Normocalcemia.
 - ٤- مستوى كالسيوم مرتفع في الدم Hypercalcemia.
 - ٥- مستوى فوسفات طبيعي في الدم Normophosphatemia.
 - ٦- مستوى فوسفات مرتفع في الدم Hyperphosphatemia.
 - ٧- ارتباط فيتامين د وميتابولياته

في الدم يرتبط فيتامين د_٣ وكل من ميتابولياته: $25-(OH)-D$ و $1,25-(OH)_2-D_3$ و $24,25-(OH)_2-D_3$ جميعها مع الألفا-جلوبيولين α -Globulin. بالإضافة إلى ذلك، تتباين هذه الميتابوليات تبايناً كبيراً من حيث تركيزها في بلازما الإنسان ونصف فترة بقائها في البلازما Plasma half-lives ومعدل إنتاجها (جدول ١-٣). ومما هو جدير بالذكر، تم اكتشاف ما يقرب من ٣٠ ميتابوليت هيدروكسيلي آخر لفيتامين د_٣ بدون دور تمثيلي (وظيفة) واضح.

جدول (١-٣): تباين تركيز ميتابوليات فيتامين د_٣ Vit.D_٣ metabolites في بلازما الإنسان ونصف فترة بقائها في البلازما Plasma half-lives ومعدل إنتاجها في الإنسان

للميتابوليت Metabolite	لتركيز في البلازما (ميكروجرام/لتر)	نصف فترة بقائها في البلازما (باليوم)	معدل الإنتاج للمقدر (ميكروجرام/يوم)
$1,25-(OH)_2-D_3$	٠,٠٣	٠,٢٥	١
$24,25-(OH)_2-D_3$	٢	٤٠-١٥	١
$25-(OH)-D$	٣٠	١٥	١٠

وتخضع الميتابوليات النشطة وغير النشطة لفيتامين د_٣ للعمليات التاليتين:-

١- الإخراج عن طريق الصفراء (المرارة) Biliary excretion.

٢- إعادة تدويرها خلال الكبد والأمعاء Enterohepatic recycling، بمعنى يعاد امتصاصها من الأمعاء وتعود إلى الكبد مرة أخرى ليعاد استخدامها من جديد. هذا، وربما يحدث خلل في عملية إعادة التدوير هذه والذي قد يرجع إلى حدوث مرض في الأمعاء. وبالطبع، قد يساهم هذا في ظهور حالات نقص فيتامين د.

٨- الوظائف التمثيلية والفسولوجية

من الناحية التطبيقية، ينظر الآن لفيتامين د على أنه هرمون Hormone أقرب من أن ينظر إليه كفيتامين. وفيتامين د في هذه الحالة لا يكون هرموناً تقليدياً Classic hormone ينشأ من غدة صماء Endocrine gland، ولكن مسار تحوله الجزيئي منتجاً ميتابوليتات نشطة Active metabolites. وآلية فعله المماثلة للهرمونات الإستيرويدية Steroid hormones التي تفرزها الغدد الهرمونية جعلتنا ننظر إليه على أنه هرمون أقرب من أن ننظر إليه كفيتامين. وبالفعل، الآن يبوب فيتامين د في المراجع الحديثة تبع الهرمونات.

(١) اتزان الكالسيوم

الدور التمثيلي لفيتامين د يتمثل في تحكمه أو سيطرته على الاتزان الداخلي للكالسيوم Calcium homeostasis. يتم التحكم في نشاط الإنزيمات اللذين يسيطرا على تمثيل Calcidiol إما إلى Calcitriol النشط أو 24-Hydroxycalcidiol غير النشط من خلال حالة اتزان الكالسيوم.

يعمل الميتابوليت $1,25-(OH)_2-D_3$ بالتوافق مع هرمون الغدة جار الدرقية Parathyroid hormone (PTH)، كما يتم إنتاج PTH أيضاً استجابة لانخفاض تركيز الكالسيوم في السيرم. يلعب هرمون الغدة جار الدرقية دوراً رئيسياً في تنظيم عملية تنشيط Activation فيتامين د. فالمستويات المرتفعة من هرمون الغدة جار الدرقية تحفز (تنبه) Stimulate إنتاج الميتابوليت $1,25-(OH)_2-D_3$ ، بينما

المستويات المنخفضة منه (PTH) تحث (تدفع) Induce تخليق الميتابوليت غير النشط حيوياً $24,25-(OH)_2-D_3$. وبمجرد أن يتكون الـ $1,25-(OH)_2-D_3$ يعمل في حد ذاته وبمفرده كهرمون ستيرويدي نموذجي (بصورة نموذجية) Typical steroid hormone في الخلايا المخاطية للأمعاء (الميكوزا المعوية) Intestinal mucosal cells. في هذه الخلايا، يقوم الميتابوليت $1,25-(OH)_2-D_3$ بحث تخليق البروتين اللازم لنقل الكالسيوم، والذي يُدعى كالبيدين Calbindin. وفي العظام، يعمل كل من $1,25-(OH)_2-D_3$ وهرمون الغدة جار الدرقية بالتعاون مع بعضهما البعض على دفع (تشجيع) Promote عملية إعادة امتصاص (إمتزاز) العظام Bine resorption (انحلال أو نوبان العناصر المعدنية Demineralization) وذلك عن طريق تثبيته (حث) تنشيط وتكوين الخلايا البانية للعظام Osteoblast formation. وفي نفس الوقت، يقوم $1,25-(OH)_2-D_3$ وهرمون الغدة جار الدرقية بتثبيط Inhibition إخراج الكالسيوم من الكلى؛ وذلك عن طريق تثبيته (حث) عملية إعادة امتصاص الكالسيوم Calcium reabsorption في الأنابيب الكلوية البعيدة Distal renal tubules.

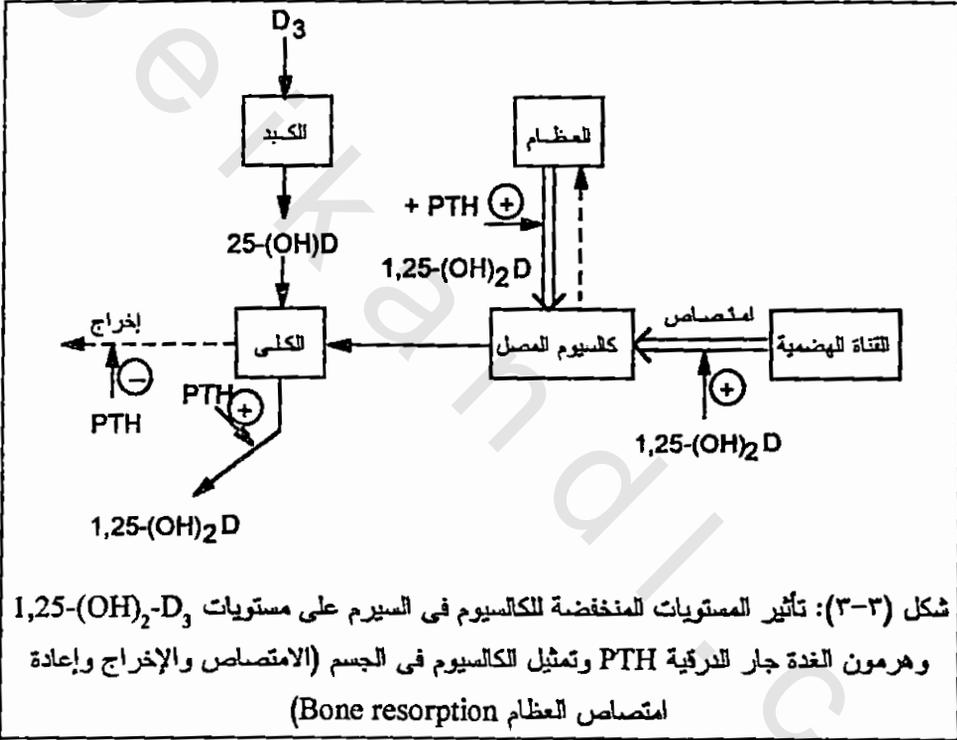
١. استجابة تمثيل الكالسيوم للحالات الفسيولوجية المختلفة

هناك العديد من الحالات الفسيولوجية المختلفة التي يستجيب لها تمثيل الكالسيوم في الجسم؛ وهي على النحو التالي:-

أ- انخفاض الكالسيوم في مصل الدم

تحت تأثير المستويات المنخفضة للكالسيوم في مصل الدم (السيرم) Low serum calcium، تقوم الغدة جار الدرقية بإفراز هرمون PTH. ويقوم هذا الهرمون بحث Stimulate الإنزيم الذي يقوم بتخليق $1,25-(OH)_2-D_3$ Calcitriol وتثبيط الإنزيم الذي يقوم بتخليق $24-Hydroxycalcidiol$ $[24,25-(OH)_2-D_3]$. بمعنى آخر، تحت تأثير المستويات المنخفضة من الكالسيوم ترتفع مستويات كل من هرمون

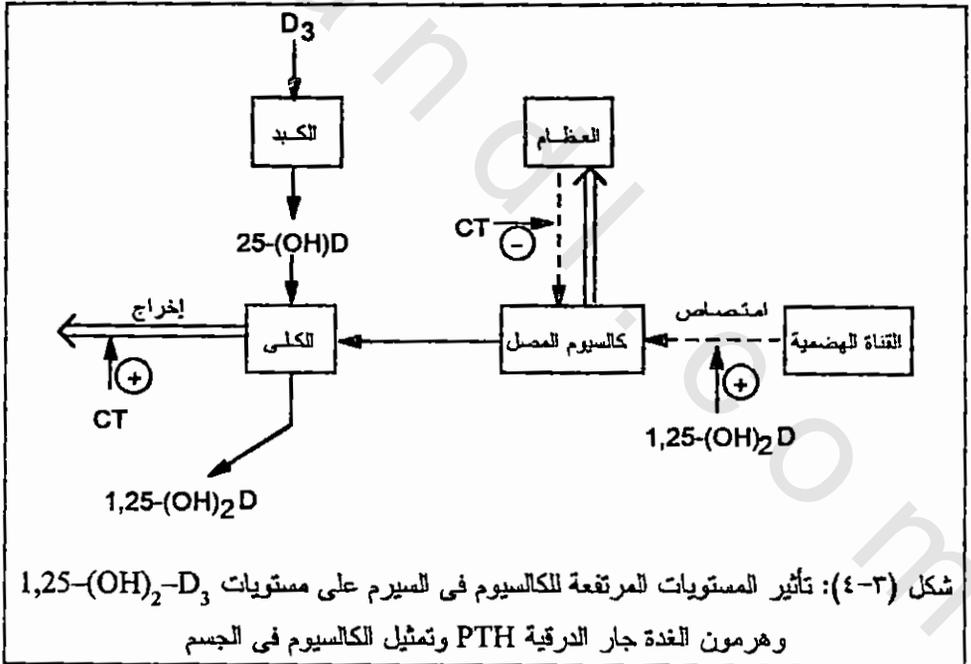
الغدة جار الدرقية و $1,25-(OH)_2-D_3$. وهذا يعمل على زيادة امتصاص الكالسيوم Calcium absorption وإعادة امتصاص العظام Bone resorption؛ وفي نفس الوقت يتم تثبيط إخراج الكالسيوم (شكل ٣-٣). والمحصلة النهائية لهذا بالطبع هي ارتفاع مستويات الكالسيوم في السيرم.



ب- ارتفاع مستوى الكالسيوم في مصل الدم

المستويات المرتفعة للكالسيوم في مصل الدم High serum calcium تُوقِف إنتاج هرمون الغدة جار الدرقية. والمستويات المنخفضة من PTH تسمح بأن يُمتل (يحول) $25-(OH)-D$ إلى الميثابوليت $24,25-(OH)_2-D_3$ بدلاً من أن يتحول إلى $1,25-(OH)_2-D_3$ (شكل ٣-٤). وفي غياب كل من هرمون الغدة جار

الدرقية و $1,25-(OH)_2-D_3$ يحدث تأثيران: تثبيط عملية إعادة امتصاص العظام وزيادة إخراج الكالسيوم. والمستويات المرتفعة من الكالسيوم والفوسفات Phosphate في السيرم تزيد من معدل تمعدن العظام Bone mineralization (ترسيب العناصر المعدنية في العظام). وعلى ذلك، تكون العظام مستودعاً Reservoir (مخزناً) هاماً جداً للكالسيوم والفوسفات اللازمين للمحافظة على اتزان Homeostasis مستوياتها في السيرم. فعندما يكون فيتامين د والكالسيوم الغذائي كافيين، لا يحدث بالطبع فقد في كالسيوم العظام. ومع ذلك، عندما يكون تركيز الكالسيوم الغذائي منخفضاً؛ فإن كل من $1,25-(OH)_2-D_3$ وهرمون الغدة جار الدرقية سوف يسببا بالطبع انحلالاً للعناصر المعدنية من العظام حتى يظل تركيز الكالسيوم في الدم ثابتاً (المحافظة على المستويات الطبيعية للكالسيوم في السيرم).



٢) تخليق بروتين الارتباط بالكالسيوم

يعمل Calcitriol مثل فعل الهرمون الاستيرويدي، حيث يرتبط مع بروتين مستقبل نووي (في النواة) Nuclear receptor protein مكوناً معقداً مكون منهما معاً Calcitriol-receptor complex. يرتبط بعد ذلك هذا المعقد مع مركز معين في الجين Enhancer site of the gene ويقوم بتنشيطه، وهذا بدوره يزيد من عمليتي الترجمة والنسخ الخاصة ببروتين يسمى بروتين الارتباط بالكالسيوم (C-BP) Calcium-binding protein، فتزداد كميته في الخلية.

٣) امتصاص الكالسيوم وانتقاله

في خلايا الميكوزا المعوية، حيث يكون بروتين الارتباط بالكالسيوم الداخلي Intracellular calcium-binding protein ضرورياً لامتصاص الكالسيوم من الغذاء؛ هنا يكون لفيتامين د فعلاً (دوراً) آخرأً وهو زيادة انتقال الكالسيوم عبر الغشاء المخاطي (الميكوزي) Mucosal membrane. تلاحظ هذه الزيادة في انتقال الكالسيوم في الحال وبسرعة بعد تناول فيتامين د. بينما الزيادة في امتصاص الكالسيوم تحت تأثير الفيتامين فتستجيب ببطء لفيتامين د، وهذا لأنها تعتمد على تخليق بروتين الارتباط بالكالسيوم من جديد.

٤) تحرك الكالسيوم

يعمل Calcitriol أيضاً على زيادة الكالسيوم في البلازما عن طريق حث تحرك Mobilization الكالسيوم من العظام. ويتم إنجاز هذا عن طريق تنشيط الخلايا البانية للعظام Osteoblast cells. ومع ذلك، فهو يعمل على حث تأسيس عظام جديدة لتحل محل المفقود منها، وذلك عن طريق حث تكشف (نمو) Development وتقوية خلايا بنية العظام.

٥) وظائف تنظيمية

بالإضافة إلى الوظائف السابقة، هناك العديد من الوظائف التنظيمية Regulatory

functions التي يشارك فيها Calcidiol، والتي ترتبط جميعها مع التغيرات التي تحدث في بروتين الارتباط بالكالسيوم الداخلي، ومن ثم تركيز الكالسيوم داخل الخلايا. يقوم Calcidiol بتنظيم تخليق بعض الإنزيمات المنظمة Regulatory enzymes (إنزيمات التنظيم)، وإفراز بعض الهرمونات، متضمنة الإنسولين Insulin، وإن كان في معظم الحالات لا يعمل (Calcidiol) بمفرده.

٦ مقاومة العدوى الميكروبية

تم التعرف على مستقبلات لمركب Calcitriol في الجهاز المناعي Immune system، لذا ففيتامين د (مثل فيتامين أ) لازم أيضاً لحفز وتنشيط جهاز المناعة، ومن ثم مقاومة العدوى الميكروبية.

هذا، وربما يساهم فيتامين د في عمليات أخرى غير مساهمته في تنظيم أوزان الكالسيوم. فقد ثبت وجود مستقبلات للميتابوليت $1,25-(OH)_2-D_3$ في العديد من الأنسجة متضمنة الغدة جار الدرقية Parathyroid gland والخلايا الجزيرية للبنكرياس Islet cells of pancreas وخلايا الجلد القرنية Keratinocytes of skin والخلايا النخاعية Myeloid stem cells في النخاع العظمى Bone marrow. ودور فيتامين د في هذه الأنسجة مازال غير معروفاً على وجه الدقة، وإن كان موضوعاً شيقاً يستحق البحث والدراسة.

٩- امتصاص فيتامين د

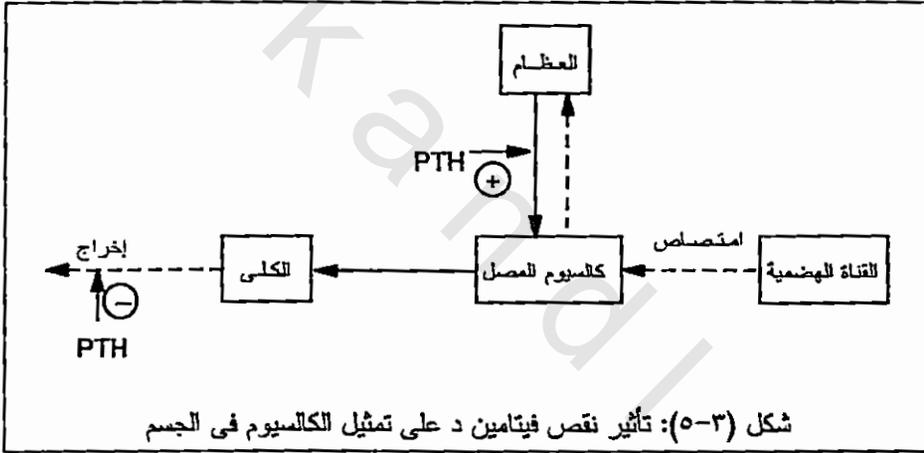
يمتص فيتامين د بالدرجة الأولى في الصائم Jejunum، والصورة التي يمتص عليها أساساً هي الصورة الحرة Free vit.D. وقبل أن يمتص فيتامين د الحر، تتحلل معظم إستراته مع الأحماض الدهنية مائياً في التجويف المعوي Intestinal lumen إلى فيتامين د حر وأحماض دهنية حرة بواسطة إنزيم الليبيز Lipase في وجود أملاح الصفراء. في الظروف الطبيعية (الفيتامين مصاحباً للغذاء)، عادة ما يمتص مدى متسع من الفيتامين المتناول والذي يتراوح بين ٥٥-٩٩٪.

١٠- تخزين فيتامين د

الكميات الزائدة عن حاجة الأنسجة من فيتامين د تخزن بكفاءة عالية في الأنسجة الدهنية Adipose tissues والكبد Liver والجلد Skin، ويمكن أن يأخذ هذا المستودع عدة شهور حتى يتبدد.

١١- نقص فيتامين د

مقدار فيتامين د الطبيعي في الجسم Normal body pool of vit.D يبلغ ١٠٠٠ ميكروجرام μg . وانخفاض تركيزه Low vit.D يسبب أيضاً انحلالاً للعناصر المعدنية من العظام، والذي يرجع إلى ارتفاع مستويات هرمون PTH (شكل ٣-٥).



معظم أعراض نقص فيتامين د الشائعة هي:-

١- الكساح Rickets في الأطفال صغيرى السن Young children. والأعراض التقليدية للكساح تتضمن تقوس الأرجل Bowlegs وإتواء الرجلين نحو الداخل مع تدانى الركبتان Knock-knee وتقوس العمود الفقري وتشوهات في الحوض وبالتجويف الصدرى.

٢- لين العظام الرخو Osteomalacia في البالغين Adults. ويرجع ذلك لفقد

اعناصر والأملاح من العظام Demineralization of bone، مثلما يحدث في حالات الحمل.

٣- انخفاض معدل النمو. ويرجع ذلك إلى تثبيط وتأخير نمو وتكلس العظام.

٤- زيادة نشاط إنزيم الفوسفاتيز القلوي Alkaline phosphatase. وهى محاولة من العضو لزيادة الفوسفات في الدم.

٥- تشوه تكوين الهيكل العظمى Skeletal malformation. ويرجع ذلك لتثبيط

تكلس العظام. وإذا استمرت هذه الحالة بدون معالجة بسرعة، يظهر الكساح.

ولهذا، تزداد متطلبات فيتامين د كثيراً في حالات الحوامل والأطفال وحالات النزيف.

ويتميز كساح الأطفال باستمرار تكوين النسيج البيخولى العظمى Osteoid matrix

(النسيج الذى بين خلايا العظام) والغضاريف Cartilages ولا يترسب فيها

الكالسيوم والعناصر المعدنية، بمعنى أنه تحت هذه الظروف (نقص فيتامين د) يتكون

نسيج بيخولى وغضاريف ولا تتكلس ولا تتمعدن. وهذا بالطبع يؤدي إلى نشوء

(تكوين) عظام هشة Soft bones ولينة Pliable. أما في البالغين، عندما ينخفض

فيتامين د تحدث عملية انحلال للعناصر المعدنية من العظام السليمة. وعلى ذلك

تكون العظام أكثر هشاشة وأكثر عرضة للكسر، ومن هنا أطلق عليها لين عظام.

هناك مرض آخر يصيب العظام يشابه لين العظام وهو مرض العظام المسامية

(الإسفنجية) Osteoporosis. فى هذا المرض؛ يحدث فقد فى النسيج بيخولى

العضوى الخاص بالعظام Bone organic matrix؛ كما يحدث انحلالاً متقدماً

(متزايداً) فى العناصر المعدنية Progressive demineralization. وعلى ذلك،

يمكن تمييز حالة لين العظام الرخو عن حالة العظام المسامية هذه بسهولة. ففي

الحالة الأولى (لين العظام) يظل النسيج بيخولى العظمى سليماً؛ بينما لا يكون كذلك

فى الحالة الثانية (العظام المسامية).

فى البلاد الأوروبية والولايات المتحدة الأمريكية؛ تدعم المنتجات الغذائية بفيتامين د،

ولهذا أصبح النقص الغذائي لفيتامين د نادراً في هذه البلاد. وحالات النقص الغذائي لفيتامين د التي قد تحدث غالباً ما تلاحظ في فئات معينة.

والفئات التي غالباً ما يلاحظ فيها نقص فيتامين د؛ في هذه المجتمعات؛ تتضمن:-

١- الفئات ذات الدخل المنخفض Low-income.

٢- الكهول (كبيرى السن) Elderly الذين غالباً أقل تعرضاً لأشعة الشمس.

٣- النباتيون المتزمتون Strict vegetarians الذين لا يتناولون إلا ما هو نباتى فقط، وخصوصاً إذا كان غذائهم منخفضاً أيضاً فى محتواه من الكالسيوم وغنياً بالألياف الغذائية High in dietary fibers (ترتبط بالعناصر المعدنية وتقلل الاستفادة منها).

٤- مدمنى الكحول Chronic alcoholics.

ومع ذلك، معظم حالات نقص فيتامين د تكون نتيجة لأمراض أخرى والتي لها علاقة وثيقة بامتصاص وتمثيل فيتامين د. والأمراض المستولة عن نقص فيتامين د

تتضمن:- ١- سوء امتصاص الدهون Fat malabsorption.

٢- أمراض الكبد الحادة Severe liver diseases.

٣- أمراض الكلى الحادة Severe kidney diseases.

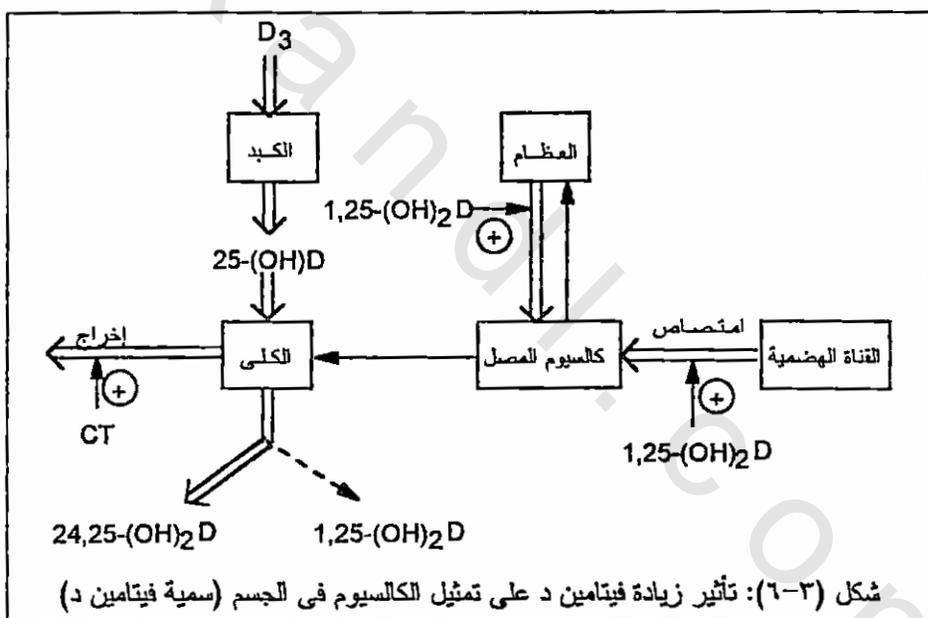
هناك بعض العقاقير الطبية Drugs تتداخل أيضاً مع تمثيل فيتامين د. فعلى سبيل المثال، الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids تنبه (تحث) تحول فيتامين د إلى متيabolites غير نشطة Inactive metabolites. وعلى ذلك، عند المداومة على استخدام مثل هذه العقاقير لفترات طويلة يحدث انحلالاً للعناصر المعدنية من العظام ويصاب المريض بلين عظام.

ومن ناحية أخرى، ينتشر نقص فيتامين د بكثرة إلى حد ما فى البلدان النامية.

١٢- فرط (زيادة) فيتامين د Hypervitaminosis D

زيادة فيتامين د Excess vit.D أيضاً لها تأثيرات سامة عندما يؤخذ بجرعات كبيرة

جدا والتي تصل إلى ١٠-١٠٠ ضعف المخصص الغذائي الموصى به RDA من فيتامين د. إن فرط تناول فيتامين د يزيد امتصاص الكالسيوم، كما يزيد أيضاً من انحلال العناصر المعدنية من العظام. وهذا بدوره يؤدي إلى حالة فرط (زيادة) الكالسيوم في الدم Hypercalcemia والتي يمكن أن تؤدي إلى تكلس إنبشائي Metastatic calcification. وزيادة عملية إعادة امتصاص العظام تسبب أيضاً انحلالاً للعناصر المعدنية من العظام مماثلة لتلك التي تلاحظ في حالات نقص فيتامين د. أخيراً، ارتفاع كالسيوم السيرم يؤدي مباشرة إلى فرط الكالسيوم في البول Hypercalciuria، وهذا بالطبع يهيئ المرضى للإصابة بحصوات الكلى Renal stones. هذا، وشكل (٣-٦) يلخص آلية سمية فيتامين د Vit.D toxicity.



ومما هو جدير بالذكر، ترتبط حالات فرط (زيادة) فيتامين د بالأعراض التالية:-

- ١- فقد الوزن Weight loss.
- ٢- تكلس العديد من الأنسجة الرخوة Calcification of many soft tissues.

٣- ينتظر في النهاية حدوث فشل كلوى Eventual renal failure.

١٣- التعبير عن القيمة الغذائية لفيتامين د

عادة ما تقاس فعالية فيتامين د_٣ potency Vit.D₃ بالوحدات الدولية والوحدات الوزنية (ميكروجرام μg)، كما يعبر عنها أيضاً بوحدات الفارماكوبيا الأمريكية U.S.P. فالوحدة الدولية الواحدة من الكوليكالسيفيرول أو الإرجوكالسيفيرول تكافئ ٠,٠٢٥ ميكروجرام μg وتكافئ أيضاً وحدة واحدة من وحدات الفارماكوبيا الأمريكية U.S.P.

١٤- المصادر الغذائية

بالنسبة للإنسان، هناك مصدران لفيتامين د هما:-

(١) المصدر الداخلى:- ينظر لفيتامين د المتكون تحت الجلد نتيجة التعرض للأشعة فوق البنفسجية UV irradiation على أنه مصدر داخلى لفيتامين د.

(٢) المصدر الغذائى:- ينظر لفيتامين د (د_٣؛ د_٢) الممتص من المصادر الغذائية Dietary sources على أنه المصدر الغذائى الخارجى لفيتامين د. والمصادر الغذائية الغنية بفيتامين د قليلة جداً، لكن أفضل هذه المصادر الغنية بفيتامين د_٣ هي الأسماك الزيتية Oily fish (أسماك المياه المالحة Salt water fish) خصوصاً السلمون Salmon والسردين Sardines والرنجة Herring والماكريل Mackerel؛ والكبد Liver وصفار البيض (المح) Egg yolk والزبد Butter المارجرين Margarine. وفي البلاد الغربية قليلة سطوع الشمس، عادة ما يدعم اللبن والزبد والأغذية الأخرى بفيتامين د_٣ بصورة روتينية والذي يحضر بتشجيع الإرجوستيرول (من الخميرة). هذا، والحد الأدنى Minimum للمتطلب الغذائى اليوم RDA من فيتامين د حوالى ٢,٥ ميكروجرام μg (يعادل ١٠٠ وحدة)، ولكن يوصى بتناول ١٠ ميكروجرام فيتامين د يومياً.

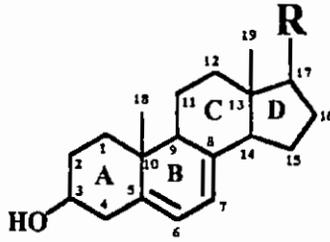
بادئات فيتامين د Provitamin D

مجموعة فيتامين د لها بادئات كثيرة، وجميعها تتبع الإستيرولات Sterols، وتوجد في المصادر الغذائية النباتية والحيوانية. أساس تركيب بادئات فيتامين د هو نواة الاستيرول Sterol ring والتي هي عبارة عن أربع حلقات متداخلة ومرتبطة مع بعضها البعض (جدول ٣-٢). وترقم هذه الحلقات بحروف أبجدية إنجليزية (A، B، C، D؛ على الترتيب) أو بأرقام لاتينية (I، II، III، IV؛ على الترتيب). وتختلف هذه المركبات عن بعضها البعض في النواحي التالية:-

- ١- نوع المجموعة المرتبطة (السلسلة الجانبية R) بنواة الاستيرول.
 - ٢- عدد وأماكن الروابط الزوجية في نواة الاستيرول أو على السلسلة الجانبية (R).
 - ٣- وجود أو عدم وجود مجموعة هيدروكسيل على السلسلة الجانبية (R).
- لكن، جميع هذه البادئات تتشابه فيما بينها في النواحي التالية:-
- ١- وجود مجموعة هيدروكسيل على نواة الاستيرول في الموضع رقم ٣.
 - ٢- وجود رابطتان زوجيتان بين الذرتين ٥ و ٦، وبين الذرتين ٧ و ٨ (الموضعان رقم Δ^5 ورقم Δ^7).

عند امتصاص بادئات فيتامين د في الجسم فإنها تتجمع تحت الجلد. وعندما يعرض الجلد لأشعة الشمس أو للأشعة فوق البنفسجية فإنها تتحول إلى فيتامين. ويعتبر مركب ٧-ديهيدروكولسترول 7-Dehydrocholesterol من البروفيتامينات الرئيسية في الحيوانات الراقية والإنسان، أما الإرجوستيرول فيعتبر بروفيتامين نباتي حيث يوجد في النباتات والخميرة. وعند تنشيط هذه البروفيتامينات بالأشعة فوق البنفسجية تفتح الحلقة الثانية (B) فقط وتتحول إلى برى فيتامينات د.

جدول (٣-٢): بادئات فيتامين د



نواة الستيروول المشتركة في تركيب بادئات فيتامين د

السلسلة الجانبية	الرابطه الزوجية	الاسم	البروفيتامين
	$\Delta^{5,7,22}$	Ergosterol	بروفيتامين د _٢ Provit.D ₂
	$\Delta^{5,7}$	7-Dehydrocholesterol	بروفيتامين د _٣ Provit.D ₃
	$\Delta^{5,7}$	22,23- Dihydroergosterol	بروفيتامين د _٤ Provit.D ₄
	$\Delta^{5,7}$	7-Dehydrositosterol	بروفيتامين د _٥ Provit.D ₅
	$\Delta^{5,7,22}$	7-Dehydrostigmasterol	بروفيتامين د _٦ Provit.D ₆
	$\Delta^{5,7}$	7-Dehydrocampesterol	بروفيتامين د _٧ Provit.D ₇

